

**TESIS DOCTORAL**

**EVENTOS CARDIOVASCULARES EN EL  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**ESTUDIO DEL REGISTRO ESPAÑOL RELESSER**



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

Tesis doctoral presentada por:

María del Carmen Ordóñez Cañizares

Licenciada en Medicina y Cirugía, por la que opta al grado de Doctor en Medicina


Director de la Tesis Doctoral:

Dr. D. Antonio Fernández-Nebro



Publicaciones y  
Divulgación Científica

AUTOR: María del Carmen Ordóñez Cañizares

 <http://orcid.org/0000-0002-6669-2279>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

**TESIS DOCTORAL**

**EVENTOS CARDIOVASCULARES EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ESTUDIO DEL REGISTRO ESPAÑOL RELESSER.**

Tesis presentada por María del Carmen Ordóñez Cañizares, licenciada en Medicina y Cirugía,  
para optar al grado de Doctor

**DIRECTOR:**

Prof. Dr. D. Antonio Fernández-Nebro

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Málaga, Septiembre 2015**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA

Don ANTONIO FERNÁNDEZ-NEBRO, Doctor en Medicina y Cirugía,

**CERTIFICA que D<sup>a</sup> María del Carmen Ordóñez Cañizares, ha obtenido y estudiado bajo mi dirección el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada: “Eventos cardiovasculares en el lupus eritematoso sistémico. Estudio del registro español RELESSER”.**

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga,  
Septiembre 2015.

Fdo: Dr. Antonio Fernández-Nebro



Este estudio ha sido apoyado por el FIS (ISCIII) PI11/02857. También ha sido financiado parcialmente por: GSK, UCB, Roche y Novartis. El Dr. Pego-Reigosa recibe apoyo de BIOCAPS (beca 316265) del 7º Programa Marco de la Unión Europea (FP7/REGPOT-2012–2013.1).



*Dedicada a mis padres*



## ÍNDICE GENERAL

<b>I. RESUMEN .....</b>	<b>21</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>25</b>
1.- DEFINICIÓN.....	25
2.- EPIDEMIOLOGÍA .....	25
3.- ETIOPATOGENIA.....	26
3.1.- Factores genéticos .....	26
3.2.- Factores ambientales .....	26
3.3.- Factores hormonales.....	27
3.4.- Factores inmunológicos .....	27
4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	28
4.1.- Síntomas generales.....	28
4.2.- Manifestaciones dermatológicas .....	28
4.3.- Manifestaciones musculoesqueléticas.....	28
4.4.- Manifestaciones renales .....	28
4.5.- Manifestaciones neuropsiquiátricas .....	29
4.6.- Manifestaciones cardiovasculares .....	29
4.7.- Manifestaciones del aparato respiratorio.....	29
4.8.- Manifestaciones gastrointestinales.....	30
4.9.- Manifestaciones hematológicas.....	30
4.10.- Manifestaciones oculares .....	30
5.- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO .....	31
5.1.- Anticuerpos antifosfolípido.....	31
5.1.1.- Anticoagulante lúpico .....	31
5.1.2.- Anticuerpos anticardiolipina. ....	31
5.1.3.- Anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I .....	32
5.2.- Síndrome antifosfolípido.....	32
6.- ESTUDIOS DE LABORATORIO .....	33
7.- DIAGNÓSTICO .....	34
8.- TRATAMIENTO.....	36
8.1.- Medidas generales.....	37
8.2.- Tratamiento farmacológico .....	37
8.2.1.- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). ....	37
8.2.2.- Antipalúdicos .....	37

8.2.3.- Glucocorticoides.....	37
8.2.4.- Inmunosupresores.....	38
8.2.5.- Terapia biológica en el LES.....	39
8.2.6.- Otras terapias.....	40
8.3.- Tratamiento del SAF en el LES.....	40
8.3.1.- Pacientes con LES portadores de AAF sin manifestaciones clínicas.....	40
8.3.2.- Pacientes con AAF positivos y trombosis.....	41
8.3.3.- Tratamiento farmacológico de las mujeres embarazadas con SAF.....	41
8.3.4.- Tratamiento del SAF catastrófico.....	41
9.- CONSECUENCIAS DEL LES.....	42
9.1.- Pronóstico.....	42
9.2.- Mortalidad.....	43
9.3.- Morbilidad.....	43
9.3.1.- Infecciones.....	43
9.3.2.- Osteoporosis.....	44
9.3.3.- Osteonecrosis.....	44
9.3.4.- Neoplasias.....	44
9.3.5.- Fallo ovárico.....	45
9.3.6.- Aterosclerosis.....	45
10.- ATROSCLEROSIS ACELERADA EN EL LES.....	45
10.1.- Epidemiología de los eventos cardiovasculares en el LES.....	45
10.2.- Patogénesis de la aterosclerosis en el LES.....	46
10.2.1.- Fases evolutivas de la placa de ateroma.....	46
10.2.2.- Factores de riesgo cardiovascular en el LES.....	47
11.- FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES ASOCIADOS A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL LES.....	48
11.1.- Edad.....	48
11.2.- Sexo.....	48
11.3.- Tabaquismo.....	48
11.4.- Diabetes Mellitus.....	49
11.5.- Hipertensión arterial.....	49
11.6.- Dislipemia.....	50
11.7.- Obesidad.....	51
11.8.- Síndrome metabólico.....	51
11.9.- Menopausia precoz.....	52

12.- FACTORES DE RIESGO NO TRADICIONALES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL LES .....	52
12.1.- Factores de riesgo relacionados con la inflamación .....	52
12.1.1.- Proteína C reactiva .....	52
12.1.2.- Marcadores endoteliales .....	53
12.1.3.- Citoquinas proinflamatorias .....	53
12.1.4.- Receptores Toll-like .....	54
12.1.5.- Complemento .....	55
12.2.- Factores de riesgo relacionados con el lupus eritematoso sistémico.....	55
12.2.1.- Actividad del LES .....	55
12.2.2.- Duración y daño asociado al LES .....	55
12.2.3.- Disfunción y daño endotelial.....	56
12.2.4.- Autoanticuerpos .....	57
12.2.5.- Tratamiento del lupus eritematoso sistémico .....	58
<b>III. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>63</b>
<b>IV. HIPÓTESIS.....</b>	<b>65</b>
<b>V. OBJETIVOS .....</b>	<b>71</b>
1.- Objetivo principal .....	71
2.- Objetivos secundarios .....	71
<b>VI. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>75</b>
1.- DISEÑO .....	75
2.- PACIENTES .....	75
2.1.- Población diana .....	75
2.2.- Población de estudio .....	75
2.2.1.- Criterios de inclusión .....	75
2.2.2.- Criterios de exclusión.....	75
3.- RECLUTAMIENTO.....	76
4.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO .....	76
5.- VARIABLE RESULTADO.....	77
5.1.- Cardiopatía isquémica.....	77
5.2.- ACV .....	77
5.3.- Enfermedad arterial periférica.....	77
6.- VARIABLES DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES OPERATIVAS .....	77
6.1.- Variables generales y demográficas .....	77
6.2.- Manifestaciones de LES.....	79

6.3.- Manifestaciones de SAF .....	80
6.3.1.- Embarazo .....	80
6.3.2.- Criterios de Sidney de SAF .....	80
6.4.- Comorbilidades.....	81
6.5.- Manifestaciones generales .....	82
6.6.- Manifestaciones cutáneo-mucosas.....	82
6.6.1.- Actividad .....	82
6.6.2.- Daño.....	82
6.7.- Manifestaciones osteoarticulares .....	82
6.7.1.- Actividad .....	82
6.7.2.- Daño.....	83
6.7.3.- Otras.....	83
6.8.- Manifestaciones respiratorias .....	83
6.8.1.- Actividad .....	83
6.8.2.- Daño.....	83
6.9.- Manifestaciones cardiovasculares .....	84
6.9.1.- Actividad .....	84
6.9.2.- Daño.....	84
6.10.- Manifestaciones vasculares periféricas.....	84
6.10.1.- Daño.....	84
6.10.2.- Otras.....	84
6.11.- Manifestaciones renales.....	85
6.11.1.- Generales .....	85
6.11.2.- Actividad. ....	85
6.11.3.- Recidivas renales .....	85
6.11.4.- Daño.....	85
6.11.5.- Otras.....	86
6.12.- Manifestaciones neuropsiquiátricas .....	86
6.12.1.- Actividad .....	86
6.12.2.- Daño.....	86
6.12.3.- Otras.....	87
6.13.- Manifestaciones oftalmológicas .....	87
6.13.1.- Actividad .....	87
6.13.2.- Daño.....	87

6.13.3.- Otras .....	87
6.14.- Manifestaciones gastrointestinales.....	87
6.14.1.- Actividad.....	87
6.14.2.- Daño .....	88
6.15.- Manifestaciones hematológicas.....	88
6.16.- Manifestaciones inmunológicas .....	88
6.17.- Otras manifestaciones clínicas .....	89
6.17.1.- Otras .....	89
6.17.2.- Malignidad .....	89
6.17.3.- Conectivopatías asociadas.....	89
6.17.4.- Manifestaciones raras.....	89
6.18.- Variables relacionadas con la mortalidad.....	89
6.18.1.- Hospitalizaciones .....	89
6.18.2.- Infecciones .....	90
6.18.3.- Exitus .....	91
6.19.- Variables relacionadas con tratamiento.....	91
6.19.1.- Tratamiento farmacológico del LES .....	91
6.19.2.- Tratamiento no farmacológico del LES .....	93
6.19.3.- Tratamiento de las comorbilidades del LES .....	93
6.20.- Evaluación del LES.....	93
7.- METODO ESTADÍSTICO.....	94
8.- ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD. ....	95
<b>VII. RESULTADOS .....</b>	<b>99</b>
1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	99
1.1.- Características demográficas de la población de estudio. ....	100
1.2.- Comorbilidades y factores de riesgo tradicionales de la población de estudio ...	101
1.3.- Características clínicas y analíticas de la población de estudio. ....	102
1.4.- Tratamientos recibidos por la población de estudio.....	104
1.5.- Eventos cardiovasculares de la población a estudio.....	105
2.- FACTORES ASOCIADOS A LOS EVENTOS CV DESDE EL DIAGNÓSTICO DE LES .....	106
2.1.- Factores demográficos .....	106
2.2.- Factores de riesgo tradicionales y comorbilidades.....	107
2.3.- Factores de riesgo relacionados con el LES.....	108
2.4.- Factores relacionados con el tratamiento .....	110

3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	111
<b>VIII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>115</b>
1.- Prevalencia de los eventos CV .....	115
2.- Factores demográficos .....	117
3.- Factores de riesgo tradicionales.....	117
4.- Factores de riesgo relacionados con el LES .....	119
5.- Fortalezas y limitaciones del estudio .....	121
<b>IX. CONCLUSIONES .....</b>	<b>125</b>
<b>X. ABREVIATURAS.....</b>	<b>127</b>
<b>XI. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>135</b>
<b>XII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>139</b>
<b>XIII. ANEXOS.....</b>	<b>169</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Criterios de clasificación de Sydney del SAF.	33
Tabla 2	Criterios revisados de la ACR para la clasificación del LES 1997.	35
Tabla 3	Criterios de clasificación del LES SLICC 2012.	36
Tabla 4	Factores de riesgo cardiovascular en el LES.	48
Tabla 5	Posible efecto de los autoanticuerpos en la aterosclerosis.	58
Tabla 6	Características demográficas de los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.	101
Tabla 7	Comorbilidades y factores de riesgo tradicionales de los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.	102
Tabla 8	Características clínicas de los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.	103
Tabla 9	Características analíticas de los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.	104
Tabla 10	Fármacos recibidos por los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.	105
Tabla 11	Eventos cardiovasculares que presentaron los 269 pacientes tras el diagnóstico de LES.	106
Tabla 12	Análisis bivariante de los factores demográficos y los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.	107
Tabla 13	Análisis bivariante de las comorbilidades y los factores de riesgo tradicionales relacionados con los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.	108
Tabla 14	Análisis bivariante de las características clínicas y los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.	109
Tabla 15	Análisis bivariante de las características analíticas y los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.	110
Tabla 16	Análisis bivariante entre los fármacos utilizados para el tratamiento del LES y los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.	111
Tabla 17	Análisis multivariante de los factores predictores de eventos CV tras el diagnóstico de LES en los pacientes del proyecto RELESSER-TRANS.	112

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Evolución de las diversas causas de mortalidad en el LES.	42
Figura 2	Algoritmo terapéutico del SAF en el embarazo.	43
Figura 3	Prevalencia de placas ateroscleróticas según la edad.	45
Figura 4	Proceso inflamatorio en la formación de la placa de ateroma.	47
Figura 5	Flujo de inclusión de los pacientes en el proyecto RELESSER-TRANS.	99

## RESUMEN



## I. RESUMEN

**Objetivos:** (1) Estudiar la frecuencia de eventos cardiovasculares (CV) que presentaron los pacientes de una gran cohorte española de lupus eritematoso sistémico (LES) tras el diagnóstico de la enfermedad, y (2) investigar los principales factores de riesgo implicados en la aterosclerosis.

**Material y métodos:** Estudio transversal retrospectivo basado en RELESSER, un registro multicéntrico, nacional de pacientes diagnosticados de LES. *Pacientes:* sujetos con diagnóstico de LES (criterios ACR 1997), atendidos en 45 servicios de Reumatología españoles. *Variables:* demográficas, clínicas, factores de riesgo tradicionales y eventos CV. La variable de desenlace fue *evento CV* que se definió por la presencia de al menos uno de los siguientes tras el diagnóstico de LES: 1) Enfermedad cardíaca isquémica (infarto agudo de miocardio y/o angina por clínica y/o electrocardiograma y/o enzimas y/o coronariografía), 2) accidente cerebrovascular (ACV) basado en un diagnóstico previo o por clínica y/o imagen; y 3) enfermedad arterial periférica por diagnóstico previo o por imagen. Los pacientes con eventos CV previos al diagnóstico de LES se excluyeron del análisis. *Protocolo:* la información fue recogida a partir de las historias clínicas usando un protocolo específico en una plataforma web y con previo entrenamiento de los investigadores. *Análisis estadístico:* Descriptivo y comparaciones entre grupos utilizando  $\chi^2$ , T-Student o U Mann-Whitney. Análisis de regresión logística múltiple para analizar los posibles factores de riesgo CV asociados a aterosclerosis.

**Resultados:** Desde el año 2.011 al 2.012, 3.658 pacientes con LES fueron reclutados en RELESSER y solo 9 se excluyeron por insuficiente información sobre eventos CV. De los 3.649 restantes, 374 (10,9%) presentaron al menos un evento CV. Doscientos sesenta y nueve (7,4%) pacientes tuvieron 318 eventos CV tras el diagnóstico de LES. El 86,2% de esos pacientes eran mujeres, mediana [RIQ] de edad de 54,9 años [43,2–66,1] y una duración del LES de 212,0 meses [120,8–289,0]. La media (DE) de edad al cuando sufrieron el primer evento CV fue 48,6 (17,1) años. Los ACV (5,7%), fueron los eventos más frecuentes seguidos de la cardiopatía isquémica (3,8%) y la enfermedad arterial periférica (2,2%). El análisis multivariante mostró una fuerte asociación (OR [IC 95%]) entre los eventos CV y la edad (1,03 [1,02–1,04]), la hipertensión arterial (1,71 [1,20–2,44]), el tabaquismo (1,48 [1,06–2,07]), la diabetes (2,2 [1,32–3,74]), la dislipemia (2,18 [1,54–3,09]), el lupus neuropsiquiátrico (2,42 [1,56–3,75]), la presencia de valvulopatía (2,44 [1,34–4,26]), serositis (1,54 [1,09–2,18]), anticuerpos antifosfolípidos (1,57 [1,13–2,17]), disminución del complemento (1,81 [1,12–2,93]) y la toma de azatioprina (1,47 [1,04–2,07]).

**Conclusiones:** Los pacientes con LES presentan una alta prevalencia de enfermedad CV prematura que se asocia con factores de riesgo CV tradicionales y relacionados con el LES. Aunque se necesitan futuros estudios que lo comprueben, nuestro trabajo demuestra, por primera vez, una asociación entre la diabetes y los eventos CV en pacientes con LES.

## INTRODUCCIÓN



## II. INTRODUCCIÓN

### 1.- DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), prototipo de enfermedad autoinmune, es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por una alteración en la respuesta inmunológica con producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos celulares. El resultado final es la afectación de múltiples órganos y sistemas (1).

### 2.- EPIDEMIOLOGÍA

Hasta hace unos años, el LES era una enfermedad poco frecuente. En la actualidad ha dejado de ser una rareza clínica y se trata de un diagnóstico relativamente frecuente debido a un mejor reconocimiento clínico.

La prevalencia del LES en la población general varía ampliamente entre 20 y 150 casos por cada 100.000 habitantes (2-4) debido a las diferencias en función del género, edad, raza y la localización geográfica.

En las mujeres, las tasas de prevalencia varían entre los 164 casos en la raza blanca a los 406 de la raza afroamericana por 100.000 habitantes (3). Las tasas de incidencia se sitúan entre 1 y 25 por 100.000 en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia (4).

Según el estudio EPISER, la prevalencia de LES en España es de 91 por 100.000 habitantes (5). La enfermedad parece ser más común en áreas urbanas que rurales (3, 6).

En relación con la raza, los asiáticos, los afroamericanos, los afrocaribeños y los hispanos americanos están afectados con más frecuencia que los caucásicos (7, 8). El LES se produce con poca frecuencia en los negros africanos (9).

Con respecto a la edad, en el 65% de los pacientes con LES, la sintomatología suele aparecer entre los 16 y 55 años (10), con una edad promedio de 29-32 años (1). De los casos restantes, el 20% puede presentarse antes de los 15 años y el 15% después de los 55 años (11).

El LES afecta principalmente a mujeres en edad fértil. El porcentaje de afectación oscila entre el 78% y 96% en las diversas series, incluidas las españolas. La relación mujer/hombre varía entre 7:1 y 15:1 (3, 12).

La edad de inicio de los síntomas puede modificar las características clínicas e inmunológicas con las que se manifiesta el LES. En la infancia se ha descrito una mayor incidencia de neuropatía como manifestación inicial, mientras que los pacientes de mayor edad presentan una menor incidencia de neuropatía, eritema malar y artritis como manifestaciones iniciales (11).

### 3.- ETIOPATOGENIA

Se desconocen los mecanismos patogénicos exactos involucrados en el desarrollo del LES. La interacción de factores genéticos, ambientales, inmunológicos y hormonales induciría una alteración del sistema inmunitario cuya consecuencia es la producción de anticuerpos frente a las propias estructuras del organismo (13).

#### 3.1.- Factores genéticos

Los estudios en gemelos sugieren que el LES es una enfermedad con un importante componente genético (14). Es probable que el LES resulte de la interacción de varios genes (15). La investigación del genoma humano ha confirmado la importancia, entre otros, de genes asociados a la respuesta inmune, a la inflamación (como el HLA-DR y PTPN22) (16), a la reparación del ADN (TREX1) (17), a la adherencia de células inflamatorias al endotelio (ITGAM) (18) y a la respuesta tisular a la lesión (KLK1 y KLK3) (19). Los receptores Toll like (RTL) (20) y las vías de señalización del interferón alfa (INF- $\alpha$ ) (21) también han sido asociados al LES. Por otro lado, determinados loci genéticos como STAT4 se asocian tanto a la susceptibilidad como a la gravedad de la enfermedad (22).

#### 3.2.- Factores ambientales

Entre los posibles factores ambientales relacionados con la patogenia del LES destacan la luz ultravioleta, los fármacos y las infecciones.

La mayoría de los pacientes con LES presentan fotosensibilidad, lo que sugiere una participación de la luz solar en la etiopatogenia de la enfermedad (23).

Entre los agentes infecciosos destacan los virus, en especial el virus del Epstein-Barr (24). Las enfermedades autoinmunes en general han sido relacionadas con múltiples infecciones o inflamación de los tejidos en lugares distantes a las articulaciones como la región periodontal, los pulmones, el tracto genito-urinario y el intestino (25). Este concepto puede ser central en la autoinmunidad si consideramos que un trillón de bacterias (y sus genes) interactúan constantemente con el sistema inmune innato en nuestra piel y en nuestras mucosas

proporcionando una abrumadora cantidad de antígenos que potencialmente puede provocar cambios epigenéticos y activar o suprimir genes involucrados en la autoinmunidad.

Determinados fármacos se han asociado con la producción de autoanticuerpos en un número significativo de pacientes, sin que en la mayoría de ellos se desarrolle enfermedad. Otros fármacos, en especial los que se metabolizan por acetilación como la procaína e hidralazina, se han asociado con un síndrome clínico similar al LES denominado lupus de inducción farmacológica (26).

### 3.3.- Factores hormonales

En diversos estudios con modelos murinos, los estrógenos (27) y la prolactina (28) pueden influir en el aumento de linfocitos B autorreactivos maduros. Sin embargo, no se ha observado un incremento de la actividad lúpica en las mujeres con LES que toman anticonceptivos orales con estrógenos (29). El embarazo puede provocar una exacerbación de la enfermedad (30). El aumento de actividad no se debe al aumento de estradiol ni progesterona dado que los niveles de ambas hormonas en las embarazadas con LES son menores que en las mujeres embarazadas sanas (13, 31).

### 3.4.- Factores inmunológicos

En la patogenia del LES es fundamental la disregulación del sistema inmune. Los linfocitos B presentan una estimulación excesiva debido a una anomalía primaria de estas células o por una alteración en el control que sobre ellas ejercen los linfocitos T. Como resultado se produce una cantidad excesiva de anticuerpos que actuarían frente a antígenos linfocitarios o nucleares, especialmente anti-ADN (32).

Otros factores inmunológicos que participan en la patogenia del LES son la disminución de la actividad citotóxica de las células *natural Killer* (33), las alteraciones en el sistema mononuclear fagocítico y el déficit de algunos factores del complemento. El complemento modula la respuesta inflamatoria inmunitaria y facilita el aclaramiento del material apoptótico. La alteración del complemento impide que este material se elimine correctamente dando lugar a una respuesta inmune. El déficit de C4a se ha asociado a mayor susceptibilidad del LES (34) y el déficit de C1q, C1r, C1s y C4 con las formas clínicas más graves (35).

## 4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES presenta una gran complejidad desde el punto de vista clínico por los diversos patrones de expresión (36). Asimismo, es característica su evolución en brotes intercalándose períodos de intensa actividad con períodos de mínima expresión e incluso remisión.

### 4.1.- Síntomas generales

La fiebre, anorexia, pérdida de peso y astenia son los más frecuentes. La fiebre puede estar presente hasta en el 97% de los pacientes con LES y obliga a descartar siempre una infección intercurrente (37).

### 4.2.- Manifestaciones dermatológicas

Afectan al 70-80% de los pacientes con LES (38). Las lesiones cutáneas específicas se agrupan bajo el concepto de lupus eritematoso cutáneo y se clasifican en lupus eritematoso cutáneo agudo, subagudo y crónico (38). Durante el curso evolutivo del LES pueden aparecer lesiones inespecíficas como fotosensibilidad, alopecia, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea y nódulos subcutáneos entre otros (39)

### 4.3.- Manifestaciones musculoesqueléticas

Son la forma de presentación más habitual del LES (11). El 95% de los pacientes presentan artralgias que afectan predominantemente a pequeñas articulaciones de forma simétrica y migratoria. También pueden presentar artritis con curso intermitente. El dolor y rigidez suelen ser desproporcionados para el grado de tumefacción articular presente a la exploración física (11).

### 4.4.- Manifestaciones renales

La afectación renal se observa en un 40-70% de los pacientes con LES (11) y es una de las principales causas de morbimortalidad (40).

Cualquier estructura anatómica del riñón puede verse afectada. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la proteinuria, la microhematuria, los cilindros renales y la insuficiencia renal.

La nefritis lúpica (NL) se debe clasificar según los datos de la biopsia renal. La clasificación vigente es la propuesta de forma conjunta por la *International Society of Nephrology* (ISN) y la *Renal Pathology Society* (RPS) en 2003 (41). Se diferencian seis clases según el estudio con microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopio electrónico: NL mesangial mínima (tipo

D), NL proliferativa mesangial (tipo II), NL focal (tipo III), NL difusa (tipo IV), NL membranosa (tipo V) y NL con esclerosis (tipo VI).

#### 4.5.- Manifestaciones neuropsiquiátricas

La prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas es muy variable según las distintas series (46-91%) (42).

Entre las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) destacan la meningitis aséptica, la enfermedad cerebrovascular (isquémica o hemorrágica), el síndrome desmielinizante, la cefalea (incluida la migraña y la hipertensión intracraneal benigna), los trastornos de movimiento (corea), los trastornos convulsivos, el estado confusional agudo, el trastorno de ansiedad, la disfunción cognitiva, el trastorno afectivo y la psicosis (43)

En el sistema nervioso periférico, la polineuropatía sensitivo-motora y la afectación de los pares craneales son las más frecuentes.

#### 4.6.- Manifestaciones cardiovasculares

La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente. Comúnmente se manifiesta por derrame pericárdico y éste suele ser leve o moderado y raramente provoca taponamiento cardíaco (44).

Las lesiones valvulares, en especial en las válvulas mitral y aórtica, también son frecuentes en los pacientes con LES. La endocarditis aséptica de *Libman-Sacks* se caracteriza por la presencia de vegetaciones estériles valvulares (45). Entre los mecanismos implicados en la lesión vascular destacan la trombosis, el embolismo, la vasculitis y la positividad de los anticuerpos antifosfolípido (AAF) (46, 47).

La miocarditis es infrecuente y provoca arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomegalia.

Los pacientes con LES han demostrado un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y de afectación de las arterias coronarias (48).

#### 4.7.- Manifestaciones del aparato respiratorio

La pleuritis es la manifestación respiratoria más frecuente. El dolor pleurítico está presente en el 45-60% de los pacientes y puede aparecer con y sin derrame pleural. El exudado del derrame es

linfocitario, con niveles normales de glucosa e hipocomplementemia, a diferencia del derrame infeccioso o de la artritis reumatoide (49).

La afectación del parénquima pulmonar es menos frecuente. La neumonitis lúpica aguda puede observarse en el 1-4% pacientes con LES y se manifiesta con tos, disnea y fiebre (50). En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados alveolares en las bases y derrame pleural. La hemorragia alveolar es infrecuente y es la complicación más grave de la neumonitis lúpica aguda (51).

La afectación de los vasos pulmonares se asocia con hipertensión pulmonar y/o tromboembolismo pulmonar siendo frecuente la presencia de AAF en estos casos.

La alteración de los músculos respiratorios provoca una pérdida de volumen pulmonar denominado síndrome del pulmón encogido (52).

#### **4.8.- Manifestaciones gastrointestinales**

Pueden deberse a la propia enfermedad o a los fármacos utilizados para el tratamiento del LES. Las úlceras orales son habituales siendo uno de los criterios diagnósticos (53). La hepatomegalia y la elevación de transaminasas son manifestaciones frecuentes (54). La vasculitis y trombosis intestinal son las complicaciones digestivas de peor pronóstico (55).

#### **4.9.- Manifestaciones hematológicas**

La anemia asociada a trastornos crónicos o hemólisis y la trombocitopenia son las manifestaciones más frecuentes. La leucopenia generalmente se acompaña de linfopenia. La leucocitosis suele asociarse al tratamiento corticoideo o la infección (56). El alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada frecuentemente se asocia a AAF positivos (56).

#### **4.10.- Manifestaciones oculares**

Cualquier estructura del ojo puede verse afectada en los pacientes con LES. La sequedad ocular asociada al síndrome de Sjögren es lo más común (57). La vasculitis retiniana puede producir ceguera y requiere de un tratamiento inmunosupresor precoz (58).

## 5.- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

### 5.1.- Anticuerpos antifosfolípido

Los AAF pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas (Ig), fundamentalmente IgG, IgM e IgA. Los AAF actúan frente a fosfolípidos libres cargados negativamente como la cardiolipina y/o unidos a proteínas de membrana como la  $\beta$ 2-glicoproteína I ( $\beta$ 2-GPI) (59). Alrededor del 30-40% de los pacientes con LES presentan AAF positivos (60, 61).

En función del método empleado para su detección, los AAF se clasifican en anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (ACL) y anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (anti- $\beta$ 2-GPI) (59).

#### 5.1.1.- Anticoagulante lúpico

Es una medida funcional de la alteración *in vitro* que producen algunos AAF en las etapas de la coagulación fosfolípido-dependientes. La actividad AL se caracteriza por una prolongación de determinadas pruebas de la coagulación como el tiempo parcial de tromboplastina activada.

La determinación del AL debe realizarse siguiendo los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (62). Esta prueba detecta anticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas unidas a fosfolípidos como la  $\beta$ 2-GPI, protrombina o anexina V.

La prevalencia del AL en los pacientes con LES oscila entre el 6-65% y su correlación con la trombosis y la morbilidad obstétrica es muy alta (63).

La determinación del AL en los pacientes tratados con anticoagulantes orales puede resultar imposible.

#### 5.1.2.- Anticuerpos anticardiolipina

La detección de los anticuerpos ACL se realiza mediante técnicas de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Los ACL reaccionan directamente con los fosfolípidos libres, con las proteínas fijadoras de fosfolípidos como la  $\beta$ 2-GPI (ACL dependientes de  $\beta$ 2-GPI) o con los complejos fosfolípido-proteína.

Son más sensibles, pero menos específicos que el AL. Según los criterios de Sydney, 40 GPL o MPL es el valor límite entre los títulos bajos (no significativos) y los medios/altos (64).

Se suelen determinar los ACL IgG e IgM dado que son los incluidos en los criterios diagnósticos.

En determinadas situaciones como infecciones, neoplasias o ingesta de algunos fármacos se pueden detectar ACL IgM a títulos bajos. Estos anticuerpos se unen directamente a fosfolípidos sin la presencia de proteínas plasmáticas y no se asocian a trombosis.

### **5.1.3.- Anticuerpos anti-β2-glicoproteína I**

Son anticuerpos que se dirigen de forma específica contra la proteína β2-GPI (65). Al igual que los ACL, se detectan anticuerpos IgM e IgG mediante ELISA. Pueden aparecer asociados a otros AAF o aislados (65).

Se consideran positivos los títulos de anticuerpos anti-β2-GPI superiores al percentil 99 de la población sana (66).

Los anti-β2-GPI son más específicos que los ACL para predecir la trombosis y la patología obstétrica, sobre todo a títulos altos (65). Los anti-β2-GPI IgG tienen mayor valor predictivo de trombosis que los IgM.

### **5.2.- Síndrome antifosfolípido**

La positividad de los AAF junto a la presencia de trombosis (arteriales, venosas y/o de pequeño vaso) y/o complicaciones obstétricas (abortos, muertes fetales y/o prematuridad debida a insuficiencia placentaria) se denomina síndrome antifosfolípido (SAF) (67).

En la actualidad, los criterios de clasificación del SAF que se utilizan son los de Sydney (64) (tabla 1). Se requiere la presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio que sea positivo en dos ocasiones, separadas por un intervalo de al menos 12 semanas (64).

Además de la trombosis y la morbilidad obstétrica, existen otras manifestaciones clínicas frecuentes asociadas al SAF como la trombocitopenia, la enfermedad valvular cardiaca o las manifestaciones renales, cutáneas y/o neurológicas (64). Estas otras manifestaciones clínicas no pueden utilizarse para realizar un diagnóstico definitivo de SAF, pero en pacientes que cumplen criterios de laboratorio y no criterios clínicos, permitirían un diagnóstico de SAF probable.

El SAF catastrófico es una forma clínica de SAF que se caracteriza por trombosis simultánea en múltiples órganos y que es responsable de una mortalidad de hasta un 30% (68).

**Tabla 1: Criterios de clasificación de Sydney del SAF (obtenido de Miyakis et al) (64).**

Criterios de clasificación de Sydney del SAF
<p><b>Criterios clínicos</b></p> <p>Trombosis vascular:</p> <p>1 ó más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o histológicas). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe presentarse sin evidencia de inflamación en el pequeño vaso.</p> <p>Morbilidad obstétrica:</p> <p>1 ó más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales en la 10ª semana o posterior, con morfología normal documentada por ecografía o por examen directo del feto.</p> <p>1 ó más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34ª de la gestación debido a: (a) eclampsia o preeclampsia grave, o (b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria.</p> <p>3 ó más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la 10ª semana de gestación habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas.</p> <p><b>Criterios de laboratorio</b></p> <p>AL determinado de acuerdo con las guías de la <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (62).</p> <p>Anticuerpos ACL tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (&gt;40 GPL o MPL o &gt; percentil 99).</p> <p>Anticuerpos anti-β2-GPI IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (&gt; percentil 99).</p>
<p>AL: anticoagulante lúpico, anti-β2-GPI: anti-β2-glicoproteína tipo I, ACL: anticardiolipina, ELISA: <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i></p>

## 6.- ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los **anticuerpos antinucleares** (ANA) están presentes en más del 95% de los pacientes con LES y su negatividad nos debe hacer dudar del diagnóstico (69).

La técnica de inmunofluorescencia indirecta permite describir varios patrones. El patrón periférico es el más específico de LES e indica la presencia de **anticuerpos anti-ADN de doble cadena** (anti-ADNdc). Los anticuerpos anti-ADNdc son muy específicos de la enfermedad. Se detectan en el 40-70% de los pacientes con LES (11) y raramente están presentes en otras enfermedades autoinmunes. Títulos elevados de anti-ADNdc asociados a disminución del complemento (fracción C3 y C4) se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de nefritis (70).

El patrón moteado por inmunofluorescencia se asocia con la presencia de **anticuerpos anti-ENA**. Entre éstos, los más frecuentes son los anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Sm y anti-RNP. Los anti-Sm son los más específicos del LES, pero sólo se detectan en el 20% de los pacientes (11). Los anti-Ro se asocian con el lupus eritematoso cutáneo subagudo y el lupus neonatal (71).

Los **anticuerpos antihistona** se relacionan con lupus inducido por fármacos (26).

El **factor reumatoide** puede estar presente hasta en el 30% de los pacientes con LES.

La **velocidad de sedimentación globular** (VSG) se eleva tanto en los periodos de actividad (72) como ante una infección intercurrente. La **proteína C reactiva** (PCR) también suele elevarse en los procesos infecciosos, pero muy raramente en las fases de actividad, salvo que cursen con artritis o serositis (73).

Otros datos de laboratorio son la **anemia**, **leucopenia**, **linfopenia** (74), **hipergammaglobulinemia** y la elevación  **$\beta$ -2-microglobulina** (75).

El **análisis de orina** aporta importante información sobre la función renal o la presencia de infecciones urinarias en los pacientes con LES.

## 7.- DIAGNÓSTICO

Las formas de presentación clínica e inmunológica del LES son muy variadas y no existe ninguna manifestación clínica ni prueba de laboratorio específica de la enfermedad.

Ello motivó que el American College of Rheumatology (ACR) elaborara unos criterios de clasificación en 1971 que fueron revisados en 1982 y en 1997 (tabla 2) (53). Los pacientes deben cumplir 4 o más de los 11 criterios para poder clasificarlos como LES.

En 2012, el grupo de trabajo de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) propuso unos nuevos criterios clasificatorios (tabla 3) con el objetivo de mejorar el diagnóstico precoz del LES (76). Se clasifica a un paciente en LES si presenta al menos 4 criterios siempre y cuando al menos uno de ellos sea clínico y otro inmunológico. También se clasifica de LES al paciente con NL comprobada por biopsia junto con ANA positivo o anti-ADNdc positivos.

**Tabla 2. Criterios revisados de la ACR para la clasificación del LES 1997** (obtenida de Hochberget al) (53).

Criterios ACR de clasificación del LES revisados en 1997
Rash malar
Lupus discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales
Artritis no erosiva
Serositis: pleuritis o pericarditis
Enfermedad renal: proteinuria > 0,5 g/día o presencia de cilindros celulares o hemáticos
Alteraciones neurológicas: convulsiones o psicosis
Alteraciones hematológicas:
Anemia hemolítica
Leucopenia <4.000 en dos o más determinaciones
Linfopenia <1.500 en dos o más determinaciones
Trombocitopenia < 100.000
Alteraciones inmunológicas:
Anticuerpos anti-ADNdc elevados
Anticuerpos anti-Sm
AAF: ACL positivos o presencia de AL o serología luética falsamente positiva
Anticuerpos antinucleares

Anti-ADNdc: anti-ADN doble cadena, AAF: anticuerpos antifosfolípido, ACL: anticardiolipina, AL: anticoagulante lúpico.

Los criterios de la ACR se elaboraron para la clasificación de los pacientes que presentaban un LES establecido de larga evolución, con la finalidad de incluirlos en estudios clínicos. Estos criterios también se pueden utilizar como ayuda diagnóstica, pero no hay que olvidar que su sensibilidad en los pacientes con la enfermedad en etapas tempranas es baja y existe el riesgo alto de falsos negativos. Los criterios son acumulativos y no necesitan estar presentes al mismo tiempo.

**Tabla 3: Criterios de clasificación del LES SLICC 2012** (obtenida de Petri *et al*) (76)

Criterios de clasificación del LES SLICC 2012
<b>Criterios clínicos</b>
Lupus cutáneo agudo
Lupus cutáneo crónico
Úlceras orales, en ausencia de otras causas
Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas
Sinovitis $\geq 2$ articulaciones con presencia de tumefacción, derrame o dolor en $\geq 2$ articulaciones con rigidez matutina de más de 30 minutos.
Afectación renal (cociente proteínas /creatinina en orina (o proteinuria de 24h) $\geq 500$ o cilindros celulares hemáticos en orina)
Anemia hemolítica
Leucopenia ( $<4000/\mu\text{l}$ en una ocasión) o linfopenia ( $<1000/\mu\text{l}$ en una ocasión), en ausencia de otras causas.
Trombocitopenia ( $< 1000/\mu\text{l}$ en una ocasión) en ausencia de otras causas.
<b>Criterios inmunológicos</b>
ANA por encima del valor de referencia del laboratorio
Anti-ADNdc por encima del valor de referencia (o $> 2$ veces por encima el valor de referencia si es determinado por ELISA)
Anti-Sm positivo
Positividad de los AAF: AL positivo, o anticuerpos anti- $\beta 2$ -GPI positivos, o anticuerpos ACL positivos a título medio o alto
Complemento bajo (C3, C4 o CH50)
Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

ANA: anticuerpos antinucleares, AAF: anticuerpos antifosfolípido, anti- $\beta 2$  glicoproteína tipo I, ACL: anticardiolipina, AL: anticoagulante lúpico, anti-ADNdc: anti-ADN de doble cadena, ELISA: *enzyme linked immunosorbent assay*.

## 8.- TRATAMIENTO

La complejidad y variabilidad clínica del LES junto con la escasez de estudios controlados aleatorizados impiden establecer unas pautas específicas de tratamiento (77).

El tratamiento de los pacientes LES tiene como objetivos controlar la actividad de la enfermedad, intentando conseguir la remisión clínica, y tratar las comorbilidades existentes.

### 8.1.- Medidas generales

Incluyen la información al paciente sobre la enfermedad, el uso de cremas fotoprotectoras durante todo el año, el reposo adecuado (en especial en los períodos de actividad), la planificación del embarazo, evitar el consumo de tabaco, etc. (77).

### 8.2.- Tratamiento farmacológico

En la mayoría de las ocasiones se basa en la combinación de varios fármacos. Los más empleados en el LES son:

**8.2.1.- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).** Presentan efecto antitérmico, analgésico y antiinflamatorio. Las manifestaciones musculoesqueléticas, la serositis leve, la fiebre y la astenia pueden responder al tratamiento con AINE (78). Es importante asociar protección gástrica con omeprazol en los pacientes con factores de riesgo de úlcus gastroduodenal, mayores de 65 años o cuando se asocia con glucocorticoides (78).

**8.2.2.- Antipalúdicos.** El fármaco antipalúdico más utilizado por su menor tasa de efectos secundarios es la hidroxiclороquina. Otro antipalúdico, menos utilizado en la actualidad, es la cloroquina. Los antipalúdicos son especialmente útiles en las manifestaciones generales, cutáneo-mucosas y articulares. En una revisión sistemática del grupo de Ruiz Irastorza, se ha observado que los antipalúdicos pueden controlar la enfermedad y disminuir el riesgo de exacerbaciones (79). Los antipalúdicos también se asocian a un menor riesgo de daño orgánico irreversible y permiten ahorrar corticoides (79). Además han demostrado un efecto fotoprotector, antitrombótico y contribuyen a un perfil glucémico y lipídico más favorable (79). Debido a la multitud de efectos beneficiosos, actualmente se recomienda el tratamiento con hidroxiclороquina a todos los pacientes diagnosticados de LES. Los antipalúdicos son fármacos seguros y bien tolerados. Es aconsejable efectuar controles oftalmológicos al inicio del tratamiento de dicho fármaco y anualmente por su posible toxicidad retiniana (77).

**8.2.3.- Glucocorticoides.** Se utilizan aquellos con vida media corta como la prednisona, prednisolona y deflazacort dado que permiten cambios de dosificación. A dosis bajas permiten controlar manifestaciones no graves como las cutáneas, articulares y serositis que no han respondido al tratamiento con AINE y antipalúdicos. Las dosis altas de corticoides se utilizan en manifestaciones graves como la afectación difusa del sistema nervioso central, la nefropatía, la anemia hemolítica o trombopenia importante, miocarditis o vasculitis (80). Los bolos de glucocorticoides intravenosos a dosis muy altas están indicados en pacientes con LES y manifestaciones graves con riesgo vital como la hemorragia pulmonar, la afectación neurológica

grave o la insuficiencia renal rápidamente progresiva (81). Debido a sus múltiples efectos secundarios (enfermedad coronaria y eventos cerebrovasculares, osteoporosis, necrosis avascular, cataratas, etc.) se debe utilizar la menor dosis eficaz (82).

**8.2.4.- Inmunosupresores.** Están indicados en los pacientes con manifestaciones graves de LES o que requieran dosis altas de glucocorticoides para controlar la actividad de la enfermedad (77).

Los más importantes son:

- **Metotrexato.** Existen pocos estudios controlados sobre el uso de metotrexato en el LES, pero ha demostrado ser muy efectivo en el tratamiento de las manifestaciones articulares que no responden a glucocorticoides y antipalúdicos (83). También es eficaz en el tratamiento de la serositis y las manifestaciones cutáneas del LES grave (83). El metotrexato puede causar mielosupresión y hepatotoxicidad de ahí que se recomienden controles analíticos regulares que incluyan hemograma y enzimas hepáticas.

- **Leflunomida** Es indiscutible el papel de la leflunomida en el tratamiento de la AR y artritis psoriásica, pero no está tan establecido en el LES. La leflunomida ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la NL refractaria o con intolerancia al tratamiento tradicional (84). En los pacientes lúpicos con actividad leve o moderada se ha asociado con disminución en las puntuaciones de *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) (85). Algunas series de casos también señalan su efecto a nivel articular.

- **Azatioprina** Es un análogo de la purina que inhibe la síntesis de ADN y por lo tanto la proliferación linfocitaria. Se utiliza principalmente para el tratamiento de manifestaciones cutáneas (86), hematológicas y serositis. También se utiliza para el mantenimiento de la respuesta en la nefropatía lúpica como alternativa al micofenolato mofetilo (87). Al igual que la hidroxiclороquina, es un fármaco “ahorrador de corticoides”. Entre los efectos secundarios destaca la toxicidad de la médula ósea o hepática y el riesgo de infecciones.

- **Anticalcineurínicos: Ciclosporina A y tacrólimus.** Actúan como inhibidor selectivo y reversible de las respuestas mediadas por los linfocitos T (88). Se han utilizado en el tratamiento de la enfermedad activa (89), en el derrame pleural y en las alteraciones hematológicas (90). En la artritis ha demostrado ser menos eficaz. Son bien tolerados y entre los efectos adversos más frecuentes se encuentra la nefrotoxicidad, hipertensión arterial (HTA), hipertricosis e hipertrofia gingival (91). El perfil de seguridad de tacrólimus parece algo mejor que el de ciclosporina A.

- **Ciclofosfamida.** Se considera el fármaco estándar para el tratamiento de las manifestaciones graves del LES. La mayoría de los estudios controlados se basan en el tratamiento de la NL, sin embargo, la ciclofosfamida también ha demostrado su eficacia en miocarditis, vasculitis sistémica o gastrointestinal y afectación cutánea extensa. Se puede administrar vía oral o intravenosa. La pauta clásica de administración intravenosa de ciclofosfamida del *National Institute of Health* (NIH) consiste en 6 pulsos mensuales de ciclofosfamida (759 mg/m<sup>2</sup>) seguidos por pulsos trimestrales de una dosis similar durante dos años. Sus efectos secundarios se relacionan con la dosis acumulada del fármaco (77). En consecuencia se desarrolló un protocolo a corto plazo que consiste en la administración de 6 pulsos quincenales de ciclofosfamida de 500 mg seguidos de terapia de mantenimiento con azatioprina o micofenolato mofetilo. Este protocolo de corta duración ha demostrado ser tan eficaz como el protocolo a largo plazo para inducir la remisión de la NL (92). El tratamiento con ciclofosfamida se asocia a largo plazo con toxicidad ovárica (93) y cáncer (en especial la displasia de cuello uterino) (94). Entre los efectos secundarios a corto plazo destacan las infecciones, la cistitis hemorrágica, la leucopenia y la toxicidad hepática. Para prevenir la cistitis hemorrágica se administra sulfonato de 2-mercaptoetano sódico (MESNA) junto con abundante hidratación, aunque no existen evidencias científicas que avalen su uso.

- **Micofenato mofetilo.** Es un inhibidor reversible de la enzima monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMP-DH). Actúa de forma selectiva sobre los linfocitos T y B. En la actualidad el micofenolato mofetilo se considera en el tratamiento de la inducción y mantenimiento de la remisión de la NL con mayor seguridad que la ciclofosfamida al no provocar toxicidad ovárica (77). Los efectos secundarios del micofenolato mofetilo son pocos y leves. Puede provocar alteraciones digestivas, hematológicas e infecciones oportunistas. Recientemente ha sido introducido en el mercado el ácido micofenólico que parece tener mejor tolerancia digestiva.

**8.2.5.- Terapia biológica en el LES.** En los últimos años se han desarrollado terapias biológicas dirigidas a dianas específicas implicadas en la patogenia del LES

- **Ig intravenosas.** No se disponen de indicaciones específicas ya que los datos disponibles proceden de pequeñas series de casos (95). Parecen ser beneficiosas en el tratamiento de manifestaciones hematológicas del LES, particularmente de la trombopenia autoinmune (96).

- **Belimumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano soluble que inhibe al estimulador del linfocito B (97). Es el único fármaco biológico con indicación autorizada en el tratamiento del LES. Está indicado en pacientes con autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad a pesar del tratamiento estándar. Actualmente los pacientes con manifestaciones no graves (artritis o

afectación cutánea) y con datos analíticos de actividad son los mejores candidatos para recibir este tratamiento (98).

- **Rituximab.** Es un anticuerpo quimérico soluble dirigido contra el receptor CD20 de las células B (99). Numerosos estudios observacionales han demostrado la efectividad de rituximab en el tratamiento de las manifestaciones no graves como la artritis y graves como la nefritis, citopenias o afectación del SNC. Los ensayos controlados aleatorizados como EXPLORER (100) y LUNAR (101), no han logrado demostrar la superioridad de rituximab con respecto al tratamiento tradicional. Estas discrepancias entre estudios observacionales y ensayos clínicos respecto a rituximab parecen deberse a fallos en diseño de estos últimos y a una elección inadecuada de los pacientes. Se necesitan nuevos estudios que establezcan el papel exacto del rituximab en el tratamiento del LES.

- **Tocilizumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleuquina (IL) 6 (102). El tocilizumab estaría indicado en pacientes seleccionados con LES refractario a los tratamientos clásicos (hidroxicloroquina, glucocorticoides, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo) que no respondan o toleren belimumab o rituximab (98).

### 8.2.6.- Otras terapias

- **Plasmaféresis.** Diversos informes de casos han demostrado la eficacia de la plasmaféresis en el control de la actividad de la enfermedad grave, la hemorragia alveolar y el SAF catastrófico (103).

- **Diálisis.** Se emplea en los casos de insuficiencia renal crónica (IRC) en fase terminal.

## 8.3.- Tratamiento del SAF en el LES

En la actualidad hay pocos estudios que permitan obtener conclusiones definitivas del manejo terapéutico del SAF. El tratamiento de estos pacientes se basa en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (59). Asimismo deben controlarse otros factores de riesgo asociados a eventos trombóticos tales como la HTA, la dislipemia, el tabaquismo o el uso de anticonceptivos orales con estrógenos (59).

### 8.3.1.- Pacientes con LES portadores de AAF sin manifestaciones clínicas

Deben recibir tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) (104) e hidroxicloroquina (debido a su efecto antiagregante plaquetario) (79).

### 8.3.2.- Pacientes con AAF positivos y trombosis

Ante un primer episodio de trombosis se recomienda anticoagulación a largo plazo. No existe acuerdo entre los expertos sobre la duración de la anticoagulación.

Para los episodios venosos, se recomienda unos niveles medios de índice internacional normalizado (INR) de 2,0-3,0 (105), mientras que para los arteriales se recomienda una anticoagulación oral más intensa con un INR de 3,0-4,0 (106).

Las recurrencias en los pacientes con LES y SAF secundario son frecuentes (59). El tratamiento óptimo para prevenir estas recurrencias es todavía discutido (59). Si el episodio recurrente ocurre en un paciente anticoagulado, una alternativa sería intensificar la anticoagulación oral y, si ya está en dosis altas, se podría asociar dosis bajas de AAS.

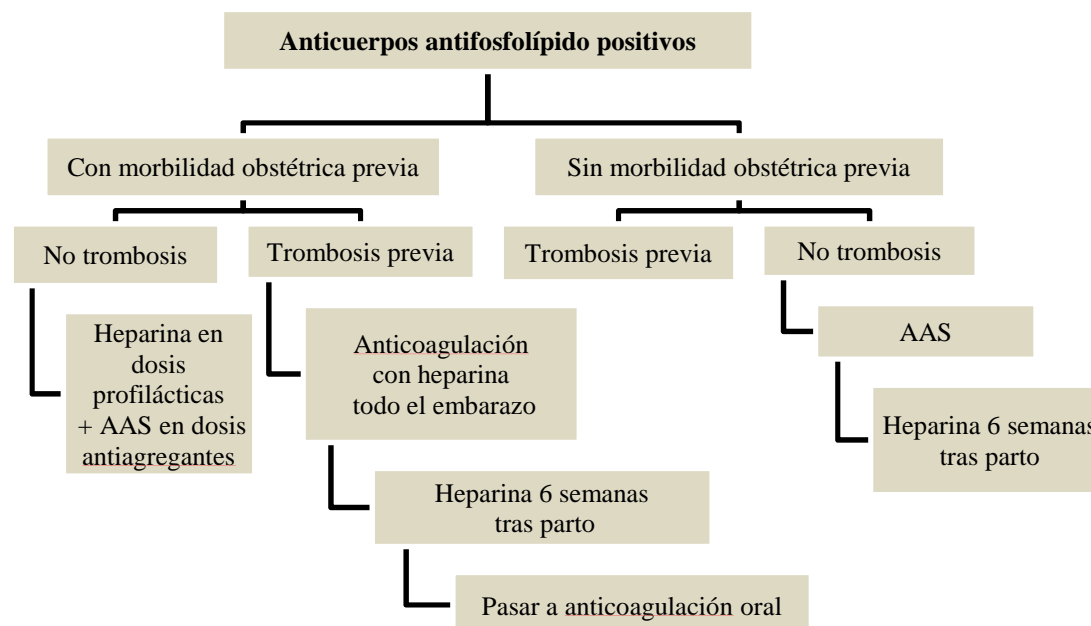
El riesgo de hemorragia que conlleva el tratamiento anticoagulante y la necesidad de controles frecuentes de la anticoagulación son factores que determinan en la actualidad la búsqueda alternativas terapéuticas (59).

### 8.3.3.- Tratamiento farmacológico de las mujeres embarazadas con SAF

En la actualidad es objeto de debate (107). La figura 1 recoge las recomendaciones más aceptadas por los expertos (108).

### 8.3.4.- Tratamiento del SAF catastrófico

Se basa en la asociación de altas dosis de corticoides y anticoagulación junto con plasmaféresis e Ig intravenosas (109).

**Figura 1: Algoritmo terapéutico del SAF en el embarazo** (obtenido de Vela P) (108)

AAS: ácido acetilsalicílico

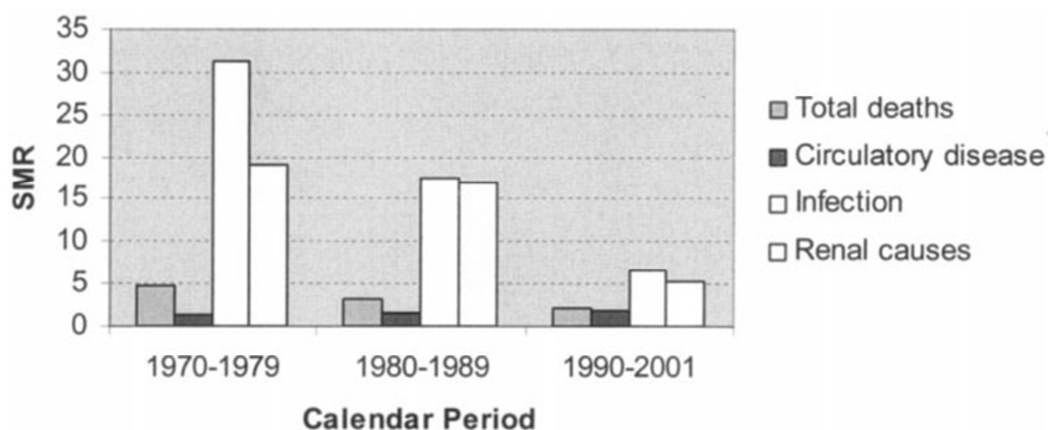
## 9.- CONSECUENCIAS DEL LES

### 9.1.- Pronóstico

Hasta los años cincuenta del siglo pasado el LES presentaba un curso fatal. En las últimas décadas su pronóstico ha mejorado de forma significativa alcanzando una tasa de supervivencia a los 10 años del 92% (40) debido a una mejor detección de los casos más leves y a los avances en el manejo de la enfermedad.

Por el contrario, las tasas de supervivencia a largo plazo no han presentado cambios desde los años ochenta y se sitúan en el 53-61%, a los 20 años (6). Esta menor mejoría pronóstica observada a más largo plazo se debe a la peor respuesta de los pacientes más graves y a que las tasas de mortalidad asociadas con los eventos cardiovasculares no han mejorado en todos estos años (figura 2) (110).

**Figura 2: Evolución de las diversas causas de mortalidad en el LES** (obtenido de Bernastky *et al*) (110).



SRM: Ratio de Mortalidad Estandarizada

## 9.2.- Mortalidad

En 1976 Urowitz *et al* describieron por primera vez un patrón bimodal de mortalidad. Estos autores planteaban la existencia de un primer pico de mortalidad, en los primeros tres años desde el diagnóstico del LES, debida a la actividad de la enfermedad y a las infecciones y un segundo pico, en pacientes con más de 4 años de evolución del LES, causado por las complicaciones arterioscleróticas (111). En la actualidad la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad tardía en el LES (112).

## 9.3.- Morbilidad

Los pacientes con LES pueden presentar múltiples complicaciones que se relacionan con la propia enfermedad y el tratamiento recibido (113). El SLICC/ACR-Damage Index (DI) es un instrumento validado diseñado para cuantificar el daño en el LES (114). Se considera daño en los pacientes con LES como el cambio irreversible en un órgano o sistema que ha ocurrido desde el inicio de la enfermedad y está presente al menos durante los últimos 6 meses. El índice registra el daño en 12 órganos o sistemas (anexo 3) (114).

### 9.3.1.- Infecciones

El riesgo de infecciones en los pacientes con LES se debe al estado de inmunosupresión asociado al tratamiento, en especial los glucocorticoides a dosis altas y los inmunosupresores, o por la alteración del sistema inmune propia de la enfermedad (115). Las localizaciones más frecuentes son el aparato respiratorio, las vías urinarias y las partes blandas (116). Se han descrito

infecciones por bacterias, micobacterias, virus, hongos y parásitos. Las infecciones bacterianas más frecuentes son las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas spp* (117). Los índices de actividad como SLEDAI guardan una buena correlación con la incidencia de infecciones (118). La diferenciación entre la infección y la actividad de la enfermedad en el LES puede resultar complejo. Las concentraciones bajas de C3 y C4 orientan hacia la actividad del LES mientras que la leucocitosis y/o neutrofilia a la infección (117). Los estudios basados en la vacunación de los pacientes con LES son limitados (119). La vacunación antigripal y antineumocócica ha demostrado ser segura y producen una respuesta inmunitaria razonable en los pacientes con LES (120).

### 9.3.2.- Osteoporosis

Representa un problema importante en los pacientes con LES. Entre los factores de riesgo que contribuyen a reducir la densidad mineral ósea se encuentran la actividad de la enfermedad, la menopausia prematura, el déficit de vitamina D y los tratamientos recibidos, en especial los glucocorticoides (121). En los pacientes con LES que van a recibir tratamiento con corticoides durante más de tres meses se recomienda la administración de suplementos de calcio vía oral (1000-1500 mg/día) y preparados de vitamina D. Además, en mujeres posmenopáusicas y en varones mayores de 50 años hay que considerar la asociación de bifosfonatos (122). Los niveles de calcidiol deben determinarse de forma regular dada la frecuencia de déficit que se debe a diversos factores, en especial la fotosensibilidad (123).

### 9.3.3.- Osteonecrosis

Se caracteriza por una alteración en la vascularización del hueso que conduce a la necrosis del tejido óseo, de ahí que también sea conocida como necrosis avascular o necrosis aséptica. En el 80% de los casos se localiza en la cabeza femoral siendo frecuente la afectación bilateral. El tratamiento corticoideo es uno de los factores de riesgo más importantes de osteonecrosis (124).

### 9.3.4.- Neoplasias

Las más frecuentemente asociadas a los pacientes con LES son las hematológicas (en especial el linfoma no Hodgkin), el cáncer cervical (125) y pulmonar (126). El mayor riesgo de cáncer en los pacientes con LES con respecto a la población general podría explicarse por el tratamiento inmunosupresor y por factores intrínsecos de la enfermedad que actualmente no se conocen con exactitud.

### 9.3.5.- Fallo ovárico

La disfunción ovárica en forma de amenorrea o menopausia precoz se asocia al tratamiento con citotóxicos como la ciclofosfamida (93), corticoides o a la actividad de la enfermedad. La toxicidad ovárica asociada a ciclofosfamida está determinada por la dosis acumulada del fármaco y la edad de la paciente. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son eficaces para preservar la función ovárica (127).

### 9.3.6.- Aterosclerosis

Los pacientes con LES presentan un riesgo mayor de ECV que se relaciona con el desarrollo prematuro y acelerado de arteriosclerosis.

## 10.- ATEROSCLEROSIS ACELERADA EN EL LES

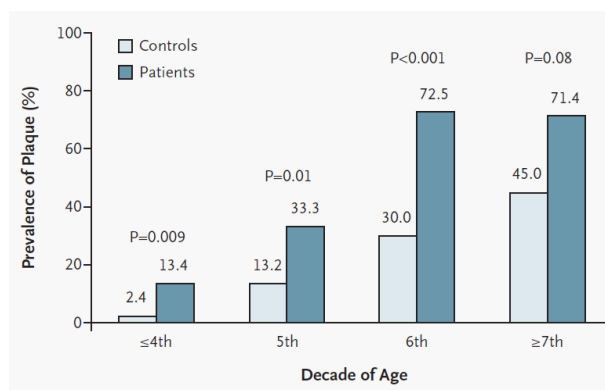
### 10.1.- Epidemiología de los eventos cardiovasculares en el LES

Los pacientes con LES presentan un riesgo 2 a 10 veces mayor de enfermedad coronaria tipo IAM y/o angor que la población general (48).

Los pacientes jóvenes son el grupo de mayor riesgo (128-130). Manzi *et al* observaron que las mujeres con LES entre los 35 y 44 años tenían un riesgo 50 veces superior de IAM al grupo control. En las mujeres lúpicas de mayor edad, el riesgo también se incrementaba, pero sólo era 2-5 veces superior a la población general (128).

El incremento del riesgo cardiovascular (CV) entre los pacientes con LES más jóvenes se asocia con el desarrollo prematuro de aterosclerosis (figura 3) (131).

**Figura 3: Prevalencia de placas ateroscleróticas según la edad** (obtenido de Roman *et al*) (131)



El riesgo de recurrencia de enfermedad coronaria entre los pacientes con LES es 5 veces mayor en el primer año igualándose al de la población general a los 10 años del primer episodio (132).

La frecuencia de enfermedad cerebrovascular (ACV) está también aumentada en los pacientes con LES. En este sentido, varios estudios han evidenciado que el riesgo se duplica con respecto a los controles (129, 133). Al igual que en la enfermedad coronaria, éste se incrementa en los pacientes lúpicos más jóvenes (129, 130, 133) y disminuye con la edad, equiparándose a los controles en pacientes mayores de 65 años (129).

Con respecto a la enfermedad arterial periférica, el 5% de los pacientes con LES de la cohorte LUMINA presentaron eventos trombóticos y/o ateroscleróticos (134).

La edad media de presentación del primer evento CV en los pacientes con LES se sitúa en los 49 años mientras que en la población general femenina es de 60 años (135). A pesar del riesgo aumentado de ECV en la población lúpica, la incidencia anual en cualquier cohorte estudiada es baja (136).

## **10.2.- Patogénesis de la aterosclerosis en el LES**

Los mecanismos específicos involucrados en el riesgo aumentado de aterosclerosis en los pacientes con LES siguen siendo poco conocidos.

### **10.2.1.- Fases evolutivas de la placa de ateroma**

La placa aterosclerótica representa la lesión elemental de la mayoría de los eventos CV y pasa por distintas fases evolutivas (137).

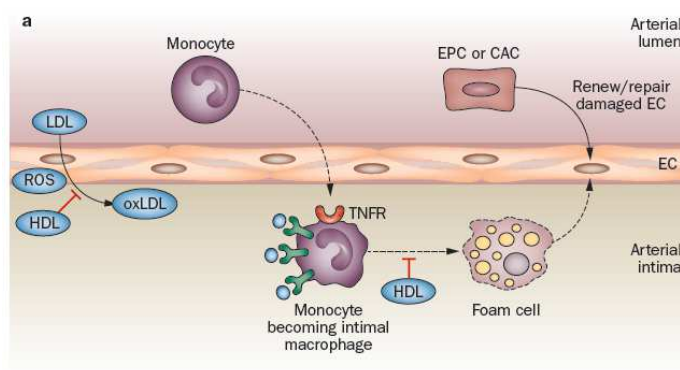
En las etapas iniciales es fundamental el papel del endotelio. Diversos factores como la hipercolesterolemia, el tabaco, la diabetes mellitus (DM) o los agentes infecciosos provocan daño endotelial. Como consecuencia se produce un aumento de su permeabilidad y la entrada de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) hacia la pared del vaso. Las LDL son complejas moléculas que transportan apolipoproteína (Apo) B-100, colesterol, otros lípidos y diversas moléculas antioxidantes (136). La acumulación de LDL en el espacio subendotelial favorece su oxidación por las especies de oxígeno reactivas (ROS) provocando un cambio en su comportamiento biológico (136). Las LDL oxidadas son citotóxicas y lesivas para el endotelio, quimiotácticas para los monocitos e inhibidoras de la migración de los macrófagos. Los monocitos migrados a la luz vascular fagocitan las LDL oxidadas y se transforman en células espumosas que forman la estría grasa. El endotelio dañado también favorece la vasoconstricción y la adhesión plaquetaria que a

su vez estimula a las células musculares lisas de la pared del vaso produciendo una hiperplasia intimal (137).

Las células espumosas cargadas de lípidos terminan lisándose y liberando al espacio celular cristales de colesterol y enzimas catalíticas contenidas en los restos celulares, lo que provoca un proceso inflamatorio local (137). En esta fase la placa se denomina vulnerable debido a que presenta riesgo de ruptura (137) y su componente lipídico puede reducirse al instaurar tratamiento con estatinas (138). La ruptura de la placa vulnerable por metaloproteinasas liberadas por los macrófagos apoptóticos (139) provoca la trombosis vascular responsable del problema CV agudo. El 70% de las lesiones ateromatosas resultan de las distintas fases evolutivas descritas anteriormente.

El 30% restante evolucionan a placas fibróticas que son más estables y tienden a la calcificación (140). Provocan estenosis vascular y son responsables de gran parte de la enfermedad ateromatosa crónica (angina estable, claudicación intermitente, etc.) (figura 4).

**Figura 4: Proceso inflamatorio en la formación de la placa de ateroma** (obtenido de Skaggs *et al*) (136).



CAC: célula angiogénica circulante, EPC: célula progenitora endotelial, EC: célula endotelial, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad, ROS: especie de oxígeno reactiva, oxLDL: LDL oxidada, TNFR: receptor del TNF

### 10.2.2.- Factores de riesgo cardiovascular en el LES

Los factores de riesgo asociados a ECV se dividen en tradicionales y no tradicionales (relacionados con la propia enfermedad y la inflamación) (141) (tabla 4). Existe una compleja interacción entre ambos que se desconoce en la actualidad.

**Tabla 4: Factores de riesgo cardiovascular en el LES** (basada en Magro-Checa *et al*) (141)

Factores de riesgo tradicionales	Factores relacionados con la inflamación	Factores relacionados con el LES
Diabetes mellitus	PCR	Actividad de la enfermedad
Dislipemia	Marcadores endoteliales	Duración y daño asociado
Hipertensión arterial	Homocisteína	Disfunción y daño endotelial
Obesidad	Citoquinas proinflamatorias	Autoanticuerpos
Síndrome metabólico	RTL	
Tabaquismo	Complemento	
Sexo		
Edad		
Menopausia		

PCR: proteína C reactiva, RTL: receptores *toll-like*

## 11.- FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES ASOCIADOS A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL LES

Los pacientes con LES presentan una mayor frecuencia de factores de riesgo CV clásicos como hábito tabáquico, dislipemia, DM, HTA, sedentarismo y menopausia precoz (141).

### 11.1.- Edad

La edad avanzada se comporta como factor predictor independiente de ECV en los pacientes con LES. La edad puede llegar a triplicar el riesgo de morbimortalidad CV (48, 142).

### 11.2.- Sexo

Aunque la mayoría de estudios están realizados en mujeres, el riesgo de ECV, al igual que en la población general, es más alto en los hombres (48). En las cohortes SLICC (143) y LUMINA (144) los varones presentaron un riesgo 4 veces superior de ECV. En ambas cohortes el 90% de los pacientes eran mujeres (48).

### 11.3.- Tabaquismo

El tabaquismo es un factor predictor del primer evento CV en los pacientes con LES (48, 142), sobre todo en pacientes de raza negra (145). Además, se considera un factor riesgo de mortalidad por ECV (146).

En la cohorte LUMINA (147) y Toronto (148) el hábito tabáquico triplicaba el riesgo de ECV.

#### 11.4.- Diabetes Mellitus

Los pacientes con LES presentan DM con mayor frecuencia que la población general. La prevalencia oscila entre 6-13% en las distintas cohortes estudiadas (113, 128, 149).

Actualmente no existe ningún estudio que haya identificado la DM como un factor de riesgo independiente de ECV en los pacientes con LES (48). Los estudios de grandes cohortes no han estudiado a la DM como factor de riesgo (150, 151) y aquellos que si la han incluido están basados en pequeñas muestras de pacientes diabéticos (144, 148).

#### 11.5.- Hipertensión arterial

La frecuencia de HTA en los pacientes con LES de la cohorte de Toronto alcanzó el 33% frente al 13% de los controles (152).

La HTA es uno de los principales factores de riesgo para ECV duplicando el riesgo de enfermedad cerebrovascular (153) y coronaria (154).

En modelos animales, diversos mecanismos han sido implicados en la patogenia de la HTA en el LES como la NL, la disfunción tubular y factores hemodinámicos renales como el aumento de vasoconstricción renal (155, 156).

No existen trabajos en humanos sobre el papel directo del endotelio vascular renal en la patogenia de la HTA en el LES. A pesar de la evidente asociación entre disfunción endotelial e HTA se desconoce si es debido a una relación causal. La activación de la célula endotelial por autoanticuerpos y mediadores inflamatorios provocaría la expresión de moléculas de adhesión y el consecuente daño vascular (157).

En los pacientes con LES existe una activación anormal en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que explicaría la buena respuesta al tratamiento con IECA y antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) II. Además hay un aumento en los niveles plasmáticos de endotelina-1, sustancia vasoconstrictora que, a su vez, es estimulada por la angiotensina II (155, 158).

El aumento de radicales libres del oxígeno y el estrés oxidativo también participa en la patogenia de la HTA. Se ha demostrado una correlación directa entre la actividad del LES y los niveles séricos de marcadores de estrés oxidativo, e indirecta con la actividad de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (155, 157).

La presión arterial en los pacientes lúpicos se asocia con los niveles circulantes de IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y PCR. En modelos animales, la administración de IL-6 aumenta la glomerulonefritis, y el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra IL-6 disminuye la producción de autoanticuerpos, la proteinuria y la mortalidad (159).

Hay múltiples fármacos asociados al desarrollo de HTA en los pacientes con LES como la ciclosporina (160).

El control de la presión arterial enlentece o frena la progresión de la enfermedad renal crónica y disminuye el riesgo de ECV (161). Los fármacos bloqueantes del SRAA son la mejor opción por sus efectos antiproteinúricos, renoprotectores y antihipertensivos (162).

Las cifras de presión arterial que se deben alcanzar en pacientes con LES son similares a las que actualmente están recomendadas para otros grupos de alto riesgo CV, como los pacientes diabéticos(78). Es aconsejable no sobrepasar los 130/80 mmHg (78). Para asegurar estas cifras puede ser útil la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) (78).

### 11.6.- Dislipemia

En los pacientes con LES se ha descrito un perfil lipídico caracterizado por concentraciones elevadas de colesterol total, triglicéridos, LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteína A, así como niveles disminuidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (141, 163).

Bruce *et al* observaron que los pacientes con LES y con niveles de colesterol total superiores a 200 mg/dl de forma mantenida presentaban más episodios CV que los pacientes con niveles de colesterol normal (164).

Los niveles elevados de triglicéridos también se han asociado con mayor riesgo de ECV en el LES (165).

La dislipemia se relaciona con la presencia de placas ateroscleróticas carotideas (141). Varios estudios han evidenciado al colesterol total como único factor de riesgo tradicional predictor de forma independiente de la presencia de las placas aterogénicas (131).

Existe una asociación directa entre la actividad del LES cuantificada por SLEDAI y el desarrollo de dislipemia (aumento de VLDL y triglicéridos con descenso de HDL) (141, 166).

En condiciones normales, las HDL evitan la formación de LDL oxidado, componente esencial de las células espumosas responsables de la formación de las placas de ateroma (167).

Durante la respuesta de fase aguda, el HDL cambiaría su función antiinflamatoria por proinflamatoria favoreciendo la oxidación de LDL (136). La respuesta de fase aguda mantenida en el LES podría explicar la disfunción de la HDL (136). Diversos estudios han evidenciado niveles mayores de HDL proinflamatoria y de LDL oxidado en pacientes con LES y en individuos con antecedentes de ECV comparado con controles sanos (141). Entre los posibles mecanismos implicados en la capacidad proinflamatoria de la HDL en los pacientes con LES, estaría una alteración en la función de un componente antioxidante de la HDL, la paraoxonasa 1, que participa en la inhibición de la oxidación de lipoproteínas y en el catabolismo de las LDL oxidadas (141). La alteración de la paraoxonasa 1 provocaría que la HDL proinflamatoria tuviera menor capacidad para prevenir la formación del LDL oxidado (168).

Los niveles elevados de HDL proinflamatoria podrían considerarse un factor predictor independiente de la presencia de placas carotídeas en pacientes con LES (169).

### 11.7.- Obesidad

Afecta al 20%-56% de los pacientes con LES (149, 170). Al igual que en la DM, se necesitan estudios que analicen la obesidad como factor riesgo independiente de ECV en los pacientes con LES (128, 148). Únicamente Petri *et al*, en la década de los noventa, evidenciaron que la obesidad se correlacionaba con un riesgo aumentado de ECV en el LES (149).

### 11.8.- Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se define como la asociación de varios trastornos metabólicos entre los que se incluyen resistencia a la insulina, HTA, dislipemia, intolerancia a la glucosa y obesidad de distribución central (171).

En la actualidad, el SM ha tomado gran importancia por su elevada prevalencia en la población general y su asociación con la ECV, en especial enfermedad coronaria (172). La prevalencia de SM en la población con LES también es alta, alcanzando el 29% (172).

El SM se ha asociado con la elevación de reactantes de fase aguda como PCR (172) y la VSG (173). Esta asociación podría representar el nexo de unión entre la actividad inflamatoria del LES y el aumento del riesgo CV secundario (172). Otros factores que se han relacionado con el SM son los niveles elevados de homocisteína, lipoproteína A (172), LDL oxidadas (174) y C3 (173). La evaluación del SM en pacientes con LES sería una importante herramienta para identificar subgrupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar ECV y DM (173).

La resistencia a la insulina es el punto de partida del SM. Se caracteriza por una menor respuesta de los tejidos a la acción de la insulina, lo que conduce a una menor entrada de glucosa a las células y a una secreción aumentada de insulina para intentar mantener la glucemia en niveles normales (175).

La resistencia a la insulina se considera un factor de riesgo establecido para la ECV en la población general (174). El-Magadmi *et al* evidenciaron que los pacientes con LES tenían niveles significativamente más altos de insulina en ayunas y menor sensibilidad a dicha hormona que los controles sanos. Por tanto, la resistencia a la insulina podría también representar un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria en los pacientes con LES (174).

### **11.9.- Menopausia precoz**

Puede llegar a afectar al 40% de mujeres con LES (152, 172). La menopausia en el LES se adelanta en 3-4 años en comparación con la población general, suprimiendo el papel protector de los estrógenos frente a la ECV (176). El uso de ciclofosfamida es el principal factor determinante de este fenómeno (93).

## **12.- FACTORES DE RIESGO NO TRADICIONALES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL LES**

El aumento de la morbimortalidad CV en el LES no se explica en su totalidad por los factores de riesgo CV clásicos (131, 152, 177, 178). Además intervienen otros factores no tradicionales como los procesos inflamatorios y la propia enfermedad.

### **12.1.- Factores de riesgo relacionados con la inflamación**

La aterosclerosis ha pasado de ser considerada una enfermedad por depósito de lípidos y degenerativa de la pared vascular a ser entendida como una enfermedad sistémica con un importante componente inflamatorio. En su desarrollo interviene una compleja interacción de mediadores inmunológicos y citoquinas (167, 179). La respuesta sistémica inflamatoria responsable de la aterosclerosis podría ser uno de los posibles nexos entre la aterosclerosis acelerada y el LES (141, 180).

#### **12.1.1.- Proteína C reactiva**

La PCR es una proteína inespecífica de fase aguda de síntesis predominantemente hepática en respuesta a la IL-6 y otras citoquinas. La PCR se deposita en la íntima de las arterias y provoca disfunción endotelial (181). Los efectos proinflamatorios y proaterogénicos de la PCR sobre las

células endoteliales disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I<sub>2</sub> e incrementan la secreción de IL-6 y la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial (182).

Actualmente es poco conocido el papel de la PCR en la ECV de los pacientes con LES ya que la mayoría de los estudios basados en grandes cohortes no la han estudiado como factor de riesgo (128, 143, 149). Sin embargo, en la cohorte LUMINA los niveles elevados de PCR se asociaron con mayor riesgo de ECV (147). Asimismo en el estudio de Kao *et al*, la PCR se relacionaba con un mayor grosor de la íntima-media carotídea y con calcificaciones coronarias (180).

### 12.1.2.- Marcadores endoteliales

En el endotelio se producen moléculas de adhesión a las células vasculares (VCAM) intracelulares (ICAM) o E-selectina que regulan la interacción con los leucocitos. Rho *et al* demostraron que estas moléculas se asociaban con mayor riesgo de aterosclerosis en el LES, al igual que en la población general, siendo independientes de los factores de RCV tradicionales (141, 183).

### 12.1.3.- Citoquinas proinflamatorias

Las citoquinas comunican a las células del sistema inmune entre sí y con los tejidos. Se ha visto que las placas de ateroma presentan elevados niveles de citoquinas (136), pero su papel en la aterosclerosis acelerada de los pacientes LES no se conoce en su totalidad (184).

Las células T colaboradoras tipo 1 (Th-1), abundantes en las lesiones ateroscleróticas, producen interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), una citoquina proinflamatoria y proaterogénica (136). El IFN- $\gamma$  inestabiliza la placa de ateroma al disminuir la producción de colágeno e inhibir el crecimiento de los monocitos y las células endoteliales (185). Además promueve la formación de células espumosas (186). Actualmente no se disponen de estudios que hayan analizado su efecto directo en la aterosclerosis acelerada del LES (136).

La **IL-12** es una citoquina proinflamatoria producida en los macrófagos, monocitos y las células endoteliales e interviene en la diferenciación de las células Th1 (136). Se han encontrado niveles elevados de IL-12 en las placas ateroscleróticas de pacientes sin enfermedad autoinmune (187).

El **TNF- $\alpha$**  y la **IL-1** son potentes activadores de macrófagos que pueden provocar inflamación de la pared arterial y disfunción de las células endoteliales (188). Además, el TNF- $\alpha$  y la IL-1 favorecen la diferenciación de los monocitos a células espumosas (136). Niveles plasmáticos elevados de TNF- $\alpha$ , así como de su receptor, han sido evidenciados en pacientes con LES con ECV (189). Asimismo, niveles bajos de IL-1 parecen promover el daño vascular en LES a través

del IFN- $\gamma$  (190). Por tanto, los niveles elevados de IL-1 tendría efectos beneficiosos favoreciendo la reparación vascular y perjudiciales mediante la formación de células espumosas (136).

El papel de la **IL-6** en la progresión aterosclerótica en el LES es poco conocida (136). Los niveles elevados de IL-6 se han relacionado con un riesgo aumentado de aterosclerosis en algunas cohortes de pacientes con LES (191, 192), sin embargo, estudios de causalidad no han demostrado esta relación (136).

La **IL-17** es secretada por las células Th17 y parece relacionarse con la actividad del LES (193). Los resultados presentados en dos trabajos sugieren que la IL-17 promueve la aterosclerosis en las enfermedades autoinmunes (194, 195). No obstante, el papel de la IL-17 en la ECV en el LES sigue siendo poco conocida (136).

Se cree que las células T reguladoras ejercen una acción protectora en las fases iniciales de la aterosclerosis mejorando la estabilidad de las placas de ateroma (196). Sin embargo, son escasos los datos actuales que apoyan esta teoría. El transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) secretado por las células T reguladoras, presentaría un papel protector en la formación de placa (197). De hecho, bajos niveles plasmáticos de TGF- $\beta$  se han correlacionado con aumento del grosor íntima-media carotideo y LDL oxidado en pacientes con LES (198). Otra citoquina secretada por las células T reguladoras es la IL-10 que también parece ejercer un papel protector de aterosclerosis en modelos murinos (184).

#### 12.1.4.- Receptores Toll-like

Los RTL constituyen una familia de receptores transmembrana expresados en múltiples células que intervienen en la inmunidad innata (136). Existen numerosos ligandos de los RTL, incluyendo componentes de la pared celular bacteriana, que se han relacionado con el desarrollo de aterosclerosis (199). Además, moléculas endógenas, como determinados lípidos y ácidos nucleicos, también pueden actuar como ligandos para RTL y activar su señalización (136). Los estudios in vitro sugieren que la unión de LDL oxidado a RTL4 y CD14 de los macrófagos inhibe la fagocitosis de las células apoptóticas y estimula la expresión del receptor CD36 aumentando la captación de LDL oxidado y la iniciación de la aterosclerosis (200).

No se conoce con exactitud el papel que juegan los RTL y la inmunidad innata en la aterosclerosis asociada a las enfermedades reumáticas (136). La disregulación del IFN- $\alpha$  resultante del aumento de la señalización de RTL7 y RTL9, tras la exposición a niveles elevados de ácidos nucleicos endógenos podría influir en la aterosclerosis en pacientes con LES (201).

### 12.1.5.- Complemento

El complemento también podría contribuir en la aterosclerosis acelerada del LES (141, 202). Rúa-Figueroa *et al* evaluaron en pacientes con LES los cambios en el grosor íntima-media mediante ecografía y los factores de riesgo asociados. Evidenciaron una asociación entre las concentraciones de C3 y C5 y el grosor de la íntima-media carotídea (202).

## 12.2.- Factores de riesgo relacionados con el lupus eritematoso sistémico

En el incremento del riesgo CV de los pacientes con lupus, además de los factores de riesgo CV clásicos e inflamatorios, interviene la propia enfermedad (141, 165).

### 12.2.1.- Actividad del LES

La actividad inflamatoria de la enfermedad es un importante factor predictor de ECV (130). En este sentido, en la NL, una de las manifestaciones más importantes de la actividad inflamatoria, más del 40% de las muertes se deben a causas CV (203).

Se ha evidenciado que un aumento de 6 puntos en el SLEDAI durante un año se asocia con un incremento del 5% en el riesgo ECV a 2 años (141, 204).

Sin embargo, hay otros estudios que contradicen estos resultados (143, 205). En la cohorte de SLICC, la actividad asociada al LES no se comportaba como un factor de riesgo independiente para ECV (143). Una posible explicación a este hallazgo sería el diagnóstico reciente de LES (inferior a 15 meses) que presentaban los pacientes de esta cohorte. Además, Manzi *et al* observaron que un índice de actividad elevado se asociaba con una reducción de la placa aterosclerótica (205).

### 12.2.2.- Duración y daño asociado al LES

Existen pocos estudios que hayan evaluado la duración del LES como factor de riesgo CV (128, 147, 206). En el trabajo de Manzi *et al*, la duración de la enfermedad se comportaba como factor protector de ECV (128). Sin embargo, en la cohorte LUMINA se asociaba con mayor riesgo de eventos vasculares (147). Del mismo modo, Roman *et al* observaron que la duración del LES y una puntuación elevada del daño asociado a la enfermedad predecían de forma independiente el riesgo de formación de placa aterosclerótica carotídea (206).

### 12.2.3.- Disfunción y daño endotelial

El endotelio, monocapa de células que reviste la pared luminal de los vasos sanguíneos, ejerce un papel central como sensor y transmisor de señales entre las células.

En la población general, la disfunción endotelial predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular facilitando el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis (207).

En los pacientes con LES, la alteración del endotelio también juega un papel muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis acelerada (141).

Los estudios sugieren que el LES acelera el daño vascular siendo los mecanismos para su reparación ineficaces (136). Los pacientes lúpicos presentan niveles elevados de **células endoteliales apoptóticas** causantes de daño vascular y niveles bajos de **células endoteliales progenitoras** que reparan el daño arterial (208).

La formación de **inmunocomplejos**, la activación del **complemento** y el **INF- $\alpha$**  han sido implicados en la disfunción vascular (209).

La homocisteína y las hormonas derivadas por el tejido adiposo como la leptina y adiponectina se han asociado con el daño endotelial (136).

Los niveles elevados de **homocisteína** en plasma se han relacionado con aterosclerosis en la población general (136). La homocisteína es proaterogénica alterando la capacidad antitrombótica endotelial, disminuyendo la síntesis de óxido nítrico y favoreciendo la formación de células espumosas. Su elevación en sangre se debe a múltiples factores como la disminución de su metabolismo, alteraciones genéticas o la toma de determinados fármacos (210). La insuficiencia renal también es una causa conocida de niveles elevados de homocisteína, pero la relación entre la función renal y la hiperhomocisteinemia en el LES no se ha establecido completamente (211).

La homocisteína también se ha asociado con ECV en los pacientes con LES (136) siendo un factor de riesgo independiente para episodios trombóticos arteriales y enfermedad cerebrovascular (212). Algunos estudios prospectivos han demostrado una asociación entre niveles séricos elevados de homocisteína y la progresión del grosor de la íntima-media (202, 213), pero otros estudios no han evidenciado dicha correlación (131, 214).

Los niveles elevados de **leptina** se han relacionado con un aumento del riesgo de aterosclerosis tanto en la población general (215) como en los pacientes con LES (216) pudiendo ser útiles para identificar a pacientes lúpicos con riesgo de aterosclerosis (216).

Por el contrario, los niveles de **adiponectina** están disminuidos en los pacientes con enfermedades CV (136). Los estudios que asocian las concentraciones de adiponectina y la aterosclerosis asociada a LES son limitados y contradictorios (136). Reynolds *et al* evidenciaron asociación entre los niveles de adiponectina y la formación de la placa carotídea (217). Sin embargo, Chung *et al* no encontraron relación entre los niveles de adiponectina o leptina y la presencia de calcificaciones en las arterias coronarias de pacientes con LES (218). Por lo tanto, se necesitan más estudios que permitan establecer la relación causal entre la aterosclerosis y las hormonas derivadas de tejido adiposo en pacientes con LES (136).

El **complejo CD40-CD40 ligando** que favorece la inestabilidad de la placa aterosclerótica está aumentado en los pacientes LES y podría incrementar su riesgo CV (141, 219).

#### 12.2.4.- Autoanticuerpos

El LES es el prototipo de enfermedad reumatológica autoinmune resultado de una disfunción del sistema inmunológico (141). Numerosos grupos de trabajo han estudiado la asociación entre los autoanticuerpos y el riesgo de ECV en el LES (136).

Roman *et al.* evidenciaron una menor frecuencia de anticuerpos anti-Sm, anti-RNP y ACL en pacientes con LES que no presentaban placas carotídeas (131).

Los **AAF** se han relacionado con la aterogénesis acelerada (220, 221) y el riesgo de ECV (147) en el LES. La presencia de AAF multiplica por 4 el riesgo de un primer evento CV (142, 146). Bengtsson *et al* observaron que los anticuerpos ACL IgG incrementaban el riesgo de ACV pero no de IAM (130). Por otro lado, la proteína  $\beta$ 2GPI, ejerce un papel protector en la formación de la placa de ateroma al evitar la captación del LDL oxidado por los macrófagos (141). La presencia de anticuerpos frente a  $\beta$ 2GPI facilitaría por tanto la formación de células espumosas al interferir este mecanismo (222).

Con respecto a los **anticuerpos frente a la LDL oxidada**, los IgM se consideran protectores en la formación de la placa de ateroma mientras que los anticuerpos IgG se han asociado con un incremento del riesgo de aterosclerosis en pacientes con LES (188). El mecanismo proaterogénico de los anticuerpos IgG anti-LDL oxidada es desconocido (136). Se ha postulado que el exceso de

inmunocomplejos característico del LES o la presencia de agregados de LDL oxidada en la luz vascular podrían contribuir a la aterosclerosis acelerada en los pacientes con LES (136).

Un estudio en pacientes con LES activo evidenció que los anticuerpos anti-LDL oxidada favorecían la formación de **anticuerpos anti-lipoproteinlipasa** los cuales a su vez aumentan el riesgo de aterosclerosis (223).

La Apo A-I (ApoA-I) es un componente esencial del complejo HDL que favorece la eliminación de colesterol de las arterias (136). Los **anticuerpos anti-ApoA-I** pueden estar presentes hasta en el 30% de los pacientes con LES (224). Estos anticuerpos tienen reacción cruzada con los anticuerpos ACL (225). Los anticuerpos anti-ApoA1 y anti-HDL se correlacionan con el aumento de actividad en el LES (226). Dado que la ApoA-I es un componente antiinflamatorio primordial en la molécula de HDL, los anticuerpos anti-ApoA-I inhibirían el efecto protector de la apoA-I y del HDL en la aterosclerosis, pero se requieren más estudios que apoyen esta teoría (136) (tabla 5).

**Tabla 5: Posible efecto de los autoanticuerpos en la aterosclerosis**

Anticuerpos	Efecto en placa de ateroma
Ac anti-ENA	
Ac Anti-Sm y anti-RNP	+
Ac antifosfolípido	
Ac ACL IgG	+
Ac anti-β2GPI	+
Ac anti-LDL oxidada	
Ac LDL oxidada IgM	-
.Ac LDL oxidada IgG	+
Ac anti-lipoproteinlipasa	+
Ac anti-ApoA-I	-

Ac: anticuerpo, (+): favorece la aterogénesis, (-): papel protector en la aterogénesis, ACL IgG: anticardiolipina IgG, Anti-β2-GPI: anti- β2 glicoproteína I, Anti-ApoA-I: anti- apolipoproteína A-I, LDL: lipoproteína de baja densidad

#### 12.2.5.- Tratamiento del lupus eritematoso sistémico

▪ **Corticoides.** Son unos de los fármacos más eficaces en el tratamiento del LES, pero presentan un gran número de efectos secundarios (227). Se ha comprobado que una dosis acumulada de glucocorticoides elevada y una mayor evolución de la enfermedad se asocian con aterosclerosis

en pacientes con LES (205, 213, 228, 229). Dosis superiores a 10mg de prednisona al día han demostrado ser un factor de riesgo independiente de hipercolesterolemia (149). Dosis inferiores de prednisona podrían ejercer un efecto antiinflamatorio y ateroprotector (149), pero se necesitan más estudios que lo comprueben (136).

La discrepancia encontrada en la literatura sobre el papel de los corticoides en la ECV podría deberse a la variabilidad para cuantificar la dosis y duración del tratamiento corticoideo (130, 143) y a la dificultad de separar la actividad de la enfermedad del uso de glucocorticoides (48).

▪ **Hidroxicloroquina.** Ha demostrado efectos CV beneficiosos reduciendo los niveles de colesterol total, LDL, triglicéridos e incluso podría evitar la dislipemia asociada a corticoides (230). Estudios más recientes apoyan su efecto trombotoprotector, comprobándose una reducción de hasta el 68% en los episodios tromboembólicos en pacientes lúpicos (231). El papel cardioprotector de la hidroxicloroquina puede deberse, al menos parcialmente, a su acción en las vías de señalización de los RTL7 y RTL9 (232).

▪ **Micofenolato mofetilo.** Es un fármaco inmunosupresor utilizado con frecuencia en el tratamiento del LES y que ha demostrado un potencial efecto antiaterogénico (136).

En modelos animales, el micofenolato mofetilo reduce el estrés oxidativo al inhibir la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (233) y el reclutamiento de células T CD4 en las placas de ateroma (234). En pacientes con estenosis carotídea, el micofenolato mofetilo reduce la expresión de los genes inflamatorios y aumenta las células T reguladoras en las placas ateroscleróticas (235). En un estudio retrospectivo en pacientes con DM tras el trasplante renal se objetivó una reducción del 20% de la mortalidad CV en los pacientes tratados con micofenolato mofetilo con respecto a los que habían sido tratados con otra terapia inmunosupresora (236). La asociación de micofenolato mofetilo e hidroxicloroquina podría permitir el cambio de la HDL proinflamatoria a su forma antiinflamatoria (136). Sin embargo, otros trabajos no han podido demostrar el efecto beneficioso CV del micofenolato mofetilo (237) por lo que se necesitan más estudios que determinen el papel del micofenolato mofetilo en la aterosclerosis del LES (136).

▪ **Azatioprina.** Se asoció a mayor tasa de eventos CV en la cohorte LUMINA (147) y con mayor grosor íntima-media carotídeo en el estudio APPLE (238). Se desconoce si estas asociaciones son debidas a un efecto directo de la azatioprina o a la incapacidad del fármaco para controlar la inflamación que conduce a la aterosclerosis (136).

▪ **Fármacos anti-CD20.** Actúan sobre las células B que podrían ser protectoras en el proceso aterosclerótico (136). En modelos murinos, la deficiencia de células B provoca un aumento de la placa de ateroma (239). Además, determinados subtipos de células B secretan moléculas ateroprotectoras como la IL-10 y los anticuerpos anti-LDL oxidado (239, 240). Debido a que el tratamiento con anticuerpos anti-CD20 conduce a una depleción de células B, sería lógico pensar que los pacientes con LES tratados con terapia anti-CD20 podrían presentar un riesgo aumentado de eventos CV. Sin embargo, dos estudios en ratones, mostraron que la disminución de células B con anticuerpos anti-CD20 reducía el tamaño de la placa de ateroma y mejoraba el perfil lipídico (241, 242). En este sentido, el estudio LESIMAB basado en una cohorte española de pacientes con LES, evidenció una mejoría del perfil lipídico a largo plazo tras el tratamiento con rituximab (243).

## JUSTIFICACIÓN



### III. JUSTIFICACIÓN

Como hemos expresado antes en la introducción, la supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado mucho en los últimos 50 años sobre todo a corto y medio plazo, pero no tanto a largo plazo. La menor supervivencia a largo plazo de los pacientes con LES está principalmente relacionada con la mortalidad CV.

Los mecanismos específicos involucrados en la mayor mortalidad tardía no se conocen con exactitud en la actualidad, pero sabemos que existe una interacción entre múltiples factores de riesgo, tradicionales y no tradicionales que propician el desarrollo de una aterosclerosis acelerada y prematura en los pacientes con LES.

Los estudios basados en grandes cohortes que han estudiado la ECV en el LES, como LUMINA, presentan el inconveniente de la heterogeneidad de la muestra.

A nivel nacional, los estudios realizados en pacientes con LES son escasos, de pequeño tamaño muestral y corto seguimiento que limitan el conocimiento de las características intrínsecas de la enfermedad.

Con el objetivo de conocer con más exactitud el LES en nuestro país, se creó el registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER). La información que contiene procede de una muestra muy grande y homogénea de pacientes que está resultando muy útil para el estudio de manifestaciones poco frecuentes como los eventos CV.

Dada la importancia de la ECV en el LES y siendo RELESSER el mayor registro europeo de pacientes elaborado hasta el momento hemos considerado pertinente la realización de la presente tesis doctoral.



## HIPÓTESIS



## IV. HIPÓTESIS

Partiendo de la premisa de que los pacientes con LES atendidos en las consultas de reumatología del territorio español presentan una alta tasa de eventos CV de forma precoz, en el presente estudio nos planteamos las siguientes hipótesis de trabajo:

**H1:** Los eventos CV son responsables de una importante morbimortalidad en los pacientes con LES.

**H2:** En su desarrollo de los eventos CV se implican tanto los factores de riesgo tradicionales como no tradicionales.



## OBJETIVOS



## V. OBJETIVOS

Los objetivos que nos planteamos al estudiar la cohorte española RELESSER son:

### 1.- Objetivo principal

- Analizar la frecuencia de eventos CV, incluyendo cardiopatía isquémica tipo IAM o angor, ACV y enfermedad arterial periférica en los pacientes con LES.

### 2.- Objetivos secundarios

- Describir las características demográficas de los pacientes con LES que han presentado ECV.
- Analizar las consecuencias de los eventos CV principalmente en términos de mortalidad vascular.
- Analizar la presencia de eventos de CV en función de las características demográficas, clínicas y del tratamiento recibido.
- Identificar los principales factores de riesgo, tradicionales y no tradicionales, que influyen en la aterosclerosis acelerada y prematura de los pacientes con LES.



## MATERIAL Y MÉTODOS



## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1.- DISEÑO

RELESSER es un registro que incluye pacientes diagnosticados de LES seguidos en los servicios de Reumatología a nivel nacional. En el proyecto han participado 45 hospitales, todos públicos salvo un centro privado concertado, repartidos de forma homogénea por el territorio español.

RELESSER fue diseñado y puesto en marcha por el grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la sociedad española de Reumatología (SER) y ha contado con el apoyo metodológico experto de la Unidad de Investigación de la SER.

El registro consta de 2 fases: una inicial con corte transversal (RELESSER-TRANS) finalizada y otra longitudinal prospectiva (RELESSER-PROS) que está actualmente en curso.

Para el presente trabajo se han utilizado los datos del RELESSER-TRANS, registro multicéntrico, retrospectivo y nacional de pacientes adultos con LES.

### 2.- PACIENTES

#### 2.1.- Población diana

- Pacientes con LES en seguimiento en las consultas de Reumatología del territorio nacional.

#### 2.2.- Población de estudio

- Pacientes con LES procedentes de los hospitales participantes en el proyecto RELESSER.

##### 2.2.1.- Criterios de inclusión

- Edad  $\geq$  16 años.
- Cumplir al menos 4 criterios de acuerdo con la clasificación ACR de LES revisados en 1997 (53) independientemente de la edad al debut de la enfermedad.

##### 2.2.2.- Criterios de exclusión

- Pacientes de los que no se disponía de al menos el 50% de los datos mínimos necesarios a partir de la historia clínica.

- No se consideró criterio de exclusión los pacientes fallecidos ni los que se hubieran trasladado a otros centros, siempre y cuando la información necesaria estuviera recogida en la historia clínica.

### 3.- RECLUTAMIENTO

El período de reclutamiento de pacientes fue de 10 meses. El primer paciente fue incluido en octubre 2011 y el último en agosto 2012.

Para el reclutamiento, se comprobaba en primer lugar que el paciente cumpliera los criterios de inclusión y posteriormente se registraban los datos.

### 4.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Antes de poner en marcha el proyecto RELESSER-TRANS, se realizó un estudio piloto en 5 centros, excluyendo los hospitales de los investigadores principales (IP), con el objetivo de evaluar la plataforma e identificar posibles errores.

La recopilación de datos la realizaron en cada centro reumatólogos con experiencia en el manejo de pacientes con LES. Antes de iniciar la recogida de datos, los investigadores participantes recibieron un entrenamiento para evitar el sesgo de información. El patrón oro de respuestas correctas fue establecido por los IP, ambos certificados en el empleo de estos índices por la *Lupus Foundation of America*.

Los datos de RELESSER-TRANS procedentes de la revisión de las historias clínicas se recogían en una base de datos electrónica realizada específicamente para el registro.

Para garantizar la homogeneidad en la recogida de datos, los investigadores disponían de un manual de instrucciones con todas las variables del estudio y sus definiciones operativas. Las cuestiones no resolubles con el manual se solucionaron mediante consenso entre los IP y el investigador colaborador. Además, vía internet, se creó un foro que facilitó la comunicación con los IP.

La monitorización del estudio se realizó vía Internet por un monitor profesional acreditado con experiencia en el área de Reumatología. Tras el cierre de la base de datos en la plataforma, los datos que faltaban o eran inconsistentes fueron enviados a los investigadores participantes para su rectificación. Finalmente, el porcentaje de datos perdidos fue inferior al 5% en el 92 % de las variables recogidas.

## 5.- VARIABLE RESULTADO

Evento CV (coronario y no coronario) se definió por la presencia de al menos uno de los siguientes:

**5.1.- Cardiopatía isquémica:** incluye IAM y/o angor basado en el diagnóstico clínico y/o alteraciones isquémicas en electrocardiograma (ECG) y/o elevación enzimática y/o alteraciones en el cateterismo cardiaco.

**5.2.- ACV:** diagnóstico previo inequívoco de ACV o clínica compatible y/o prueba de imagen que apoye el diagnóstico (i.e. ecografía doppler carotideo, TC o RM cerebral).

**5.3.- Enfermedad arterial periférica:** diagnóstico previo de enfermedad arterial periférica o clínica compatible confirmada por prueba de imagen.

En los pacientes con múltiples eventos CV incluimos hasta un máximo de 3 eventos por paciente en la cardiopatía isquémica y el ACV. En la enfermedad arterial periférica solo se incluyó el primer evento presentado desde el diagnóstico de LES.

Los pacientes que tuvieron eventos CV previos al diagnóstico de LES se excluyeron del análisis estadístico.

## 6.- VARIABLES DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES OPERATIVAS

### 6.1.- Variables generales y demográficas

- Código paciente: código del paciente dentro de RELESSER.
- Código centro: código del centro participante.
- Código único del paciente en RELESSER: código resultante de la unión del código de centro y el código del paciente.
- Código investigador: código de la persona que cumplimenta el registro.
- Seguimiento: situación del paciente de cara a posteriores estudios prospectivos.
- Consentimiento informado firmado: si/no.
- Fecha de cumplimentación del consentimiento informado.

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de la última evaluación del paciente.
- Edad al protocolo: edad del paciente en la última evaluación.
- Sexo: sexo del paciente.
- Menopausia: sólo en mujeres, un año sin menstruación según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (244).
- Edad menopausia: edad de presentación de menopausia.
- Raza.
- Fecha del diagnóstico: fecha de cumplimiento de 4 criterios LES según la clasificación del ACR 1997 (53).
- Edad al diagnóstico: edad en el momento de diagnóstico de LES.
- Mayor de 50 años: edad  $\geq$  50 años en el momento del diagnóstico.
- Fecha de primera visita: fecha de la primera visita en Reumatología del hospital.
- Duración del LES: meses transcurridos desde la fecha de diagnóstico del LES hasta la última visita en el servicio de Reumatología o, en caso contrario, hasta el fallecimiento.
- Fecha de inicio de síntomas: fecha de aparición del primer síntoma inequívocamente atribuible al LES.
- Edad de inicio: edad a la aparición del primer síntoma del LES.
- Retraso en el diagnóstico: meses transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico del LES.
- Tiempo de seguimiento: meses de seguimiento desde la primera hasta la última visita en el servicio de Reumatología o, en caso contrario, hasta el fallecimiento.

## 6.2.- Manifestaciones de LES

Se recogieron los criterios de LES según la clasificación de la ACR (53) presentes alguna vez antes de la incorporación al registro.

- Erupción malar: eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
- Erupción discoide: placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; pueden aparecer cicatrices atróficas sobre las lesiones más antiguas.
- Fotosensibilidad: erupción cutánea debida a una reacción inusual a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
- Úlceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
- Artritis: artritis no erosiva que afecta a 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
- Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural
- Pericarditis: documentada por ECG o roce o evidencia de derrame pericárdico.
- Proteinuria persistente  $\geq 0.5$  gr/24 horas: o mayor de 3+ si no se ha cuantificado
- Cilindros celulares: pueden ser de hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
- Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas que puedan justificarlas.
- Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas que puedan justificarlas.
- Anemia hemolítica con reticulocitosis.
- Hemoglobina  $< 8$  gr/dl por la anemia hemolítica.
- Leucopenia:  $< 4000$  leucocitos/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones.
- Linfopenia:  $< 1500$  linfocitos/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones.
- Trombopenia:  $< 100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que la puedan justificar.
- Trombopenia grave:  $\leq 20.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> en cualquier momento de la evolución.
- Anticuerpos anti-ADN: título anormal de anti-ADN doble cadena en la última evaluación.
- Anticuerpos anti-Sm: presencia de anti-Sm positivos en la evolución de la enfermedad
- Falsa serología luética: en la evolución de la enfermedad.

- ANA: título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos asociados con el síndrome de lupus inducido por fármacos.
- Número de criterios de LES: número de criterios acumulados de LES.

### 6.3.- Manifestaciones de SAF. Criterios revisados de Sydney (64) (Anexo 2).

#### 6.3.1.- Embarazo

- Número de gestaciones.
- Número de gestaciones a término: número de embarazos que no terminaron en aborto, muerte fetal o parto pretérmino (según criterios de Sydney).
- Número de gestaciones con pre o eclampsia.

#### 6.3.2.- Criterios de Sydney de SAF

- SAF: diagnóstico de SAF secundario.
- Trombosis arterial.
- Localización de la trombosis arterial.
- Trombosis venosa.
- Localización de la trombosis venosa.
- Trombosis de pequeño vaso.
- Localización de la trombosis de pequeño vaso.
- Morbilidad gestacional.
- Muerte fetal:  $\geq 1$  muertes fetales.
- Nacimiento prematuro:  $\geq 1$  nacimientos prematuros.
- Abortos espontáneos:  $> 3$  abortos espontáneos.
- ACL IgM: anticuerpos ACL IgM  $> 40$  GPL, en 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas.
- ACL IgG: anticuerpos ACL IgG  $> 40$  MPL, en 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas.
- Anti- $\beta 2$ -GPI IgM: anticuerpos anti- $\beta 2$ -GPI IgM  $> 40$  U/ml, en 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas.
- Anti- $\beta 2$ -GPI IgG: anticuerpos Anti- $\beta 2$ -GPI IgG  $> 40$  U/ml, en 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas.
- AL: AL positivo.

#### 6.4.- Comorbilidades

- Antecedentes familiares: antecedentes familiares de enfermedad CV
- Tabaco: hábito tabáquico.
- Alcoholismo: consumo excesivo de alcohol de manera prolongada con dependencia del mismo.
- Anticonceptivos: toma de anticonceptivos orales.
- Tiroidopatía autoinmune: alteración de la función tiroidea con alguno de los autoanticuerpos antitiroideos.
- Ulcus gastro-duodenal.
- Hepatopatía grave: datos de insuficiencia hepática o hipertensión portal o Child B o Child C.
- Hepatopatía leve: si no cumple los criterios anteriores de hepatopatía grave.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): mediante diagnóstico clínico.
- DM: diagnóstico previo de DM o dos valores de glucemia de  $\geq 126$  mg/dl o necesidad de tratamiento antidiabético. Afectación de órganos diana: retinopatía, neuropatía, nefropatía, etc.
- Dislipemia: colesterol total en ayunas  $\geq 240$  mg/dl y/o triglicéridos en ayunas  $\geq 160$  mg/dl. LDL estimado  $> 130$  o necesidad de tratamiento hipolipemiente.
- HDL: colesterol HDL (mg/dl) en la última evaluación.
- LDL: colesterol LDL (mg/dl) en la última evaluación.
- Triglicéridos: triglicéridos (mg/dl) en la última evaluación.
- Índice aterogénico.
- HTA: diagnóstico previo de HTA o tensión arterial sistólica  $\geq 140$  mm Hg o tensión arterial diastólica  $\geq 90$  mm Hg (en 2 o más tomas) o necesidad de tratamiento antihipertensivo.
- Enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica tipo angor o IAM o ACV: definidas en el apartado variable resultado.
- Insuficiencia cardíaca congestiva: diagnóstico clínico y/o radiológico.
- Arritmia: arritmia cardíaca diagnosticada por ECG.
- Tromboembolismo pulmonar: clínica compatible y prueba de imagen.
- Hemiplejía: mediante diagnóstico clínico.
- Demencia: diagnosticada por neurología.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo con infección oportunista.

- Infección por virus hepatitis C (VHC): infección por VHC.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCER) virus C: PCER del VHC.
- Tumor: diagnóstico histológico de tumor maligno.

### 6.5.- Manifestaciones generales

- Fiebre: temperatura corporal  $>38^{\circ}$  C excluyendo infección en la última evaluación, según *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI)* (245), (Anexo 4).
- Pérdida de peso  $>5\%$  en el último mes debida al LES, según *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)* (246), (Anexo 5).
- Adenopatías: ganglios linfáticos con diámetro  $>1$  cm debidas al LES (según BILAG).
- Esplenomegalia: debida al LES (según BILAG).

### 6.6.- Manifestaciones cutáneo-mucosas

#### 6.6.1.- Actividad

- Erupciones inflamatorias: erupción cutáneo-mucosa inflamatoria en curso, incluyendo la erupción malar (según SELENA-SLEDAI) en el momento de la última evaluación.
- Alopecia: pérdida anormal de cabello parcheada o difusa, en curso (según SELENA-SLEDAI) en el momento de la última evaluación.

#### 6.6.2.- Daño

- Ulceración cutánea: durante más de 6 meses excluyendo trombosis (según SLICC/ACR-DI).
- Alopecia crónica cicatricial (según SLICC/ACR-DI).
- Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis: excluyendo cuero cabelludo o pulpejos (según SLICC/ACR-DI).

### 6.7.- Manifestaciones osteoarticulares

#### 6.7.1.- Actividad

- Miositis: dolor/debilidad muscular proximal, con CPK/aldolasa elevadas o cambios en electromiograma o biopsia compatible (según SELENA-SLEDAI) en el momento de la última evaluación.

### 6.7.2.- Daño

- Atrofia o debilidad muscular (según SLICC/ACR-DI).
- Artritis deformante o erosiva: incluye deformidades reversibles y excluye la necrosis avascular (según SLICC/ACR-DI):
- Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (según SLICC/ACR-DI).
- Necrosis avascular ósea: diagnosticada con técnicas de imagen (según SLICC/ACR-DI).
- Osteomielitis: con evidencia microbiológica (según SLICC/ACR-DI).
- Rotura tendinosa (según SLICC/ACR-DI).

### 6.7.3.- Otras

Fibromialgia: según criterios ACR 1990 (247) (Anexo 6).

## 6.8.- Manifestaciones respiratorias

### 6.8.1.- Actividad

- Alveolitis intersticial/neumonitis: se requieren hallazgos radiológicos de infiltración alveolar que no es debida a infección o a hemorragia, una difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) reducida a <70% de lo normal o a una caída >20% si era previamente anormal (según BILAG).
- Hemorragia alveolar/vasculitis pulmonar: inflamación de la vasculatura pulmonar con hemoptisis y/o disnea y/o hipertensión pulmonar. Se requiere diagnóstico radiológico y/ histológico que lo apoye.

### 6.8.2.- Daño

- Hipertensión pulmonar (HTP): prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono (según SLICC/ACR-DI).
- HTP según criterios ecográficos: presión arterial pulmonar mayor a 40mmHg en cualquier momento.
- Fibrosis pulmonar: diagnosticada mediante exploración física y radiografía (según SLICC/ACR-DI).
- Pulmón encogido: diagnosticado con radiografía (según SLICC/ACR-DI).
- Fibrosis pleural: diagnosticada con radiografía (según SLICC/ACR-DI).
- Infarto/resección pulmonar: infarto según criterios radiográficos o resección quirúrgica por causa no maligna (según SLICC/ACR-DI).

- Tromboembolismo pulmonar: diagnosticado por gammagrafía de ventilación/perfusión, TC helicoidal y/o arteriografía (según SLICC/ACR-DI).

## 6.9.- Manifestaciones cardiovasculares

### 6.9.1.- Actividad

- Miocarditis: inflamación del miocardio con enzimas cardíacas elevadas y/o cambios ECG (según BILAG).
- Endocarditis de *Libmann-Sachs*: inflamación no infecciosa del endocardio o de las válvulas cardíacas (según BILAG).
- Disfunción valvular: nueva disfunción valvular debida a miocarditis o a endocarditis (inflamación no infecciosa del endocardio o de las válvulas cardíacas), (según BILAG).
- Vasculitis: ulceración gangrenosa, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía demostrativa de vasculitis (según SLEDAI) en el momento de la última evaluación.

### 6.9.2.- Daño

- Angina o bypass coronario (según SLICC/ACR-DI).
- IAM: antecedente de IAM (según SLICC/ACR-DI).
- Número de IAM.
- Cardiomiopatía: disfunción ventricular (según SLICC/ACR-DI).
- Enfermedad valvular: soplo sistólico o diastólico >3/6 (según SLICC/ACR-DI).
- Pericarditis: durante más de 6 meses o pericardiectomía (según SLICC/ACR- DI).

## 6.10.- Manifestaciones vasculares periféricas

### 6.10.1.- Daño

- Claudicación: en miembros durante > 6 meses (según SLICC/ACR-DI).
- Pérdida tisular pequeña: pulpejos de los dedos (según SLICC/ACR-DI).
- Pérdida tisular importante: dedo o extremidad (según SLICC/ACR-DI).
- Trombosis venosa: con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venoso (según SLICC/ACR-DI).

### 6.10.2.- Otras

- Fenómeno de Raynaud: por diagnóstico clínico.

## 6.11.- Manifestaciones renales

### 6.11.1.- Generales

- NL: evidencia clínica-analítica (no precisa biopsia).
- Tipo histológico: según los criterios de clasificación de la OMS para la NL (248) u otro tipo fuera de la clasificación de la OMS.
- Valor máximo de la creatinina en el primer brote de NL.
- Valor máximo de proteínas en orina de 24 horas en el momento del primer brote de NL.
- HTA en el momento del primer brote de NL.

### 6.11.2.- Actividad

- Hematuria >5 hematíes/campo excluyendo litiasis, infección u otra causa (según SELENA-SLEDAI) en el momento de la última evaluación.
- Proteinuria máxima en orina de 24 horas: registrado a lo largo del curso de la enfermedad.
- Piuria >5 leucocitos/campo excluyendo la infección (según SELENA-SLEDAI) en el momento de la última evaluación.

### 6.11.3.- Recidivas renales

- Recidiva de NL: deterioro de la función renal, aumento de la proteinuria o alteración del sedimento urinario que exigen un incremento en la dosis de corticoide y/o inicio o aumento de dosis de inmunosupresor.
- Rebiopsia: realización de nueva biopsia renal, si hay varias sólo referirse a la última.
- Cambio histológico: cambio de tipo histológico según la clasificación de la OMS en la biopsia renal (248) (anexo 10).
- Tipo histológico: según clasificación de la OMS para el cambio histológico de la recidiva.

### 6.11.4.- Daño

- Aclaramiento de creatinina <50%: mantenido >6 meses (según SLICC/ACR- DI).
- Proteinuria nefrótica: proteinuria>3,5g/24h mantenida > 6 meses (según SLICC/ACR-DI).
- Insuficiencia renal terminal: fallo renal terminal independiente de diálisis o trasplante (según SLICC/ACR-DI).

### 6.11.5.- Otras

- Creatinina: valor de la creatinina en el momento de la última evaluación.
- Valor máxima durante el curso: valor máximo de creatinina registrado a lo largo del curso de la enfermedad.
- Interrupción de corticoterapia por eficacia: en algún momento tras el diagnóstico del primer brote de NL aunque posteriormente se hubiera reiniciado por nuevo brote u otro motivo.
- Microangiopatía trombótica: diagnóstico anatomopatológico de microangiopatía trombótica.

## 6.12.- Manifestaciones neuropsiquiátricas

### 6.12.1.- Actividad

- Síndrome orgánico cerebral: función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función inteligente, con rápido establecimiento de manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución de conciencia con capacidad de concentración reducida e incapacidad para mantener la atención al entorno más al menos 2 de los siguientes: trastorno de la percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco. Presente en el momento de la evaluación.
- Cefalea lúpica: cefalea severa persistente. Puede ser migrañosa, pero debe ser refractaria a opiáceos (según SELENA-SLEDAI) en el momento de la última evaluación.
- Neuropatía aguda: neuropatía craneal o periférica excluyendo causa óptica de establecimiento nuevo (según SELENA-SLEDAI) en el momento de la última evaluación.

### 6.12.2.- Daño

- Deterioro cognitivo o psicosis: deterioro cognitivo documentado por examen clínico o test neurocognitivos o psicosis mayor con duración > 6 meses (según SLICC/ACR-DI).
- Convulsiones crónicas: convulsiones que precisan tratamiento > 6 meses (según SLICC/ACR-DI).
- ACV antiguo/resección: de causa no maligna (según SLICC/ACR-DI).
- Neuropatía craneal o periférica crónica: durante > 6 meses excluyendo causa óptica (según SLICC/ACR-DI).

- Mielitis transversa: debilidad en extremidades inferiores o pérdida sensorial con pérdida del control esfinteriano (según SLICC/ACR-DI).

### 6.12.3.- Otras

- Depresión: diagnosticada por psiquiatría o en tratamiento antidepresivo.

## 6.13.- Manifestaciones oftalmológicas

### 6.13.1.- Actividad

- Trastorno visual: debido al LES (según SELENA-SLEDAI) en el momento de la última evaluación.

### 6.13.2.- Daño

- Catarata: catarata(s) en algún momento en cualquier ojo (según SLICC/ACR-DI).
- Retinopatía o atrofia óptica: cambios en la retina o atrofia óptica (según SLICC/ACR-DI).

### 6.13.3.- Otras

- Uveítis: anterior (inflamación de la úvea anterior); posterior o vasculitis retinianas leves (inflamación de la úvea posterior no debida a oclusión vascular que no supone una amenaza para la visión); posterior o vasculitis retiniana severas (inflamación de la úvea posterior no debida a oclusión vascular que supone una amenaza para la visión), (según BILAG).

## 6.14.- Manifestaciones gastrointestinales

### 6.14.1.- Actividad

- Serositis abdominal: que no se presenta como abdomen agudo (según BILAG).
- Hepatitis lúpica: se excluye la causa viral y fármacos. Es necesaria la ausencia de autoanticuerpos de hepatitis autoinmune y/o biopsia de hepatitis crónica activa. Hepatitis lobular sin necrosis “en sacabocados” (según BILAG).
- Enteropatía pierde proteínas: con hipoalbuminemia o incremento de la excreción fecal de albúmina radiomarcada. Excluir vasculitis y malabsorción (según BILAG).

#### 6.14.2.- Daño

- Infarto/resección intestinal: infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa (según SLICC/ACR-DI).
- Insuficiencia mesentérica: con dolor abdominal persistente e irritación peritoneal de > 6 meses de duración (según SLICC/ACR-DI).
- Peritonitis crónica: dolor abdominal persistente e irritación peritoneal de > 6 meses de duración (según SLICC/ACR-DI).
- Estenosis o cirugía gastrointestinal alta: constricción esofágica (endoscopia), cirugía del tracto gastrointestinal superior para corrección de la constricción (según SLICC/ACR-DI).
- Insuficiencia pancreática: insuficiencia pancreática que necesita sustitución enzimática (según SLICC/ACR-DI).

#### 6.15.- Manifestaciones hematológicas

- Hematocrito bajo: cifra de hematocrito más baja en el curso de la enfermedad, sin ferropenia consistente.
- Púrpura trombótica trombocitopénica: anemia hemolítica microangiopática y trombopenia en ausencia de otras causas (según BILAG).
- Aplasia selectiva de células rojas.
- Síndrome hemofagocítico.

#### 6.16.- Manifestaciones inmunológicas

- Complemento bajo: niveles bajos de C3, C4 ó CH50 en el momento de la última evaluación del paciente (según SELINA-SLEDAI).
- Anticuerpos anti-Ro positivos: en cualquier momento de la enfermedad y con cualquier técnica.
- Anticuerpos anti-La positivos: en cualquier momento de la enfermedad y con cualquier técnica.
- Anticuerpos anti-RNP positivos: en cualquier momento de la enfermedad y con cualquier técnica.

## 6.17.- Otras manifestaciones clínicas

### 6.17.1.- Otras

- Fallo gonadal: amenorrea secundaria antes de los 40 años (según SLICC/ACRDI) y posterior al diagnóstico de LES.

### 6.17.2.- Malignidad

- Malignidad: cualquier neoplasia maligna, excluyendo displasia (según SLICC/ACR-DI).
- Número de neoplasias malignas.
- Localización de la primera neoplasia maligna.
- Histología de la primera neoplasia maligna: tipo histológico de la primera neoplasia maligna.
- Localización de la segunda neoplasia maligna.
- Histología de la segunda neoplasia maligna: tipo histológico de la segunda neoplasia maligna.

### 6.17.3.- Conectivopatías asociadas

- Síndrome de Sjögren: diagnóstico de síndrome de Sjögren según los criterios internacionales de consenso europeo-americano (249), (Anexo 11).
- Enfermedad mixta del tejido conectivo: diagnóstico según los criterios de Alarcón-Segovia (250), (Anexo 7).
- Otra conectivopatía: diagnóstico de otra conectivopatía.

### 6.17.4.- Manifestaciones raras

- Manifestaciones raras: manifestaciones muy infrecuentes asociadas al LES o de especial interés de acuerdo con el criterio del investigador y no incluidas en ningún otro apartado anterior.

## 6.18.- Variables relacionadas con la mortalidad

### 6.18.1.- Hospitalizaciones

- Hospitalización por LES: alguna hospitalización por LES como motivo principal (no por infección).

### 6.18.2.- Infecciones

- Infección grave: infección severa que precisa hospitalización después del diagnóstico de LES.
- Primera infección grave:
  - Localización.
  - Agente causal de infección.
  - Corticoides en primera infección: tratamiento con corticoides en el momento de la primera infección. En caso afirmativo, dosis de prednisona o equivalente recibida.
  - Inmunosupresor en primera infección: tratamiento inmunosupresor en el momento de la primera infección. En caso afirmativo, se especificaba el compuesto utilizado.
- Segunda infección grave:
  - Localización.
  - Agente causal de infección.
  - Corticoides en segunda infección: tratamiento con corticoides en el momento de la primera infección. En caso afirmativo, dosis de prednisona o equivalente recibida.
  - Inmunosupresor en segunda infección: tratamiento inmunosupresor en el momento de la segunda infección. En caso afirmativo, se especificaba el compuesto utilizado.
- Tercera infección grave:
  - Localización.
  - Agente causal de infección.
  - Corticoides en tercera infección: tratamiento con corticoides en el momento de la primera infección. En caso afirmativo, dosis de prednisona o equivalente recibida.
  - Inmunosupresor en tercera infección: tratamiento inmunosupresor en el momento de la tercera infección. En caso afirmativo, se especificaba el compuesto utilizado.
- Cuarta infección grave:
  - Localización.
  - Agente causal de infección.
  - Corticoides en cuarta infección: tratamiento con corticoides en el momento de la cuarta infección. En caso afirmativo, dosis de prednisona o equivalente recibida.

- Inmunosupresor en cuarta infección: tratamiento inmunosupresor en el momento de la cuarta infección. En caso afirmativo, se especificaba el compuesto utilizado.
- Quinta infección grave:
  - Localización.
  - Agente causal de infección.
  - Corticoides en quinta infección: tratamiento con corticoides en el momento de la quinta infección. En caso afirmativo, dosis de prednisona o equivalente recibida.
  - Inmunosupresor en quinta infección: tratamiento inmunosupresor en el momento de la quinta infección. En caso afirmativo, se especificaba el compuesto utilizado.

### 6.18.3.- Exitus

- Exitus: muerte del paciente.
- Autopsia: realización de autopsia.
- Causa del exitus-LES: causa del exitus del paciente por LES.
- Causa del exitus LES-sistema implicado: sistema implicado si la causa del exitus es el LES.
- Causa del exitus-infección: causa del exitus del paciente por infección.
- Causa del exitus-cáncer: causa del exitus del paciente por cáncer.
- Causa del exitus-vascular: causa del exitus del paciente por causa vascular.
- Causa del exitus-otras: causa del exitus del paciente por otras causas.
- Exitus por causa desconocida.

### 6.19.- Variables relacionadas con tratamiento

#### 6.19.1.- Tratamiento farmacológico del LES

- AINE: administración de AINE.
- Corticoides: administración de corticoides.
- Dosis actual de corticoides: dosis de corticoides en el caso de que los esté tomando actualmente.
- Toma de corticoides-órgano afectado: órgano/sistema que motivó la toma de corticoides en la última evaluación: general/constitucional, riñón, respiratorio, gastrointestinal, cardíaco, vascular, articular, cutáneo-mucoso, hematológico, órgano /sistema afectado desconocido.
- Máxima dosis de corticoides: dosis máxima utilizada de corticoides en cualquier momento de la enfermedad.

- Metotrexato: administración de metotrexato.
- Motivo de retirada de metotrexato: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Leflunomida: administración de leflunomida.
- Motivo de retirada de leflunomida: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Abatacept: administración de abatacept.
- Motivo de retirada de abatacept: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Anti-TNF $\alpha$ : administración de anti-TNF $\alpha$ .
- Motivo de retirada de anti-TNF $\alpha$ : si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Azatioprina: administración de azatioprina.
- Motivo de retirada de azatioprina: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Ciclofosfamida: administración de ciclofosfamida.
- Motivo de retirada de ciclofosfamida: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Motivo de retirada de 2º ciclo ciclofosfamida: en caso de haber recibido más de un ciclo de ciclofosfamida (definiendo nuevo ciclo como una nueva pauta de ciclofosfamida separada de la anterior, al menos, 6 meses), motivo de retirada del 2º ciclo de ciclofosfamida: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Motivo de retirada de 3º ciclo ciclofosfamida: en caso de haber recibido más de un ciclo de ciclofosfamida (definiendo nuevo ciclo como una nueva pauta de ciclofosfamida separada de la anterior, al menos, 6 meses), motivo de retirada del 3º ciclo de ciclofosfamida: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Micofenolato mofetilo: administración de micofenolato mofetilo.
- Motivo de retirada de micofenolato mofetilo: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Ácido micofenólico: administración de ácido micofenólico.
- Motivo de retirada de ácido micofenólico: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Antipalúdicos: administración de antipalúdicos.
- Motivo de retirada de antipalúdicos: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.

- Ig intravenosas: administración de Ig intravenosas.
- Motivo de retirada de Ig intravenosas: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Rituximab: administración de rituximab.
- Motivo de retirada de rituximab: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.
- Aspirina: administración de aspirina.
- Anticoagulantes orales: administración de anticoagulantes orales.
- Motivo de retirada de los anticoagulantes orales: si ha habido retirada del fármaco, causa que la motivó: resolución, ineficacia, efecto adverso, causa desconocida.

#### 6.19.2.- Tratamiento no farmacológico del LES

- Plasmaféresis: realización de plasmaféresis.
- Motivo de finalización de plasmaféresis: si ha habido una retirada de la técnica.
- Esplenectomía: realización de esplenectomía.
- Diálisis: realización de diálisis.
- Trasplante renal: realización de trasplante renal.

#### 6.19.3.- Tratamiento de las comorbilidades del LES

- Antidiabéticos orales o insulina: administración de antidiabéticos orales o insulina.
- Estatinas: administración de estatinas.
- IECA: administración de IECA.
- Diuréticos: administración de diurético.
- Calcio/Vitamina D: administración de Calcio/Vitamina D.
- Anti-osteoporosis: administración de antirresortivo o anabolizante óseo.
- LES refractario: variable definida por consenso por el comité científico de RELESSER por cualquiera de las siguientes: uso de rituximab o ineficacia de ciclofosfamida, ineficacia de 2 o más de los siguientes compuestos (metotrexato, leflunomida, azatioprina, micofenolato mofetilo, ácido micofenólico) o esplenectomía.

#### 6.20.- Evaluación del LES

Se recogerán los datos correspondientes a la última visita disponible.

- Actividad: BILAG y SELENA-SLEDAI.

- Daño: SLICC/ACR-DI.
- Gravedad: Índice de Katz. Este índice recoge manifestaciones acumuladas desde el inicio del LES (251), (Anexo 8).
- Comorbilidad: índice de Charlson (252), (Anexo 9).

## 7.- METODO ESTADÍSTICO

El análisis se comenzó por un descriptivo de las principales variables. Las frecuencias de las variables cualitativas se expresaron como el número de observaciones y su porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como una media  $\pm$  desviación estándar (DE) si su distribución era normal y como una mediana  $\pm$  rango intercuartílico [RIQ] si su distribución no se ajustaba a la normalidad. El ajuste de la normalidad de la distribución de las variables continuas se confirmó con la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*.

En el análisis bivalente se utilizó el test de la *U de Mann-Whitney-Wilcoxon* para la comparación de las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal y la *t-Student* para variables independientes distribuidas normalmente. El contraste de hipótesis de variables cualitativas se hizo con la  $\chi^2$  de *Pearson* y el *test exacto de Fisher*, si procedía. La prueba de *Kruskal-Wallis* se utilizó para la comparación de las variables cuantitativas con respecto a la localización de los eventos CV (cerebrovasculares, no cerebrovasculares o ambos).

Tras el análisis bivalente, se realizó un análisis de regresión logística múltiple utilizándose como método la inclusión de las variables “hacia delante Wald”. El objetivo de este análisis era identificar las posibles variables que podrían estar relacionadas con el riesgo CV en el LES.

La multicolinealidad de las variables independientes se analizó mediante el *coeficiente de correlación de Pearson*. Se incluyeron las variables con coeficiente  $r > 0,4$ . Finalmente las variables que se incluyeron en el modelo de regresión logística múltiple fueron: la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, la HTA, la dislipemia, el tabaquismo, la DM, la serositis, el trastorno renal, el trastorno neurológico, la disfunción valvular, el fenómeno de Raynaud, anti-ADNdc positivo, complemento bajo, AAF positivos, los AINE, los antipalúdicos, los glucocorticoides, el metotrexato y la azatioprina.

En todo el análisis estadístico se utilizaron pruebas bilaterales y un nivel de significación del 5%. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 22.0 para MAC OS X (IBM Corp).

## 8.- ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD

El proyecto se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki (*World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* [consultado 6 Jul 2013], disponible en: <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>) y el Convenio de Oviedo (Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. Guía Internacional de la Bioética. [consultado 6 Jul 2013], disponible en: <http://www.bioeticas.net/leg/001.htm>).

En todo momento se ha respetado la confidencialidad de acuerdo con el RD 1720/2007 y la Ley 15/1999 de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado 1999; núm. 298, p. 43088–99).

El proyecto obtuvo la autorización de las gerencias de los hospitales participantes y la aprobación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia así como la del CEIC locales cuando fue necesario.

Antes de comenzar la recogida de datos, todos los investigadores participantes firmaron el documento de compromiso del investigador.



## RESULTADOS



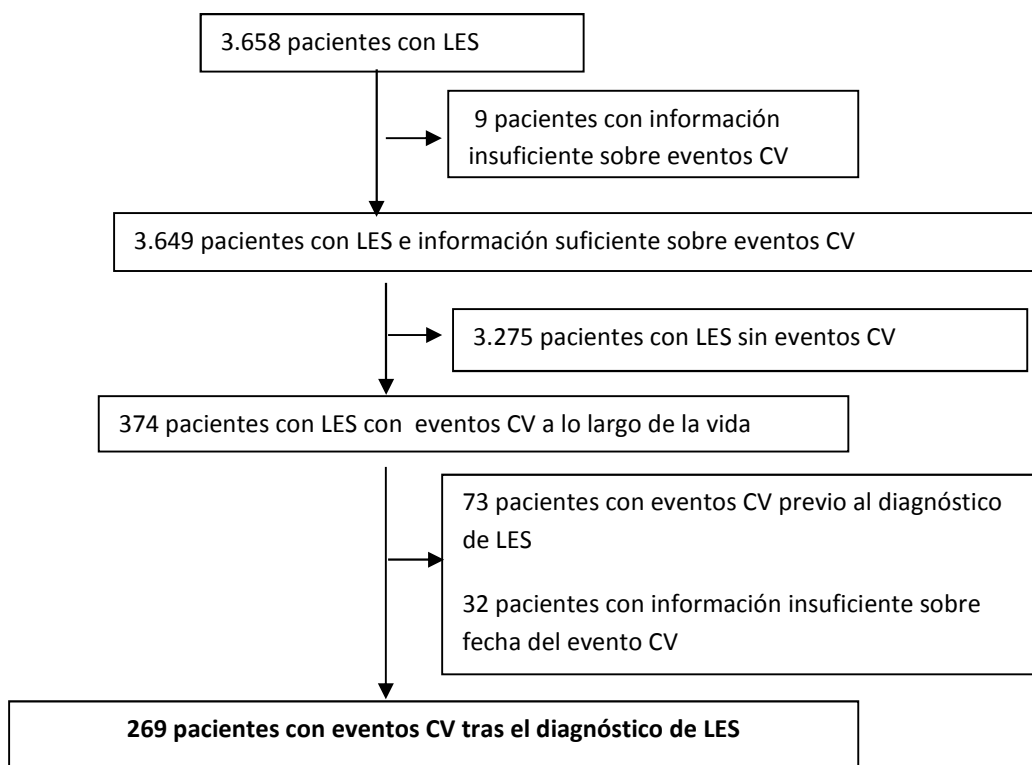
## VII. RESULTADOS

### 1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La figura 5 muestra el flujo de inclusión de pacientes en el proyecto RELESSER-TRANS. Como puede verse, de los 3.658 pacientes con LES reclutados, solo 9 pacientes fueron excluidos por no disponer de información suficiente para el estudio de los eventos CV. De los 3.649 pacientes restantes, 374 (10,9%) presentaron 448 eventos CV a lo largo de su vida. De ellos, 73 pacientes tuvieron eventos CV antes del diagnóstico LES y 32 pacientes presentaban datos insuficientes en relación a la fecha del evento y por ello fueron excluidos del análisis.

Finalmente la muestra de estudio estuvo constituida por 269 pacientes (7,4% [IC 95%, 6,6 – 8,3]) que tuvieron un total de 318 episodios CV después del diagnóstico de LES.

**Figura 5: Flujo de inclusión de los pacientes en el proyecto RELESSER-TRANS**



LES: lupus eritematoso sistémico, CV: cardiovascular

### 1.1.- Características demográficas de la población de estudio

La tabla 6 recoge las características demográficas de los pacientes que presentaron eventos CV tras el diagnóstico de LES.

Como puede apreciarse en la tabla, la mayoría de los pacientes que sufrieron eventos CV tras el diagnóstico de LES eran mujeres de raza caucásica con una mediana de edad en la última visita que superaba los 50 años y con una larga evolución de la enfermedad (mediana 212 meses [120,8 – 289,0]).

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de LES con casi 40 años, después de un retraso diagnóstico de unos 9 meses.

La media  $\pm$  DE de edad de presentación del primer evento CV tras el diagnóstico de la enfermedad fue de 48,6 años  $\pm$  17,1, después de una mediana de duración de la enfermedad de 10.4 años desde el diagnóstico del LES.

Al analizar la frecuencia de eventos CV según la década en que fue diagnosticado el LES, se observó un aumento en los eventos CV en los pacientes hispano-americanos desde 1.996 hasta la actualidad en comparación con las décadas comprendidas entre 1.975 a 1.985 y de 1.985 a 1.995 ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 6: Características demográficas de los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES**

VARIABLES	PACIENTES CON ECV* (N=269)
Sexo: hombres, n (%)	37 (13,8)
Raza:	
Caucásicos, n (%)	256 (97,3)
Hispano-americanos, n (%)	5 (1,9)
Negros africanos, n (%)	0
Asiáticos, n (%)	2 (0,8)
Otras razas, n (%)	0
Edad al protocolo, mediana [RIQ], años	54,9 [43,2 – 66,1]
Edad al inicio del LES, mediana [RIQ], años	34,6 [23,6 – 46,7]
Edad al diagnóstico del LES, mediana [RIQ], años	37,3 [25,3 – 49,3]
Edad en el primer evento CV*, media (DE), años	48,6 (17,1)
Duración de la enfermedad†, mediana [RIQ], meses	212,0 [120,8 – 289,0]

\* Tras el diagnóstico de LES

† Desde la última visita hasta el inicio del LES

CV: cardiovascular, DE: desviación estándar, ECV: enfermedad cardiovascular, LES: lupus eritematoso sistémico, RIQ: rango intercuartílico.

### 1.2.- Comorbilidades y factores de riesgo tradicionales de la población de estudio

En la tabla 7 se exponen las comorbilidades y factores de riesgo clásicos de los pacientes con LES que presentaron eventos CV tras el diagnóstico de la enfermedad.

Como puede observarse, la HTA y la dislipemia fueron los factores de riesgo tradicionales más frecuentes en este grupo de pacientes mientras que la DM sólo estaba presente en el 15,8 % de éstos. Cabe destacar también, que casi la mitad de los pacientes habían sido fumadores en alguna ocasión y el 60,3% de las mujeres eran postmenopáusicas.

La mediana de puntuación del índice de Charlson de los pacientes con ECV tras el diagnóstico del LES fue de 4, lo que refleja una comorbilidad alta en este grupo de pacientes.

**Tabla 7: Comorbilidades y factores de riesgo tradicionales de los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.**

VARIABLES	PACIENTES CON ECV* (N=269)
Hipertensión arterial, n (%)	151 (56,6)
Dislipemia, n (%)	159 (60,2)
Fumador†, n (%)	121/255 (47,5)
DM, n (%)	42 /266 (15,8)
Postmenopausia, n (%)	120/199 (60,3)
Historia familiar de ECV, n (%)	34 (17,1)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	56 (21,3)
Miocardiopatía, n (%)	8 (3,0)
Arritmia cardíaca, n (%)	32 (12,2)
Embolismo pulmonar, n (%)	15 (5,6)
Índice de Charlson, mediana [RIQ]	4,0 [3,0-6,0]

\*Tras el diagnóstico de LES.

†Alguna vez

ECV: enfermedad cardiovascular, LES: lupus eritematoso sistémico, DM: diabetes mellitus, RIQ: rango intercuartílico.

### 1.3.- Características clínicas y analíticas de la población de estudio

En la tabla 8 se describen las variables clínicas de los pacientes con LES que presentaron eventos CV tras el diagnóstico de LES.

La artritis seguida de la fotosensibilidad y la erupción malar fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes en el grupo de pacientes estudiados.

**Tabla 8: Características clínicas de los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.**

VARIABLES CLÍNICAS	PACIENTES CON ECV* (N=269)
Erupción malar†, n (%)	144 (54,3)
Erupción discoide†, n (%)	55 (20,9)
Fotosensibilidad†, n (%)	152 (57,6)
Úlceras orales†, n (%)	115 (43,7)
Artritis†, n (%)	210 (78,7)
Artritis deformante o erosiva‡, n (%)	40 (15,1)
Serositis†, n (%)	97 (36,2)
Enfermedad renal†, n (%)	119 (45,2)
Enfermedad neurológica†, n (%)	53 (20,0)
Disfunción valvular (BILAG), n (%)	36 (14,1)
Enfermedad valvular‡, n (%)	57 (21,5)
Fenómeno de Raynaud†, n (%)	109 (42,6)
SELENA-SLEDAI, mediana [RIQ],	2,0 [0,0-4,0]
SLICC/ACR-DI, mediana [RIQ],	3,0 [2,0-5,0]
I. de gravedad Katz, mediana [RIQ],	3,0 [2,0-5,0]

\*Tras el diagnóstico de LES

†Alguna vez

‡Según definición de SLICC

I: Índice, BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*, ECV: enfermedad cardiovascular, LES: lupus eritematoso sistémico, SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment -Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, SLICC/ACR-DI: *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology- Damage Index*, RIQ: rango intercuartílico.

Con respecto a los datos de laboratorio mostrados en la tabla 9, destacaban las altas frecuencias relativas de los niveles bajos de complemento, de las alteraciones hematológicas y la presencia de anticuerpos anti-ADNdc. Asimismo es reseñable que más del 50% de los pacientes con ECV tras el diagnóstico del LES presentaban AAF positivos (i.e. AL y/o anticuerpos ACL y/o anticuerpos Anti- $\beta$ 2-GPI) de acuerdo con los criterios revisados de Sydney.

**Tabla 9: Características analíticas de los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.**

Variables de laboratorio*	Pacientes con ECV† (N=269)
Afectación hematológica, n (%)	220 (81,8)
SAF, n (%)	97 (36,6)
Anti-ADNdc, n (%)	208 (78,8)
Complemento bajo, n (%)	216 (83,7)
Anti-Sm +, n (%)	56 (21,8)
Anti-Ro +, n (%)	89 (34,4)
Anti-La +, n (%)	42 (16,1)
Anti-RNP +, n (%)	67 (25,8)
AAF +, cualquiera de ellos, n (%)	137 (53,7)

\* Alguna vez

†Tras el diagnóstico de LES

ECV: enfermedad cardiovascular, LES: lupus eritematoso sistémico, SAF: síndrome antifosfolípido, Anti-ADNdc: anticuerpos anti-ADN de doble cadena, AAF: anticuerpos antifosfolípido.

#### 1.4.- Tratamientos recibidos por la población de estudio

En la tabla 10 se muestran los fármacos recibidos por los pacientes que presentaron eventos CV tras el diagnóstico de LES.

Como puede verse, el 99,5% de los individuos habían sido tratados con glucocorticoides con independencia de la dosis utilizada y del momento de la enfermedad.

Los antipalúdicos, los AINE, los antiagregantes plaquetarios y las estatinas también fueron fármacos frecuentemente utilizados en este grupo de pacientes.

Entre los fármacos inmunosupresores, la azatioprina fue el fármaco más utilizado, seguido de la ciclofosfamida y el micofenolato de mofetilo o el ácido micofenólico.

**Tabla 10: Fármacos recibidos por los 269 pacientes con eventos CV tras el diagnóstico de LES.**

Variables*	Pacientes con ECV† (N=269)
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	151 (64,5)
Anticoagulantes orales, n (%)	113 (43,5)
Estatinas, n (%)	149 (58,7)
AINE, n (%)	176 (67,4)
Antipalúdicos, n (%)	195 (75,6)
Glucocorticoides, n (%)	252 (95,5)
Glucocorticoides (>30 mg/d), n (%)	108 (44,4%)
Metotrexato, n (%)	46 (17,6)
Azatioprina, n (%)	124 (47,7)
MFM/AMF, n (%)	58 (22,2)
Ciclofosfamida, n (%)	86 (33,2)
Rituximab, n (%)	26 (9,9)
LES refractario, n (%)	98 (36,4)

\*Alguna vez

†Tras el diagnóstico de LES

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, ECV: enfermedad cardiovascular, LES: lupus eritematoso sistémico, MFM/AMF: micofenolato mofetilo/ácido micofenólico.

### 1.5.- Eventos cardiovasculares de la población a estudio

En la tabla 11 se exponen los eventos CV que presentaron los 269 pacientes tras el diagnóstico de LES.

Como puede apreciarse, los ACV fueron los eventos CV más frecuentes después del diagnóstico LES (5,7% [IC 95%, 5,0 – 6,5]), seguidos de la cardiopatía isquémica (3,8% [IC 95%, 3,2 – 4,4]). Aunque los eventos repetidos no fueron raros, la mayoría de los pacientes solo sufrieron un evento CV.

De los 318 eventos CV totales tras la detección del LES, 5 (1,5%) produjeron el fallecimiento del paciente siendo la enfermedad coronaria la causa más frecuente de mortalidad CV.

**Tabla 11: Eventos cardiovasculares que presentaron los 269 pacientes tras el diagnóstico de LES.**

Variables	Pacientes, N (%)	Nº eventos
Cardiopatía isquémica	137 (3,8)	--
Angina o by-pass	69 (1,9)	69
IAM	71 (1,9)	78
1 evento	65 (1,8)	65
2 eventos	5 (0,1)	10
3 eventos	1 (0,0)	3
ACV	208 (5,7)	213
1 evento	155 (4,2)	155
2 eventos	20 (0,5)	40
3 eventos	6 (0,2)	18
Enfermedad arterial periférica	79 (2,2)	--
Muertes por ECV:	53 (1,5)	--
Causa coronaria	29 (0,8)	
Causa cerebrovascular	15 (0,4)	
Causa tromboembólica	3 (0,1)	
Otras causas	6 (0,2)	

ACV: accidente cerebrovascular, ECV: enfermedad cardiovascular, IAM: infarto agudo de miocardio.

## 2.- FACTORES ASOCIADOS A LOS EVENTOS CV DESDE EL DIAGNÓSTICO DE LES

### 2.1.- Factores demográficos

Como se detalla en la tabla 12, los eventos CV se asociaron al sexo masculino y a una mayor edad del paciente al inicio y diagnóstico del LES.

La ECV también fue más frecuente en los pacientes con mayor edad en la última visita o al fallecimiento y en aquellos con una larga duración de la enfermedad.

En relación con la raza, los caucásicos presentaron una elevada frecuencia de eventos CV debido a diferencias en la edad, el tiempo de seguimiento y la proporción entre sexos.

Los pacientes con LES que presentaron únicamente episodios de ACV eran más jóvenes (46,2 [36,0 – 60,7] frente a (60,5 [52,0 – 73,8] y 59,5 [47,6– 63,3] años) y fueron diagnosticados de forma más precoz (30,3 [21,2 – 43,4] frente a (43,7 [31,5 – 58,8] y 41,0 [24,9, 51,0] años) que los

que sufrieron eventos no cerebrovasculares o eventos vasculares en ambos territorios respectivamente ( $p < 0,001$ , para ambas comparaciones).

**Tabla 12: Análisis bivariante de los factores demográficos y los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.**

Variables	Eventos cardiovasculares		Todos LES (N=3.649)	p-valor
	Si* (N=269)	No (N=3.382)		
Sexo: hombres, n (%)	37 (13,8)	316 (9,4)	353 (9,7)	0,018
Raza:				0,031
Caucásicos, n (%)	256 (97,3)	3.044 (92,8)	3.300 (90,4)	
Hispano-americanos, n (%)	5 (1,9)	180 (5,5)	185 (5,1)	
Negros africanos, n (%)	0	8 (0,2)	8 (0,2)	
Asiáticos, n (%)	2 (0,8)	19 (0,9)	21 (0,6)	
Otras razas, n (%)	0	29 (0,9)	29 (0,8)	
Edad última visita, mediana [RIQ], años	54,9 [43,2-66,1]	44,4 [35,7-56,5]	45,0 [35,7-56,5]	<0,001
Edad inicio LES, mediana [RIQ], años	34,6 [23,6-46,7]	30,4 [22,3- 41,1]	30,5 [22,4-41,6]	0,002
Edad diagnóstico LES, mediana [RIQ], años	37,3 [25,3-49,3]	32,6 [24,1-43,1]	32,8 [24,1-43,67]	0,001
Edad primer evento CV <sup>†</sup> , media (DE) años	48,6 (17,1)	45,2 (15,4)	47,9 (16,8)	0,125
Duración LES <sup>‡</sup> , mediana [RIQ], meses	212,0 [120,8- 289,0]	144,3 [80,5-228,6]	148,9 [82,8-234,2]	<0,001

\*Desde la última visita al diagnóstico de LES.

<sup>†</sup>Tras el diagnóstico de LES.

<sup>‡</sup>Desde la última visita al inicio del LES

RIQ: rango intercuartílico, LES: lupus eritematoso sistémico, CV: cardiovascular, DE: desviación estándar.

## 2.2.- Factores de riesgo tradicionales y comorbilidades

Como se puede ver en la tabla 13, los eventos CV se asociaron con HTA, dislipemia, tabaquismo, DM y postmenopausia. También presentaron asociación con la ECV la historia previa de insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o arritmia cardíaca.

Asimismo, se encontraron diferencias entre ambos grupos de pacientes en el índice de comorbilidad de Charlson. Obtuvieron una mayor puntuación aquellos que habían presentado eventos CV tras el diagnóstico de LES.

**Tabla 13: Análisis bivariante de las comorbilidades y los factores de riesgo tradicionales relacionados con los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.**

Variables	Eventos cardiovasculares			p-valor
	Si* (N=269)	No (N=3.382)	Todos LES (N=3.649)	
Hipertensión arterial, n (%)	151 (56,6)	910 (27,1)	1.061 (29,1)	<0,001
Dislipemia, n (%)	159 (60,2)	941 (29,0)	1.100 (30,1)	<0,001
Hábito tabáquico†, n (%)	121/255 (47,5)	1.229/3.033 (40,5)	1.350/3.280 (37,0)	0,032
Consumo de tabaco:				0,053
Fumador activo, n (%)	44 (17,3)	506 (16,7)	550 (15,1)	
Ex-fumador, n (%)	77 (30,2)	723 (23,8)	800 (21,9)	
Nunca fumador, n (%)	134 (52,5)	1.804 (59,5)	1.938 (53,1)	
Diabetes mellitus, n (%)	42 (15,8)	137 (4,1)	179 (4,9)	<0,001
Postmenopausia, n (%)	120/ (60,3)	966 (35,1)	1.086 (29,8)	<0,001
Historia familiar ECV, n (%)	34 (17,1)	397 (16,0)	431 (11,8)	0,683
Insuficiencia cardíaca, n (%)	56 (21,3)	96 (2,9)	152 (4,2)	<0,001
Miocardiopatía, n (%)	8 (3,0)	17 (0,5)	25 (0,7)	<0,001
Arritmia cardíaca, n (%)	32 (12,2)	118 (3,5)	150 (4,1)	<0,001
Embolismo pulmonar, n (%)	15 (5,6)	107 (3,2)	122 (3,3)	0,034
I. de Charlson, mediana [RIQ]	4,0 [3,0-6,0]	1,0 [1,0-3,0]	2,0 [1,0-3,0]	<0,001

\*Desde la última visita al diagnóstico de LES

†Alguna vez

I: Índice, LES: lupus eritematoso sistémico, DM: diabetes mellitus, ECV: enfermedad cardiovascular, RIQ: rango intercuartílico.

### 2.3.- Factores de riesgo relacionados con el LES

En la tabla 14 se observa que los pacientes obtuvieron en la última visita una elevada puntuación en los índices de SLICC/ACR-DI, Charlson o Katz y aquellos con antecedentes de serositis, nefropatía lúpica, afectación neurológica, valvulopatía (según definición BILAG y/o SLICC), fenómeno de Raynaud o SAF presentaron una mayor frecuencia de eventos CV tras el diagnóstico de la enfermedad.

Con respecto a las características inmunológicas recogidas en la tabla 15, la presencia de anticuerpos anti-ADNdc, anticuerpos antifosfolípidos (i.e. AL y/o anticuerpos ACL y/o anticuerpos anti-β2-GPI, de acuerdo con los criterios revisados de Sydney) o los niveles bajos del complemento sérico también se asociaron con una mayor proporción de eventos CV.

Por el contrario, el índice de SELENA-SLEDAI en la última visita y una historia previa de afectación muco-cutánea (i.e. eritema malar, erupción discoide, fotosensibilidad o úlceras orales), hematológica, artritis o de síndrome seco no se asociaron con la ECV al igual que la positividad de los anticuerpos anti-Sm, anti-Ro, anti-La o anti-RNP.

Los pacientes con LES que presentaron únicamente ACV tuvieron una menor frecuencia relativa de hábito tabáquico (37,7% vs. 52,7% vs. 76,2%,  $p = 0,047$ ), dislipemia (52,7% vs. 66,7% vs. 71,4%,  $p = 0,002$ ) y DM (6,2% vs 24,3% vs. 27,3%,  $p < 0,001$ ) con respecto a los que tuvieron tanto eventos no cerebrovasculares como eventos vasculares en ambos territorios. La presencia de disfunción valvular no se asoció con la aparición de ACV.

**Tabla 14: Análisis bivariante de las características clínicas y los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.**

Variables	Eventos cardiovasculares		Todos LES (N=3.649)	p-valor
	Si* (N=269)	No (N=3.382)		
SELENA-SLEDAI† mediana [RIQ]	2,0 [0,0-4,0]	2,0 [0,0-4,0]	2,0 [0,0-4,0]	0,610
SLICC/ACR-DI, media [RIQ]	3,0 [2,0-5,0]	0,0 [0,0-1,0]	1,0 [0,0-2,0]	<0,001
Índice severidad Katz, mediana [RIQ]	3,0 [2,0-5,0]	2,0 [1,0-3,0]	2,0 [1,0-3,0]	<0,001
Erupción malar‡, n (%)	144 (54,3)	1.842 (55,2)	1.986 (54,4)	0,783
Erupción discoide‡, n (%)	55 (20,9)	691 (20,9)	746 (20,4)	0,998
Fotosensibilidad‡, n (%)	152 (57,6)	2.005 (61,1)	2.157 (59,1)	0,253
Úlceras orales‡, n (%)	115 (43,7)	1.521 (46,4)	1.636 (44,8)	0,408
Artritis‡, n (%)	210 (78,7)	2.599 (78,0)	2.809 (77,0)	0,812
Artritis deformante o erosiva §, n (%)	40 (15,1)	322 (9,7)	362 (9,9)	0,005
Serositis‡, n (%)	97 (36,2)	724 (21,9)	821 (22,5)	<0,001
Afectación renal‡, n (%)	119 (45,2)	1.067 (32,8)	1.186 (32,5)	<0,001
Afectación neurológica‡, n (%)	53 (20,0)	252 (7,6)	305 (8,4)	<0,001
Disfunción valvular (BILAG) , n (%)	36 (14,1)	86 (2,7)	122 (3,3)	<0,001
Enfermedad valvular§, n (%)	57 (21,5)	162 (4,9)	219 (6,0)	<0,001
Fenómeno Raynaud‡, n (%)	109 (42,6)	1.087 (33,3)	1.196 (32,8)	0,003
SAF, n (%)	97 (36,6)	405 (12,1)	502 (13,8)	<0,001

\*Desde la última visita al diagnóstico de LES, †En la última visita

‡Alguna vez, §Según definición de índice SLICC/ACR-DI

RIQ: rango intercuartílico, SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment -Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, SLICC/ACR-DI: *Systemic Lupus*

*International Collaborating Clinics/American College Of Rheumatology-Damage Index, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.*

**Tabla 15: Análisis bivariante de las características analíticas y los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.**

Variables*	Eventos cardiovasculares			p-valor
	Si† (N=269)	No (N=3.382)	Todos LES (N=3.649)	
Alteraciones hematológicas, n (%)	220 (81,8)	2.719 (80,8)	2.939 (80,5)	0,678
Anti-ADN-dc +, n (%)	208 (78,8)	2.406 (73,0)	2.614 (71,6)	0,042
Complemento bajo, n (%)	216 (83,7)	2.567 (77,4)	2.783 (76,3)	0,019
Anti-Sm +, n (%)	56 (21,8)	676 (21,1)	732 (20,1)	0,798
Anti-Ro +, n (%)	89 (34,4)	1.306 (39,8)	1.395 (38,2)	0,082
Anti-La +, n (%)	42 (16,1)	643 (19,6)	685 (18,8)	0,162
Anti-RNP +, n (%)	67 (25,8)	815 (25,0)	882 (24,2)	0,787
AAF +, cualquiera de ellos, n (%)	137 (53,7)	1.232 (39,0)	1.369 (37,5)	<0,001

\*Alguna vez

†Desde la última visita al diagnóstico de LES.

AAF: anticuerpos antifosfolípido, anti-ADNdc: anti-ADN de doble cadena.

#### 2.4.- Factores relacionados con el tratamiento

En la tabla 16 puede apreciarse como el tratamiento con glucocorticoides, con independencia de la dosis y momento de la enfermedad, antipalúdicos e inmunosupresores como la azatioprina, la ciclofosfamida, el rituximab y el micofenolato mofetilo o ácido micofenólico se asoció con un mayor riesgo de eventos CV tras el diagnóstico de LES. Asimismo, encontramos la misma relación en los pacientes con LES tratados con antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales o estatinas y en aquellos refractarios al tratamiento estándar de la enfermedad.

Sin embargo, el tratamiento con hidroxicloroquina o AINE se asoció con una menor tasa de eventos CV.

**Tabla 16: Análisis bivariante entre los fármacos utilizados para el tratamiento del LES y los eventos CV presentados por los pacientes de RELESSER-TRANS tras el diagnóstico de LES.**

Variables*	Eventos cardiovasculares		Todos LES (N=3.649)	p-valor
	Si† (N=269)	No (N=3.382)		
Antiagregantes plaquetarios, n (%)	151 (64,5)	940 (34,8)	1.091 (29,9)	<0,001
Anticoagulantes orales, n (%)	113 (43,5)	381 (12,0)	494 (13,5)	<0,001
Estatinas, n (%)	149 (58,7)	694 (22,7)	843 (23,1)	<0,001
AINE, n (%)	176 (67,4)	2.284 (72,7)	2.460 (67,4)	0,067
Antipalúdicos, n (%)	195 (75,6)	2.683 (83,9)	2.878 (78,9)	0,001
Glucocorticoides, n (%)	252 (95,5)	2.840 (88,4)	3.092 (84,7)	<0,001
Glucocorticoides >30 mg/día, n (%)	108 (44,4%)	686 (25,7)	794 (21,8)	<0,001
Metotrexato, n (%)	46 (17,6)	530 (16,6)	576 (15,8)	0,669
Azatioprina, n (%)	124 (47,7)	1.016 (31,9)	1.139 (31,2)	<0,001
MFM /AMF, n (%)	58 (22,2)	464 (14,6)	522 (14,3)	0,001
Ciclofosfamida, n (%)	86 (33,2)	690 (21,6)	775 (21,2)	<0,001
Rituximab, n (%)	26 (9,9)	200 (6,3)	226 (6,2)	0,022
LES refractario, n (%)	98 (36,4)	799 (23,6)	897 (24,6)	<0,001

\*Alguna vez

†Desde la última visita al diagnóstico de LES

LES: lupus eritematoso sistémico, AINE: antiinflamatorios no esteroides, MFM: micofenolato mofetilo, AMF: ácido micofenólico.

### 3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Finalmente para analizar los factores que influyeron en la aparición de eventos CV desde el diagnóstico del LES ajustando los factores de confusión se utilizó un modelo de regresión lineal multivariante que tuviera en cuenta los efectos independientes de las variables identificadas en el análisis bivariante.

Como se muestra en la tabla 17, hubo una fuerte asociación entre eventos CV y edad en la última visita así como con los antecedentes de HTA, tabaquismo, dislipemia y DM.

La presencia en algún momento de la enfermedad de serositis, afectación neuropsiquiátrica, disfunción valvular (según definición BILAG), niveles bajos de complemento, positividad de cualquier AAF y la toma de azatioprina también se asociaron de forma significativa con la ECV.

Después de ajustar el modelo multivariante, los antipalúdicos y los AINE no se asociaron con una menor tasa de eventos CV.

Tampoco se encontró asociación entre ECV y sexo, NL, anticuerpos anti-ADNdc positivos, glucocorticoides o metotrexato.

**Tabla 17: Análisis multivariante de los factores predictores de eventos CV tras el diagnóstico de LES en los pacientes del proyecto RELESSER-TRANS.**

Variable independiente *	OR	IC 95%	p-valor
Edad†, años	1,03	1,02 – 1,04	<0,001
Hipertensión arterial	1,71	1,20 – 2,44	0,003
Tabaquismo‡	1,48	1,06 – 2,07	0,020
DM	2,22	1,32 – 3,74	0,003
Dislipemia	2,18	1,54 – 3,09	<0,001
Serositis†	1,54	1,09 – 2,18	0,015
Lupus neuropsiquiátrico‡	2,42	1,56 – 3,75	<0,001
Disfunción valvular (definición BILAG)	2,44	1,34 – 4,26	0,002
Complemento bajo	1,81	1,12 – 2,93	0,016
AAF +, cualquiera de ellos§	1,57	1,13 – 2,17	0,007
Azatioprina‡	1,47	1,04 – 2,07	0,028

R2 Nagelkerke = 0,201

\*Los factores incluidos en el modelo multivariante fueron edad, sexo, duración de la enfermedad, HTA, dislipemia, hábito tabáquico, DM, serositis, nefropatía, afectación neurológica, disfunción valvular, fenómeno de Raynaud, anti-ADN, complemento bajo, AAF positivos, AINE, antipalúdicos, glucocorticoides, metotrexato y azatioprina.

†En la última visita

‡Alguna vez

§De acuerdo con los criterios revisados de Sydney

AAF: anticuerpos antifosfolípido, BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, IC: intervalo de confianza, OR: Odds ratio

**DISCUSIÓN**



## VIII. DISCUSIÓN

### 1.- Prevalencia de los eventos CV

Los pacientes con LES presentan mayor riesgo CV que la población general siendo la ECV la principal causa de mortalidad en éstos (112). En nuestro trabajo hemos estudiado la prevalencia de los eventos CV en una gran cohorte de pacientes con LES de España.

La cohorte RELESSER-TRANS estaba compuesta principalmente por pacientes caucásicos europeos. Aunque la proporción de pacientes hispano-americanos ha aumentado en los últimos 15 años, su posible influencia en nuestra cohorte es aún limitada en comparación con otras cohortes multiétnicas (147, 150, 253). En la cohorte LUMINA, la proporción de pacientes hispano-americanos era incluso algo superior a la de los caucásicos (147). Con respecto a la cohorte PROFILE, casi la mitad de los participantes eran de raza caucásica, si bien todos los grupos étnicos fueron representativos (150). En el estudio de Pons-Estel *et al* la influencia de los pacientes hispano-americanos fue notable dado que su población de estudio procedía de centros hospitalarios de latinoamérica (253).

La prevalencia global de eventos CV en nuestros pacientes alcanzó el 7,4% tras el diagnóstico de LES. Esta frecuencia fue similar a la encontrada en el estudio LUMINA, en el grupo de los caucásicos e hispano-americanos de Texas (7%) (147), pero inferior a la evidenciada en los hispanos de Puerto Rico (1.2%). Toloza *et al* atribuyeron la menor tasa de eventos CV en este grupo étnico al menor tiempo de seguimiento. Hay que resaltar a su vez, que aunque las frecuencias de ambas cohortes fueron equiparables, nuestros pacientes eran mayores y tuvieron un periodo de seguimiento más largo.

Si comparamos la cohorte RELESSER con otras europeas como la suiza del grupo de Koenig *et al* (254) o la noruega de Becker-Merok *et al* (255) y con algunas americanas (110, 128, 177, 256) cuyas frecuencias oscilaron entre el 9,8 y 19,0%, la prevalencia en nuestra cohorte fue menor. Aunque los estudios retrospectivos pueden subestimar la frecuencia de los eventos, pensamos que las discrepancias de prevalencia observadas con respecto a otros estudios pueden deberse a diferencias en la definición del evento CV y/o del período de seguimiento, además de características propias de nuestra cohorte.

Es importante destacar, que nuestros pacientes presentaron una alta frecuencia de factores de riesgo tradicionales, en especial, DM y tabaquismo, aunque la prevalencia de eventos CV se mantuvo relativamente baja. Este hallazgo coincide con el trabajo de Masiá *et al* en el que

evidenciaron que a pesar de la alta prevalencia de factores de riesgo CV clásicos en la población de Gerona, la incidencia de IAM era baja (257). Ambos estudios reflejan que pese a la existencia de una alta prevalencia de factores de riesgo CV en la población española, equiparable a la de los países con alta morbimortalidad CV, la frecuencia de eventos CV es una de las más bajas de los países desarrollados. Este fenómeno se ha denominado “paradoja española” (258).

Uno de los principales motivos que explicaría esta peculiaridad, serían los cambios sufridos por la dieta mediterránea en los últimos años, pero no son suficientes (259). Soriguer *et al* plantean la siguiente hipótesis para resolver esta paradoja. (260). Según estos autores, los países mediterráneos podrían caracterizarse por 2 peculiaridades que explicarían una baja frecuencia enfermedad CV. Estas características serían una elevada ingesta de ácido oleico y la posible presencia de una variante polimórfica del gen SCD (estearoil CoA desaturasa) 1 más favorable por su menor actividad denominado “genotipo mediterráneo”. La enzima SCD cataliza la síntesis de ácidos grasos monoinsaturados a partir de ácidos grasos saturados y su actividad depende de la necesidad de ácidos grasos monoinsaturados (261). Estudios recientes han demostrado que la SCD tiene un importante papel fisiopatológico en el metabolismo de los lípidos, los carbohidratos y la insulina (262), así como en la respuesta inflamatoria (263). Así, considerando los estudios de funcionalidad de SCD, aquellas personas con un “genotipo mediterráneo” más lento podrían tener menos riesgo de obesidad o de síndrome metabólico, pero una menor actividad inflamatoria. Por el contrario, las personas sin ese genotipo el riesgo de obesidad y síndrome metabólico sería mayor aunque su actividad inflamatoria fuera más alta (260). Con independencia de la presencia o ausencia de ese genotipo, el consumo o no de aceite de oliva podría afectar su efecto antiinflamatorio y antiadipogénico en virtud del efecto inhibitor que produce este aceite sobre la SCD. Así la “paradoja española” correspondería a la de aquellos individuos sin la variante favorable de SCD1 pero con elevado consumo de aceite de oliva, lo cual propiciaría el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico pero sin la morbi-mortalidad esperada debida a ECV.

Esta peculiaridad también se ha evidenciado en otros países como Francia (264). La “paradoja francesa” radica en la pérdida de asociación entre una dieta rica en grasas saturadas y la mortalidad coronaria que se sitúa en valores similares a los registrados en los países mediterráneos cuya dieta presenta menor contenido graso. El alto consumo de alcohol en Francia podría ser uno de los factores responsables de este fenómeno (264).

Con respecto a los eventos CV presentados por nuestra cohorte tras el diagnóstico de LES, los ACV fueron los más frecuentes en comparación con la enfermedad coronaria o arterial periférica. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos en otros trabajos (130, 147, 150, 265, 266). Además, Bengtsson *et al* comprobaron en su cohorte sueca, que los pacientes con LES

presentaban mayor riesgo de ACV que la población general, en especial entre los pacientes más jóvenes (130).

## 2.- Factores demográficos

En relación al sexo, los hombres presentaron mayor riesgo CV que las mujeres en el análisis bivariante, aunque esta asociación no se confirmó en el modelo multivariante. Esta pérdida de asociación después del análisis multivariado probablemente se debe a la baja proporción de hombres en nuestro estudio y a la presencia de otros factores de confusión que fueron ajustados en los modelos multivariados. De hecho, los factores de riesgo CV favorecen la aterosclerosis en ambos sexos. Además, como se ha mencionado anteriormente, nuestros pacientes presentaron una alta frecuencia de DM y tabaquismo, dos factores de riesgo CV que tienen mayor impacto en las mujeres que en los hombres (267, 268). En este sentido el estudio de Prescott *et al*, evidenció que el hábito tabáquico casi duplicaba el riesgo de cardiopatía isquémica tipo IAM en las mujeres con respecto a los hombres apuntando a la posible influencia de factores hormonales (268).

La edad contribuye de forma significativa al desarrollo de aterosclerosis tanto en pacientes con LES como en la población general. Al igual que en trabajos previos (143, 147, 150, 254, 265, 266), la edad se asoció con la ECV en el análisis multivariante. Asimismo, objetivamos que el riesgo de eventos CV aumentaba un 3% por cada año de incremento en la edad. Este aumento es algo superior al observado por Savji *et al* (269) en individuos de la población general con edades comprendidas entre los 40 y 50 años y se aproxima al evidenciado por estos autores en la sexta década de la vida.

La mayoría de nuestros pacientes presentaron su primer evento CV en torno a los 49 años, mientras que en la población general española suele ocurrir a partir de los 60 años (270). Como se ha explicado en apartados anteriores, este hallazgo se debe al desarrollo prematuro de aterosclerosis de los pacientes con LES influenciado por una compleja interacción entre los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales que actualmente no se conoce con exactitud.

## 3.- Factores de riesgo tradicionales

En nuestro trabajo encontramos que la DM, la HTA, el tabaquismo y la dislipemia se asociaron de forma independiente con la aparición de eventos CV.

En particular, la dislipemia, con y sin tratamiento, puede llegar a duplicar el riesgo de eventos CV en los pacientes con LES (128, 149, 154, 271). Con respecto a la cohorte de Pittsburg, la hipercolesterolemia se asociaba con mayor riesgo de ECV, pero debido a que el análisis

multivariante sólo se ajustó por edad, el riesgo de incluir posibles factores de confusión fue alto (48).

Aunque estos factores de riesgo clásicos son importantes predictores de ECV en la población general, la evidencia es menos sólida en los pacientes con LES. En este sentido, después de una revisión sistemática reciente, encontramos que los estudios basados en grandes cohortes no han analizado la DM como factor de riesgo CV (150, 151) y los que si la incluyeron, se basan en pequeñas muestras de pacientes diabéticos (144, 148). Por tanto, nuestro estudio es el primero que demuestra que la DM, con o sin tratamiento, se comporta como un factor de riesgo independiente para la enfermedad CV en los pacientes con LES (48). Sin embargo, las limitaciones de nuestro estudio nos llevan a aceptar que este hallazgo necesitaría de posteriores comprobaciones en estudios específicamente diseñados.

Con respecto al hábito tabáquico, se ha demostrado que aumenta el riesgo de desarrollar LES en individuos con predisposición genética (272) y se ha asociado con un mayor riesgo de eventos CV en numerosos estudios (142, 146, 147, 150, 178, 273). En este sentido, el riesgo de sufrir un evento CV entre los pacientes con LES fumadores se duplicaba en la cohorte PROFILE (150) e incluso llegaba a triplicarse en la cohorte LUMINA y Toronto. Gustafsson *et al* evidenciaron que el tabaquismo se asociada a mayor mortalidad CV en los pacientes con LES (146).

Sin embargo, otros trabajos no han podido confirmar esta relación (149, 254, 255, 265). En un reciente trabajo de Koenig *et al*, se evidenció que la frecuencia de eventos CV y sus factores de riesgo era equiparable entre los pacientes con LES y DM tipo1, a pesar de que en ambos grupos el tabaco no se comportaba como factor de riesgo CV (254).

Debido a que nuestro estudio es de tipo transversal y sólo permite estudiar asociaciones, pero no causalidad, en el análisis multivariante decidimos agrupar a los fumadores activos y ex-fumadores en una sola variable. Tomamos esta decisión porque observamos que la proporción de ex-fumadores fue significativamente mayor entre los pacientes que sufrieron un evento CV después del diagnóstico de LES. Este “efecto beneficioso” del tabaco sobre la ECV se ha denominado “la paradoja del tabaco” y varios mecanismos podrían explicarlo. En primer lugar, los pacientes con alto riesgo CV presentan mayor tendencia a abandonar el hábito tabáquico por iniciativa propia o animados por sus médicos o familiares precisamente por tomar conciencia del riesgo que este hábito conlleva, sobre todo tras la aparición de un evento CV. Además, los fumadores tienden a ser más jóvenes y presentan un perfil CV más favorable (menor incidencia de DM, HTA, IAM previo y/o enfermedad coronaria grave) que los no fumadores (274).

En relación con la HTA, la frecuencia alcanzada por nuestra cohorte fue más elevada que en otros estudios como la cohorte de Toronto (152). Varios trabajos también han evidenciado una asociación con la aparición de eventos CV en los pacientes con LES (149, 151, 154, 271, 275). Al igual que la dislipemia, la HTA puede llegar a duplicar el riesgo de ECV (151, 271, 275). Además Mikdashi *et al* observaron que era un importante predictor de ACV y destacó la importancia de optimizar el control de la presión arterial en este grupo de pacientes (271).

#### 4.- Factores de riesgo relacionados con el LES

En nuestro estudio se han identificado varias características clínicas y de tratamiento que explicarían el alto riesgo de eventos CV en los pacientes con LES.

Entre estos factores se incluyen la serositis, los niveles bajos de complemento, la afectación neuropsiquiátrica, la disfunción valvular (según definición BILAG), la positividad de los AAF (i.e. anticuerpos anticardiolipina, B2-glicoproteína y anticoagulante lúpico) y la toma de azatioprina.

Por el contrario, la puntuación del índice SELENA-SLEDAI en la última visita no mostró asociación con la ECV en el análisis multivariante. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por la mayoría de estudios como los de la cohorte SLICC (143). Urowitz *et al* atribuyeron la falta de asociación entre la ECV y la actividad del LES al diagnóstico precoz de los pacientes ( $\leq$  a 15 meses) (143). Sin embargo, otros grupos sí que han evidenciado relación de la actividad inflamatoria del LES con la ECV (128, 154, 271). En este sentido, el grupo de Mikdashi *et al* objetivaron que una elevada actividad basal del LES podía llegar a duplicar el riesgo de ACV (271).

Aunque parece existir una relación entre la actividad de la enfermedad y la frecuencia de eventos CV (130), pensamos que una medición aislada del índice de SELENA-SLEDAI en la última visita no es suficiente para identificar a los pacientes de riesgo.

Además es importante destacar que nuestra cohorte presentó una alta frecuencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio relacionadas con la actividad del LES. En este sentido, nuestros pacientes presentaron una mayor frecuencia de serositis, de lupus neuropsiquiátrico y niveles bajos de complemento. De hecho, el lupus neuropsiquiátrico se ha identificado en algunos estudios como un importante factor predictor de ECV (150, 178). Urowitz *et al* evidenciaron en la cohorte de Toronto que el neurolupus aumentaba en unas 4 veces el riesgo de eventos CV, tanto coronarios como no coronarios (178) siendo las convulsiones y la psicosis las principales manifestaciones de neurolupus asociadas al riesgo CV (150).

La afectación cardíaca es una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con LES. La valvulopatía puede ser causada tanto por la actividad como por el daño asociado a la enfermedad y es una causa conocida de émbolos cerebrales que provocan accidentes isquémicos transitorios y ACV establecidos. En nuestro estudio, ambas definiciones de valvulopatía (según BILAG y SLICC) se comportaron como factores de riesgo de los eventos CV totales. Sin embargo, la afectación valvular no presentó asociación con los ACV en nuestros pacientes, probablemente porque la frecuencia de valvulopatía en nuestro estudio pudo estar infraestimada al no haberse buscado sistemáticamente.

Con respecto a los AAF, es interesante resaltar que los pacientes con LES y AAF positivos presentaban un 57% más de riesgo de sufrir un evento CV. Debido a que el SAF se caracteriza por trombosis arterial recurrente que puede causar ACV e IAM (276) es posible que no todos los eventos vasculares recogidos en nuestro estudio tengan un origen aterosclerótico. En este sentido, a menudo en la práctica clínica resulta complicado conocer con precisión la etiología de tales eventos. Diversos estudios han tratado de determinar si la presencia de AAF es un factor independiente de enfermedad CV entre los pacientes con LES (48). La presencia de AAF positivos aumentaban el riesgo de eventos CV futuros en la cohorte LUMINA (147). En los trabajos de Gustaffson *et al*, los AAF eran importantes predictores del primer evento CV (142) y de mortalidad CV (146). Además, estos autores evidenciaron que los AAF se asociaban a los antecedentes de tabaquismo, sobre todo entre los pacientes ex-fumadores, y la combinación de ambos factores también estaba fuertemente asociada a la ECV (277). Este hallazgo podría representar otro mecanismo implicado en el desencadenamiento de eventos CV en los pacientes con aterosclerosis preexistente (130, 142, 146, 147).

La presencia de AAF también se ha asociado con la aterosclerosis acelerada en el LES (220, 221), destacando entre ellos, los anticuerpos ACL IgG (130) y los anticuerpos anti- $\beta$ 2-GPI que parecen asociarse sobre todo a ACV (222). Entre los posibles mecanismos descritos destacan la actividad proinflamatoria que ejercen directa o indirectamente sobre las células endoteliales (278), el aumento de los niveles de LDL oxidada que facilitarían la formación de células espumosas (279) o la reducción de la actividad de la paraoxonasa, enzima que participa en la inhibición de la oxidación de las lipoproteínas y en el catabolismo de las LDL oxidadas (168).

En la revisión sistemática del grupo español de Ruiz Irastorza *et al* quedaron bien establecidos los beneficios de la hidroxiclороquina en la prevención de los brotes de la enfermedad y en la supervivencia en pacientes con LES, con una reducción de la mortalidad a largo plazo superior al 50% (79). Con respecto al papel de la hidroxiclороquina en la ECV se necesitan más trabajos que lo determinen (79). Nuestro análisis bivariante sugiere un efecto reductor de la hidroxiclороquina

sobre el riesgo de eventos CV, pero este resultado no pudo confirmarse en el análisis multivariante.

En relación a los glucocorticoides, se ha demostrado que tienen un complejo efecto sobre la ECV debido a su capacidad para reducir la actividad inflamatoria, pero con un incremento del riesgo de HTA, hiperglucemia y obesidad de distribución central (79).

En nuestro análisis multivariante, el uso de glucocorticoides no presentaba asociación con la ECV. Sólo unos pocos autores la han demostrado (149, 154). En el trabajo de Nikpour *et al* la exposición a glucocorticoides se comportaba como un importante predictor de ECV con independencia de la dosis y momento de la enfermedad (154). Karp *et al* demostraron que un incremento de 10 mg en la dosis de prednisona diaria en el año anterior se asociaba con un aumento del 16% en el de riesgo de eventos CV durante los 2 siguientes (227).

Las discrepancias entre los estudios en relación al efecto de los glucocorticoides en la ECV podría deberse a diferencias en la definición de variables como la dosis acumulada y la duración del tratamiento (128, 280). Los corticoides también podrían mostrar simplemente una mayor actividad inflamatoria del LES siendo ese el factor de riesgo realmente importante para ECV.

Con respecto a la azatioprina, nuestro trabajo demostró que aumentaba el riesgo de eventos vasculares en el 47% de los pacientes correlacionándose además con las formas más graves de LES. Varios estudios han confirmado dicha asociación (134, 275). Sin embargo, la mayoría de trabajos no han estudiado la azatioprina como factor de riesgo, y al igual que los glucocorticoides, se asocia a las formas de LES más graves.

## 5.- Fortalezas y limitaciones del estudio

Nuestro trabajo presenta varios aspectos positivos que debemos destacar. El principal es el tamaño muestral. RELESSER es actualmente el mayor registro europeo de pacientes con LES lo que permite el estudio de manifestaciones poco frecuentes como los eventos CV. Otros estudios basados en grandes cohortes como LUMINA (147) también han estudiado la ECV en el LES, pero a diferencia de nuestro trabajo, presentan el inconveniente de la heterogeneidad de la muestra. A nivel nacional, los estudios basados en pacientes con LES son pocos, de pequeño tamaño muestral y corto seguimiento limitando el conocimiento de las características de la enfermedad.

Por otro lado, nos gustaría resaltar el uso generalizado en nuestro trabajo de índices validados garantizando la uniformidad de los datos. En RELLESER se utilizaron índices para medir la

actividad (índice de BILAG y SELENA-SLEDAI), el daño (índice de SLICC/ACR DI), la gravedad (índice de Katz) y la comorbilidad (índice de Charlson) de los pacientes.

Asimismo es importante resaltar que todos los investigadores participantes en el proyecto tenían experiencia en el manejo de pacientes con LES y recibieron un entrenamiento obligatorio, previo a la recogida de datos, para evitar el sesgo de información. Esto ha aportado robustez a los datos obtenidos.

Sin embargo, también debemos reconocer varias e importante limitaciones inherentes al diseño de esta primera fase de RELESSER. La principal es su diseño retrospectivo, el cual podría influir en la puntuación del SLICC/ACR DI y conllevar una subestimación en la frecuencia de determinadas comorbilidades como la disfunción valvular o las anomalías de conducción cardíaca. No obstante, la evidencia demuestra que existe una buena correlación entre resultados de SLICC/ACR DI y SLEDAI cuando son realizados prospectiva y retrospectivamente (281), (282). Esta limitación, al igual que otras muchas, puede ser superada en el estudio RELESSER-PROS que actualmente está en curso.

Otra limitación a resaltar sería la atribución causal de los acontecimientos. Los eventos CV en el LES, en especial por insuficiencia y/o arritmia cardíaca, pueden ser el resultado de varias causas, como la actividad del LES, la sobrecarga de líquidos, la anemia, etc. Para reducir esta limitación se decidió no incluir estas variables como eventos CV. En este sentido, en la práctica clínica diaria con frecuencia resulta complicado establecer la etiología exacta de algunos eventos CV debido a la concurrencia de varios mecanismos patogénicos en el mismo individuo.

Por otra parte, algunos factores de riesgo tradicionales implicados en el riesgo CV como la obesidad y el sedentarismo no se recogieron en nuestra cohorte.

## CONCLUSIONES



## IX. CONCLUSIONES

1. La prevalencia global de eventos CV tras el diagnóstico de LES fue de 7,4%. Los ACV fueron los eventos más frecuentes seguidos de la enfermedad coronaria y arterial periférica.
2. La mayoría de los pacientes que sufrieron eventos CV tras el diagnóstico de LES eran mujeres caucásicas con una mediana de edad en la última visita que superaba los 50 años y con una larga evolución de la enfermedad.
3. El 1,5% de los eventos CV totales produjeron el fallecimiento del paciente siendo la enfermedad coronaria la causa más frecuente.
4. Los principales factores de riesgo CV tradicionales que se asociaron con la ECV en los pacientes con LES fueron la edad, la DM, la HTA, el tabaquismo y la dislipemia, mientras que los principales factores de riesgo relacionados con el LES fueron la serositis, los niveles bajos de complemento, la afectación neuropsiquiátrica, la disfunción valvular, la positividad de los AAF y la toma de azatioprina.



## ABREVIATURAS



## X. ABREVIATURAS

LES: lupus eritematoso sistémico.

INF- $\alpha$ : interferón alfa.

RTL: receptores *toll like*.

NL: nefritis lúpica.

ISN: *International Society of Nephrology*.

RPS: *Renal Pathology Society*.

SNC: sistema nervioso central.

AAF: anticuerpos antifosfolípido.

IAM: infarto agudo de miocardio.

Ig: inmunoglobulinas.

$\beta$ 2-GPI:  $\beta$ 2-glicoproteína I.

AL: anticoagulante lúpico.

ACL: anticardiolipina.

Anti- $\beta$ 2-GPI: anti- $\beta$ 2-glicoproteína I.

ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*.

SAF: síndrome antifosfolípido.

ANA: anticuerpos antinucleares.

Anti-ADNdc: anti-ADN de doble cadena.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

PCR: proteína C reactiva.

ACR: *American College of Rheumatology*.

SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

HTA: hipertensión arterial.

NIH: *National Institute of Health*.

MESNA: sulfonato de 2-mercaptoetano sódico.

IMP-DH: monofosfato de inosina deshidrogenasa.

IL: interleuquina.

IRC: insuficiencia renal crónica.

AAS: ácido acetilsalicílico.

INR: índice internacional normalizado.

ECV: enfermedad cardiovascular.

DI: *Damage Index*.

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

CV: cardiovascular.

ACV: enfermedad cerebrovascular.

DM: diabetes mellitus.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

ROS: especie de oxígeno reactiva.

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina.

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

SM: Síndrome metabólico.

VCAM: molécula de adhesión a células vasculares.

ICAM: molécula de adhesión intercelulares.

Th-1: T colaboradora tipo 1.

IFN- $\gamma$ : interferón gamma.

TGF- $\beta$ : transforming growth factor  $\beta$ .

ApoA-I: Apolipoproteína A-I.

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

RELESSER: Registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología.

SER: sociedad española de Reumatología.

TRANS: transversal.

PROS: prospectivo.

IP: investigadores principales.

ECG: electrocardiograma.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VHC: virus hepatitis C.

PCER: reacción en cadena de la polimerasa.

SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.*

BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group.*

DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono.

HTP: Hipertensión pulmonar.

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo.

Anti-TNF $\alpha$ : anti factor de necrosis tumoral alfa.

DE: desviación estándar.

RIQ: rango intercuartílico.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

## AGRADECIMIENTOS



## XI. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría dar gracias en mayúsculas a los reumatólogos y pacientes que participaron en el proyecto RELESSER-TRANS y a la Sociedad Española de Reumatología, sin ellos no habría sido posible esta tesis. Particularmente mi agradecimiento debe destinarse a los investigadores principales de este ambicioso proyecto, Dres. José María Pego-Reigosa e Íñigo Rúa-Figueroa, por su esfuerzo, su empuje y su concepción.

A mi director de tesis, Antonio Fernández-Nebro y a mis compañeros de Reumatología del Hospital General de Málaga con los que he tenido el placer de trabajar y compartir muy buenos momentos en estos años, en especial a Sara y Natalia por ayudarme tanto con las referencias bibliográficas, a Isa y Laura por su constante apoyo y a Mamen por ser genial.

A mis amigos, aunque algunos estéis lejos os siento cerca. A Ana y Piedad, las “responsables” de que esté en Málaga.

A mi querida familia por su constante apoyo y cariño, os debo todo lo que soy.

Y para finalizar, a Paco y a mi pequeña princesa Elena, con ellos mis sueños se hacen realidad.



## BIBLIOGRAFÍA



## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Font Franco J, Espinosa Garriga G, Cervera Segura R, Ingelmo Morín M. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Ramos Casals M, García Carrasco M, Rosas Gómez de Salazar J, Calvo Alén J, Font Franco J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona: Masson; 2005. p. 63-83.
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):778-99.
3. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2092-4.
4. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 39. United States: 2010 Elsevier Inc; 2010. p. 257-68.
5. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Sociedad Española de Reumatología. Monografía. Merck, Sharp & Dohme ed 2001.
6. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 16. England 2002. p. 847-58.
7. Hochberg MC. The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970-1977. *Arthritis Rheum.* 1985;28(1):80-6.
8. Serdula MK, Rhoads GG. Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum.* 1979;22(4):328-33.
9. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus.* 1995;4(3):176-8.
10. Rothfield N. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. In: WN Keely, ED Harris, S Ruddy, CB Sledge, editors. Philadelphia: WB Saunders; 1981.
11. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000

patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(2):113-24.

12. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11(5):352-6.

13. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-21.

14. Reichlin M, Harley JB, Lockshin MD. Serologic studies of monozygotic twins with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35(4):457-64.

15. Criswell LA. The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3):176-83.

16. Namjou B, Kim-Howard X, Sun C, Adler A, Chung SA, Kaufman KM, et al. PTPN22 association in systemic lupus erythematosus (SLE) with respect to individual ancestry and clinical sub-phenotypes. *PLoS One*. 8. United States 2013. p. e69404.

17. Namjou B, Kothari PH, Kelly JA, Glenn SB, Ojwang JO, Adler A, et al. Evaluation of the TREX1 gene in a large multi-ancestral lupus cohort. *Genes Immun*. 12. England 2011. p. 270-9.

18. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 10. England 2009. p. 373-9.

19. Ponticelli C, Meroni PL. Kallikreins and lupus nephritis. *J Clin Invest*. 2009;119(4):768-71.

20. Kaiser R, Tang LF, Taylor KE, Sterba K, Nititham J, Brown EE, et al. A polymorphism in TLR2 is associated with arterial thrombosis in a multiethnic population of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(7):1882-7.

21. Kariuki SN, Ghodke-Puranik Y, Dorschner JM, Chrabot BS, Kelly JA, Tsao BP, et al. Genetic analysis of the pathogenic molecular sub-phenotype interferon-alpha identifies multiple novel loci involved in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 16. England 2015. p. 15-23.

22. Taylor KE, Remmers EF, Lee AT, Ortmann WA, Plenge RM, Tian C, et al. Specificity of the STAT4 genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet*. 2008;4(5):e1000084.

23. Norris DA. Pathomechanisms of photosensitive lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1993;100(1):58S-68S.
24. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum.* 2001;44(5):1122-6.
25. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(3):408.
26. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(3):361-78.
27. Carlsten H, Holmdahl R, Tarkowski A. Analysis of the genetic encoding of oestradiol suppression of delayed-type hypersensitivity in (NZB x NZW) F1 mice. *Immunology.* 1991;73(2):186-90.
28. Saha S, Tieng A, Pepeljugoski KP, Zandamn-Goddard G, Peeva E. Prolactin, systemic lupus erythematosus, and autoreactive B cells: lessons learnt from murine models. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(1):8-15.
29. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 353. United States: 2005 Massachusetts Medical Society; 2005. p. 2539-49.
30. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol.* 1996;35(2):133-8.
31. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A, et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;47(2):202-9.
32. Zouali M, Fournie GJ, Theze J. Quantitative clonal analysis of the B cell repertoire in human lupus. *Cell Immunol.* 1991;133(1):161-77.
33. Penschow J, Mackay IR. NK and K cell activity of human blood: differences according to sex, age, and disease. *Ann Rheum Dis.* 1980;39(1):82-6.

34. Welch TR, Brickman C, Bishof N, Maringhini S, Rutkowski M, Frenzke M, et al. The phenotype of SLE associated with complete deficiency of complement isotype C4A. *J Clin Immunol*. 1998;18(1):48-51.
35. Molina H. Update on complement in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(5):492-7.
36. Crispin JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*. 16. England 2010. p. 47-57.
37. Zhou WJ, Yang CD. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients. *Lupus*. 18. England 2009. p. 807-12.
38. Frances C. Dermatologic manifestations of lupus. *Rev Prat*. 1998;48(6):615-9.
39. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):373-85, v.
40. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)*. 1999;78(3):167-75.
41. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-50.
42. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58(8):1214-20.
43. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19(1):47-52.
44. Kahl LE. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35(11):1343-9.

45. Roldan CA, Tolstrup K, Macias L, Qualls CR, Maynard D, Charlton G, et al. Libman-Sacks Endocarditis: Detection, Characterization, and Clinical Correlates by Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):770-9.
46. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the heart. Lessons and pitfalls for the cardiologist. *Circulation.* 1991;84(2):920-3.
47. Nardone Soscia P, Romain PL. Antiphospholipid antibodies: is there a role in cardiac valvular disease and its thromboembolic complications? *Cardiology.* 1992;80(1):1-6.
48. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):77-95.
49. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20(1):159-93.
50. Cheema GS, Quismorio FP, Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(5):424-9.
51. Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(6):414-21.
52. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'Cruz D P, Khamashta MA, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 31. United States: Elsevier Science (USA); 2002. p. 289-98.
53. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
54. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, Shiotu H, Kuwabara N, Fukuda Y, et al. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data. *Hum Pathol.* 1992;23(10):1151-8.
55. Medina F, Ayala A, Jara LJ, Becerra M, Miranda JM, Fraga A. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. *Am J Med.* 103. United States 1997. p. 100-5.
56. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev.* 1993;7(4):199-207.

57. Silpa-Archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2015.
58. Jabs DA, Fine SL, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(4):558-63.
59. Cervera R. Therapeutic strategies in antiphospholipid syndrome. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):37-42.
60. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15(2):145-51.
61. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GR. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus*. 1998;7(1):3-6.
62. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1995;74(4):1185-90.
63. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-32.
64. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
65. Audrain MA, El-Kouri D, Hamidou MA, Mioche L, Ibara A, Langlois ML, et al. Value of autoantibodies to beta(2)-glycoprotein 1 in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(5):550-3.
66. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27.
67. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. [Hughes syndrome and thrombosis: the debate goes on]. *Med Clin (Barc)*. 118. Spain 2002. p. 97-8.

68. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2568-76.
69. Evans J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med.* 1998;19(4):613-25.
70. Houssiau FA, D'Cruz D, Vianna J, Hughes GR. Lupus nephritis: the significance of serological tests at the time of biopsy. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9(4):345-9.
71. Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Le Bidois J, et al. [Neonatal lupus syndrome: Literature review]. *Rev Med Interne.* 2015;36(3):159-66.
72. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2150-5.
73. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1316-9.
74. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):370-8.
75. Valencia ME, Molano J, Vazquez JJ, Lavilla P, Khamashta MA, Pintado V, et al. [Determination of beta-2-microglobulin levels in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with clinical and biological parameters]. *Rev Clin Esp.* 1987;181(6):310-3.
76. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
77. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 67. England 2008. p. 195-205.

78. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jimenez Alonso J, Praga M, Pallares L, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*. 2012;32 Suppl 1:1-35.
79. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 69. England 2010. p. 20-8.
80. Fauci AS. Alternate-day corticosteroid therapy. *Am J Med*. 64. United States 1978. p. 729-31.
81. Gallo M, La Montagna G, Chianese U, Tirri R, Tirri G. Methylprednisolone pulse therapy as primary management strategy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19(8):1322-3.
82. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1801-8.
83. Wong JM, Esdaile JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):101-5.
84. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Li WC, Szeto CC. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial. *Ann Rheum Dis*. 65. England 2006. p. 417-8.
85. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Szeto CC. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(8):601-4.
86. Callen JP, Spencer LV, Burruss JB, Holtman J. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol*. 1991;127(4):515-22.
87. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 19. England 2010. p. 703-10.
88. Feutren G. Cyclosporin A: recent developments in the mechanism of action and clinical application. *Curr Opin Immunol*. 1989;2(2):239-45.

89. Tokuda M, Kurata N, Mizoguchi A, Inoh M, Seto K, Kinashi M, et al. Effect of low-dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):551-8.
90. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, Perin A, Ferraccioli G, De Vita S. Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(2):76-9.
91. Conti F, Priori R, Alessandri C, Spinelli FR, Medda E, Valesini G. Safety profile and causes of withdrawal due to adverse events in systemic lupus erythematosus patients treated long-term with cyclosporine A. *Lupus.* 2000;9(9):676-80.
92. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121-31.
93. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 2004;13(9):673-8.
94. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol.* 31. Canada 2004. p. 1763-7.
95. Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin for immunomodulation of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 5. Netherlands 2006. p. 153-5.
96. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):728-31.
97. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, Cai W, Corcoran M, Zhong J, et al. Chronic administration of belimumab, a BLYS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci.* 91. United States 2006. p. 586-99.

98. Calvo-Alen J, Silva-Fernandez L, Ucar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olive A, Martinez-Fernandez C, et al. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013;9(5):281-96.
99. Lo MS, Tsokos GC. Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1247:138-52.
100. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33.
101. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26.
102. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol*. 2008(181):151-60.
103. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus*. 2005;14(11):871-7.
104. Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med*. 2000;160(13):2042-8.
105. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1133-8.
106. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1428-32.
107. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013;22(1):6-17.

108. Vela P. Manejo del síndrome antifosfolípido en el embarazo. Mayo ed. Reumapractica 2013. p. 14.
109. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(6):355-77.
110. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-7.
111. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221-5.
112. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 23. Netherlands2009. p. 481-94.
113. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol Suppl*. 1987;14 Suppl 13:223-6.
114. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9.
115. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 11. England 2009. p. R109.
116. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25(1):29-40.
117. Ucar Angulo E, Rivera Garcia N. [Comorbidity of systemic lupus erythematosus]. *Reumatol Clin*. 2008;4 Suppl 1:17-21.
118. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1559-65.
119. O'Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus*. 2006;15(11):778-83.

120. Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CG, Bijl M. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: safe and protective? *Autoimmun Rev.* 6. Netherlands 2007. p. 300-5.
121. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28(1):102-8.
122. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1515-26.
123. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford).* 47. England 2008. p. 920-3.
124. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res.* 1995;8(3):137-45.
125. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus.* 2001;10(6):394-400.
126. Bin J, Bernatsky S, Gordon C, Boivin JF, Ginzler E, Gladman D, et al. Lung cancer in systemic lupus erythematosus. *Lung Cancer.* 56. Ireland 2007. p. 303-6.
127. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2761-7.
128. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
129. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):338-46.
130. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapaa Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus.* 21. England 2012. p. 452-9.

131. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 349. United States: 2003 Massachusetts Medical Society; 2003. p. 2399-406.
132. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol.* 12. England 2012. p. 41.
133. Mok CC, Ho LY, To CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 38. England 2009. p. 362-8.
134. Burgos PI, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Peripheral vascular damage in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a large multi-ethnic U.S. cohort (LXIX). *Lupus.* 18. England 2009. p. 1303-8.
135. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(2):257-78.
136. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol.* 8. United States 2012. p. 214-23.
137. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326(4):242-50.
138. Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, Frechette EH, Kang XJ, Maravilla KR, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(10):1623-9.
139. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation.* 1990;82(3 Suppl):II47-59.
140. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation.* 1999;99(19):2503-9.
141. 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.* 2012;13(03):95-102.

142. Gustafsson J, Gunnarsson I, Borjesson O, Pettersson S, Moller S, Fei GZ, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 11. England 2009. p. R186.
143. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):881-7.
144. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vila LM, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford).* 48. England 2009. p. 817-22.
145. Scalzi LV, Bhatt S, Gilkeson RC, Shaffer ML. The relationship between race, cigarette smoking and carotid intimal medial thickness in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 18. England 2009. p. 1289-97.
146. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 14. England 2012. p. R46.
147. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3947-57.
148. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus.* 16. England 2007. p. 731-5.
149. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 93. United States 1992. p. 513-9.
150. Bertoli AM, Vila LM, Alarcon GS, McGwin G, Edberg JC, Petri M, et al. Factors associated with arterial vascular events in PROFILE: a Multiethnic Lupus Cohort. *Lupus.* 18. England 2009. p. 958-65.
151. Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swanton J, Isenberg DA, Gordon C, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006;55(6):892-9.

152. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3159-67.
153. Rahman P, Aguero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(9):672-5.
154. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, Harvey PJ, Gladman DD. Importance of cumulative exposure to elevated cholesterol and blood pressure in development of atherosclerotic coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a prospective proof-of-concept cohort study. *Arthritis Res Ther.* 13. England 2011. p. R156.
155. Ryan MJ. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 296. United States 2009. p. R1258-67.
156. Nakano M, Ueno M, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Ito S, et al. Renal haemodynamic characteristics in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(4):226-30.
157. Alves JD, Ames PR. Atherosclerosis, oxidative stress and auto-antibodies in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 207. Germany 2003. p. 23-8.
158. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and systemic lupus erythematosus: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 33. Canada 2006. p. 698-702.
159. Mattson DL, James L, Berdan EA, Meister CJ. Immune suppression attenuates hypertension and renal disease in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension.* 48. United States 2006. p. 149-56.
160. Porter GA, Bennett WM, Sheps SG. Cyclosporine-associated hypertension. National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med.* 1990;150(2):280-3.
161. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandhara N, Hathiwala S, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J.* 155. United States 2008. p. 791-805.

162. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 53. United States 2009. p. 16-25.
163. Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994;21(7):1264-7.
164. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(10):2137-43.
165. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibanez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 36. Canada 2009. p. 2454-61.
166. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 1997;6(6):533-9.
167. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 17. United States 2011. p. 1410-22.
168. Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C, et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2686-94.
169. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2541-9.
170. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 33. Canada 2006. p. 2458-63.
171. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105-12.
172. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with

disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis.* 66. England 2007. p. 208-14.

173. Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 26. Italy 2008. p. 32-8.

174. El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 33. Canada 2006. p. 50-6.

175. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-48.

176. Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1492-502.

177. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2331-7.

178. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol.* 34. Canada 2007. p. 70-5.

179. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.

180. Kao AH, Wasko MC, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol.* 102. United States 2008. p. 755-60.

181. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001;103(9):1194-7.

182. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension.* 44. United States 2004. p. 6-11.

183. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Raggi P, Gebretsadik T, et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 35. Canada 2008. p. 1789-94.

184. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31. United States 2011. p. 969-79.
185. Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Clowes MM, Clowes AW. Gamma-interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia antigen expression in vivo and in vitro. *Circ Res.* 1988;63(4):712-9.
186. McLaren JE, Ramji DP. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 20. England 2009. p. 125-35.
187. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2130-8.
188. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):1876-90.
189. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faire U, Hamsten A, Frostegard J. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus.* 2003;12(6):454-61.
190. Thacker SG, Berthier CC, Mattinzoli D, Rastaldi MP, Kretzler M, Kaplan MJ. The detrimental effects of IFN-alpha on vasculogenesis in lupus are mediated by repression of IL-1 pathways: potential role in atherogenesis and renal vascular rarefaction. *J Immunol.* 185. United States 2010. p. 4457-69.
191. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P, et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol.* 33. Canada 2006. p. 539-45.
192. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 36. Canada 2009. p. 2204-11.
193. Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):444-8.

194. Von Vietinghoff S, Koltsova EK, Mestas J, Diehl CJ, Witztum JL, Ley K. Mycophenolate mofetil decreases atherosclerotic lesion size by depression of aortic T-lymphocyte and interleukin-17-mediated macrophage accumulation. *J Am Coll Cardiol.* 57. United States: 2011 American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier Inc; 2011. p. 2194-204.
195. Marder W, Khalatbari S, Myles JD, Hench R, Yalavarthi S, Lustig S, et al. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 70. England 2011. p. 1550-5.
196. Foks AC, Frodermann V, ter Borg M, Habets KL, Bot I, Zhao Y, et al. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 218. Ireland: 2011 Elsevier Ireland Ltd; 2011. p. 53-60.
197. Toma I, McCaffrey TA. Transforming growth factor-beta and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell Tissue Res.* 2012;347(1):155-75.
198. Jackson M, Ahmad Y, Bruce IN, Coupes B, Brenchley PE. Activation of transforming growth factor-beta1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 8. England 2006. p. R81.
199. Campbell LA, Yaraei K, Van Lenten B, Chait A, Blessing E, Kuo CC, et al. The acute phase reactant response to respiratory infection with *Chlamydia pneumoniae*: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Microbes Infect.* 12. France: 2010 Elsevier Masson SAS; 2010. p. 598-606.
200. Miller YI, Viriyakosol S, Binder CJ, Feramisco JR, Kirkland TN, Witztum JL. Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading via TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells. *J Biol Chem.* 278. United States 2003. p. 1561-8.
201. Huang Q, Pope RM. Toll-like receptor signaling: a potential link among rheumatoid arthritis, systemic lupus, and atherosclerosis. *J Leukoc Biol.* 88. United States 2010. p. 253-62.
202. Rúa-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 69. England 2010. p. 1136-9.
203. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):873-80.

204. 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*. 2012;13(03):95-102.
205. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(1):51-60.
206. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3412-9.
207. Badimon L, Badimon JJ, Penny W, Webster MW, Chesebro JH, Fuster V. Endothelium and atherosclerosis. *J Hypertens Suppl*. 1992;10(2):S43-50.
208. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*. 2004;103(10):3677-83.
209. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(5):519-27.
210. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 27. United States 1996. p. 517-27.
211. Potter K, Hankey GJ, Green DJ, Eikelboom JW, Arnold LF. Homocysteine or renal impairment: which is the real cardiovascular risk factor? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 28. United States 2008. p. 1158-64.
212. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 348. England 1996. p. 1120-4.
213. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*. 2000;9(3):170-5.
214. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 349. United States: 2003 Massachusetts Medical Society; 2003. p. 2407-15.

215. Taleb S, Herbin O, Ait-Oufella H, Verreth W, Gourdy P, Barateau V, et al. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(12):2691-8.
216. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, Grossman J, FitzGerald J, Ragavendra N, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1619-24.
217. Reynolds HR, Buyon J, Kim M, Rivera TL, Izmirly P, Tunick P, et al. Association of plasma soluble E-selectin and adiponectin with carotid plaque in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis.* Ireland: 2009 Elsevier Ireland Ltd; 2010. p. 569-74.
218. Chung CP, Long AG, Solus JF, Rho YH, Oeser A, Raggi P, et al. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus.* 18. England 2009. p. 799-806.
219. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2063-73.
220. Vaarala O. Autoantibodies to modified LDLs and other phospholipid-protein complexes as markers of cardiovascular diseases. *J Intern Med.* 247. England 2000. p. 381-4.
221. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2211-9.
222. Zampieri S, Iaccarino L, Ghirardello A, Tarricone E, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 1051. United States 2005. p. 351-61.
223. Fesmire J, Wolfson-Reichlin M, Reichlin M. Effects of autoimmune antibodies anti-lipoprotein lipase, anti-low density lipoprotein, and anti-oxidized low density lipoprotein on lipid metabolism and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(5):539-51.

224. Dinu AR, Merrill JT, Shen C, Antonov IV, Myones BL, Lahita RG. Frequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in patients with SLE. *Lupus*. 1998;7(5):355-60.
225. Delgado Alves J, Kumar S, Isenberg DA. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 42. England 2003. p. 893-9.
226. O'Neill SG, Giles I, Lambrianides A, Manson J, D'Cruz D, Schrieber L, et al. Antibodies to apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):845-54.
227. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2008;59(2):169-75.
228. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001;104(16):1887-93.
229. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2428-37.
230. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol*. 1999;26(2):325-30.
231. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):863-8.
232. Sun S, Rao NL, Venable J, Thurmond R, Karlsson L. TLR7/9 antagonists as therapeutics for immune-mediated inflammatory disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2007;6(4):223-35.
233. Bravo Y, Quiroz Y, Ferrebuz A, Vaziri ND, Rodriguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress, and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 293. United States 2007. p. 616-23.

234. Van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ, Wade NS, Gabriel CL, Kastelein JJ, et al. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(-/-) mice. *Ann Rheum Dis.* 71. England 2012. p. 408-14.
235. Van Leuven SI, van Wijk DF, Volger OL, de Vries JP, van der Loos CM, de Kleijn DV, et al. Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis.* 211. Ireland: 2010 Elsevier Ireland Ltd; 2010. p. 231-6.
236. David KM, Morris JA, Steffen BJ, Chi-Burris KS, Gotz VP, Gordon RD. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin Transplant.* 19. Denmark 2005. p. 279-85.
237. Kiani AN, Magder LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2701-5.
238. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1496-507.
239. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest.* 2002;109(6):745-53.
240. Kyaw T, Tipping P, Toh BH, Bobik A. Current understanding of the role of B cell subsets and intimal and adventitial B cells in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(5):373-9.
241. Kyaw T, Tay C, Khan A, Dumouchel V, Cao A, To K, et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. *J Immunol.* 185. United States 2010. p. 4410-9.
242. Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, Binder CJ, Uyttenhove C, Laurans L, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J Exp Med.* 207. United States 2010. p. 1579-87.
243. Fernandez-Nebro A, Marengo JL, Lopez-Longo F, Galindo M, Hernandez-Cruz BE, Narvaez J, et al. The effects of rituximab on the lipid profile of patients with active systemic lupus

erythematosus: results from a nationwide cohort in Spain (LESIMAB). *Lupus*. 2014;23(10):1014-22.

244. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1996;866:1-107.

245. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 353. United States: 2005 Massachusetts Medical Society; 2005. p. 2550-8.

246. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(7):902-6.

247. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72.

248. Churg J, Bernstein J, Glassock R. *Renal Disease. Classification and Atlas of glomerular diseases*. 2<sup>a</sup> ed. New York: Igaku-Shoin; 1995. 151-79 p.

249. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.

250. Alarcon-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol*. 1989;16(3):328-34.

251. Katz JD, Senecal JL, Rivest C, Goulet JR, Rothfield N. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1993;2(2):119-23.

252. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-9.

253. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):1-17.

254. Koenig KF, Ribí C, Radosavac M, Zulewski H, Trendelenburg M. Prevalence of vascular disease in systemic lupus erythematosus compared with type-1 diabetes mellitus: a cross-sectional study of two cohorts. *Lupus*. 2015;24(1):58-65.
255. Becker-Merok A, Nossent J. Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(6):508-15.
256. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(5):291-302.
257. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(11):707-15.
258. Serra-Majem L, Ribas L, Tresserras R, Ngo J, Salleras L. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The Spanish paradox. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1351s-9s.
259. Soriguer F, Almaraz MC, Garcia-Almeida JM, Cardona I, Linares F, Morcillo S, et al. Intake and home use of olive oil or mixed oils in relation to healthy lifestyles in a Mediterranean population. Findings from the prospective Pizarra study. *Br J Nutr*. 2010;103(1):114-22.
260. Soriguer F, Garcia-Escobar E, Morcillo S, Garcia-Fuentes E, Rodriguez de Fonseca F, Oliveira G, et al. Mediterranean diet and the Spanish paradox. A hypothesis. *Med Hypotheses*. 2013;80(2):150-5.
261. Ntambi JM. The regulation of stearoyl-CoA desaturase (SCD). *Prog Lipid Res*. 1995;34(2):139-50.
262. Flowers MT, Ntambi JM. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(3):248-56.
263. Chen C, Shah YM, Morimura K, Krausz KW, Miyazaki M, Richardson TA, et al. Metabolomics reveals that hepatic stearoyl-CoA desaturase 1 downregulation exacerbates inflammation and acute colitis. *Cell Metab*. 2008;7(2):135-47.
264. Richard JL. [Coronary risk factors. The French paradox]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1987;80 Spec No:17-21.

265. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176(8):708-19.
266. Chang ER, Pineau CA, Bernatsky S, Neville C, Clarke AE, Fortin PR. Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1780-4.
267. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *Jama*. 2004;292(20):2495-9.
268. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Bmj*. 1998;316(7137):1043-7.
269. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1736-43.
270. Marrugat J, Sala J, Masia R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *Jama*. 1998;280(16):1405-9.
271. Mikdashi J, Handwerger B, Langenberg P, Miller M, Kittner S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 38. United States 2007. p. 281-5.
272. Takvorian SU, Merola JF, Costenbader KH. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(6):537-44.
273. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):846-50.
274. Ruiz-Bailen M, de Hoyos EA, Reina-Toral A, Torres-Ruiz JM, Alvarez-Bueno M, Gomez Jimenez FJ. Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register. *Chest*. 2004;125(3):831-40.

275. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol*. 37. Canada 2010. p. 322-9.
276. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation*. 1995;91(1):23-7.
277. Gustafsson JT, Gunnarsson I, Kallberg H, Pettersson S, Zickert A, Vikerfors A, et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1537-43.
278. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337-47.
279. Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, Hurley BL, Matsuura E, Garcia-De La Torre I. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus*. 2006;15(2):80-6.
280. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1071-7.
281. Bernatsky S, Clarke A, Abrahamowicz M, Neville C, Karp I, Pineau CA. A comparison of prospective and retrospective evaluations of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32(5):820-3.
282. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus*. 1999;8(8):638-44.



**ANEXOS**



## XIII. ANEXOS

### ANEXO 1: CRITERIOS DE LES ACR (*American College of Rheumatology*) REVISADOS 1997

**1. Erupción malar:** eritema fijo, plano o elevado, situado sobre las eminencias malares con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.

**2. Erupción discoidea:** placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; pueden aparecer cicatrices atróficas sobre las lesiones más antiguas.

**3. Fotosensibilidad:** erupción cutánea debida a una reacción inusual a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.

**4. Ulceras orales:** ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.

**5. Artritis:** afectación no erosiva de 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.

**6. Serositis:**

- a) Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural.
- b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico.

**7. Afectación renal:**

- a) Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/día o superior a 3+ si no se realiza determinación cuantitativa.
- b) Cilindros celulares: pueden ser de hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

**8. Trastorno neurológico:**

- a) Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas que puedan justificarlas, como uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
- b) Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas que puedan justificarlas, por ejemplo: uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.

**9. Alteraciones hematológicas:**

- a) Anemia hemolítica con reticulocitosis.
- b) Leucopenia: menos de 4.000/mm<sup>3</sup> al menos en dos ocasiones.

- c) Linfopenia: menos de  $1.500/\text{mm}^3$  al menos en dos ocasiones.
- d) Trombocitopenia: menos de  $100.000/\text{mm}^3$  en ausencia de fármacos que la puedan justificar.

**10. Trastorno inmunológico:**

- a) Título anormal de anticuerpos anti ADNdc.
- b) Presencia de anticuerpos anti antígeno nuclear Sm.
- c) Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM; resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar o falso positivo en pruebas serológicas de sífilis que persiste por lo menos durante 6 meses y que se confirma por pruebas de inmovilización de *Treponema pallidum* o por test de FTA-absorción.

**11. Anticuerpos antinucleares:** título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos asociados con el síndrome de lupus inducido por fármacos.

Anti-ADNdc: anti-ADN doble cadena, FTA: absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes, ACR: *American College of Rheumatology*.

El diagnóstico de LES se basa en la presencia de al menos 4 de los 11 criterios establecidos por la ACR, ya sea de forma secuencial o simultánea.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.

## ANEXO 2. CRITERIOS DE SYDNEY DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El SAF está presente si se cumple\* al menos un criterio clínico y otro de laboratorio entre los siguientes:

### Criterios clínicos:

**1. Trombosis vascular†:** Uno o más episodios clínicos‡ de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido§. La trombosis debe confirmarse por criterios objetivos validados (hallazgos inequívocos en estudios de imagen o histológicos). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe presentarse sin evidencia de inflamación significativa de la pared vascular.

### 2. Morbilidad obstétrica:

- a) Una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales en la 10ª semana o posterior, con morfología normal documentada por eco o por examen directo del feto, o bien
- b) Uno o más nacidos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34ª de la gestación debido a: (1) eclampsia o severa pre-eclampsia definida de acuerdo a las definiciones estándar, o (2) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria ¶, o bien
- c) 3 o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la 10ª semana de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas.

En los estudios de poblaciones con más de un tipo de morbilidad obstétrica, los investigadores recomiendan fuertemente estratificar los grupos de sujetos por los anteriores criterios a, b, ó c.

### Criterios de laboratorio\*\*:

**1. Anticoagulante lúpico** presente en el plasma en 2 ó más ocasiones separadas por al menos 12 semanas, detectados de acuerdo con las guías de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies.)*

**2. Anticuerpos anticardiolipinas** IgG y/o IgM en el suero o el plasma, presentes a medianos o elevados títulos ((i.e. >40 GPL o MPL, o > percentil 99) en 2 ó más ocasiones separadas por al menos 12 semanas medidos por un método ELISA estandarizado.

**3. Anticuerpos anti-β2-glicoproteína I**, IgG y/o IgM en el suero o el plasma (percentil >99) en 2 ó más ocasiones separadas por al menos 12 semanas medidos por un método ELISA estandarizado.

\*No debería clasificarse como SAF si hay menos de 12 semanas o más de 6 años entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la manifestación clínica.

‡La coexistencia de otros factores heredados o adquiridos para la trombosis no es un motivo suficiente para excluir pacientes de un ensayo clínico sobre SAF. Sin embargo, deberían reconocerse dos subgrupos de pacientes según: a) la presencia o b) ausencia de factores protrombóticos adicionales. Indican tales casos (no exhaustivamente): edad (>55 en los hombres y >65 en las mujeres), presencia de cualquier factor de riesgo conocido de enfermedad cardiovascular (hipertensión, diabetes, aumento de LDL, HDL baja, tabaco, antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup>, microalbuminuria, tasa de filtrado glomerular estimado <60ml/min), trombofilias herederas, anticonceptivos orales, síndrome nefrótico, malignidad, inmovilización y cirugía. Por ello, los pacientes que cumplen criterios deberían ser estratificados de acuerdo a todas las causas que contribuyen a la trombosis.

‡Un episodio trombótico en el pasado podría considerarse un criterio clínico siempre que esté bien documentado.

§La trombosis venosa superficial no está incluida entre los criterios clínicos.

¶Las manifestaciones generalmente aceptadas de insuficiencia placentaria son: (1) test de monitorización fetal anormal o no tranquilizadora, e.g. un test no estresante no reactivo, sugestivo de hipoxia fetal; (2) Doppler anormal sugestivo de hipoxia, e.g. ausencia de flujo diastólico final en la arteria umbilical, (3) oligohidramnios, e.g. índice de fluido amniótico de 5 cm ó menos, o (4) peso al nacimiento < percentil 10 para su edad gestacional.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.

**ANEXO 3. ÍNDICE DE DAÑO SLICC/ACR-DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index).**

Órgano o sistema	Puntos
<b>Ocular</b>	
Catarata (s) en algún momento en cualquier ojo (documentado con oftalmoscopio).	1
Cambios en la retina o atrofia óptica (documentados con oftalmoscopio).	1
<b>Neuropsiquiátrico</b>	
Deterioro cognitivo (por ejemplo: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito...) o psicosis mayor.	1
Convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses.	1
ACV o resección quirúrgica (por causa no maligna) (puntuar 2 si es >1).	1 2
Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica).	1
Mielitis transversa.	1
<b>Renal</b>	
Filtración glomerular estimada o medida < 50 %	1
Proteinuria $\geq 3,5$ g/24 h.	1
Fallo renal terminal (independientemente del tratamiento con diálisis o trasplante).	3
<b>Pulmonar</b>	
Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono).	1
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía).	1
“Pulmón encogido” (radiografía).	1
Fibrosis pleural (radiografía).	1
Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica (por causa no maligna).	1
<b>Cardiovascular</b>	
Angina o bypass coronario.	1
Infarto de miocardio (puntuar 2 si es >1).	1 2
Cardiomegalia (disfunción ventricular documentada clínicamente).	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6).	1
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía.	1
<b>Vascular periférico</b>	
Claudicación persistente durante 6 meses.	1
Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos).	1
Pérdida tisular importante (dedo o extremidad) (puntuar 2 si >1).	1 2
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o signos clínicos de estasis venosa.	1
<b>Gastrointestinal</b>	
Infarto o resección del intestino por debajo del duodeno, resección de hígado, bazo o vesícula por cualquier causa (puntuar 2 si >1).	1 2

Insuficiencia mesentérica.	1
Peritonitis crónica.	1
Estenosis o cirugía gastrointestinal alta.	1
Insuficiencia pancreática que requiere sustitución enzimática.	1
<b>Músculoesquelético</b>	
Atrofia o debilidad muscular.	1
Artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye la necrosis avascular).	1
Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (se excluye la necrosis avascular).	1
Necrosis avascular (diagnosticada con técnicas) (puntuar 2 si >1).	1 2
Osteomielitis (con evidencia microbiológica).	1
Rotura tendinosa.	1
<b>Cutáneo</b>	
Alopecia crónica cicatricial.	1
Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo cuero cabelludo o pulpejos).	1
Ulceración cutánea durante más de 6 meses (excluyendo la trombosis).	1
<b>Fallo gonadal prematuro</b> (Amenorrea secundaria antes de los 40 años).	1
<b>Diabetes mellitus</b> (independientemente del tratamiento).	1
<b>Malignidad</b> (excluyendo displasia) (puntuar 2 si > sitio).	1 2

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9.

**ANEXO 4: INDICE DE ACTIVIDAD DEL LES SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).**

Ponderación	Descriptor	Definición
8	<b>Convulsión</b>	Reciente (últimos 10 días). Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco. Excluir convulsión debida a daño irreversible del SNC.
8	<b>Psicosis</b>	Capacidad alterada para la función diaria debido a trastorno severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, pobre contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y por fármacos.
8	<b>Síndrome orgánico cerebral</b>	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad de concentración reducida e incapacidad para mantener la atención al entorno, más, al menos dos de los siguientes: trastorno de la percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8	<b>Trastorno visual</b>	Cambios retinianos de LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en coroides o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8	<b>Trastorno de par craneal</b>	Neuropatía sensorial o motora nueva, afectando a pares craneales. Incluye vértigo atribuible a LES.
8	<b>Cefalea lúpica</b>	Cefalea severa persistente: puede ser migrañosa pero debe ser refractaria a opiáceos.
8	<b>ACV</b>	Accidente(s) cerebrovascular (es) nuevo (s). Excluir arteriosclerosis o causado por HTA.
8	<b>Vasculitis</b>	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4	<b>Artritis</b>	>2 articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios

		(dolor a la palpación, tumefacción o derrame).
4	<b>Miositis</b>	Dolor/debilidad muscular, con CPK/aldolasa elevadas o cambios EMG sugestivo o biopsia mostrando miositis.
4	<b>Cilindros urinarios</b>	Cilindros granulares pigmentados o celulares de hematíes.
4	<b>Hematuria</b>	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4	<b>Proteinuria</b>	Establecimiento nuevo o reciente aumento >0.5g/24h
4	<b>Piuria</b>	>5 leucocitos/c. Excluir infección.
2	<b>Erupción</b>	Erupción inflamatoria en curso.
2	<b>Alopecia</b>	Pérdida anormal de cabello, parcheada o difusa, en curso
2	<b>Úlceras mucosas</b>	Úlceras orales o nasales en curso, debidas al LES.
2	<b>Pleuritis</b>	Dolor torácico pleurítico típico, severo o roce pleural o derrame o engrosamiento pleural nuevo por el LES.
2	<b>Pericarditis</b>	Dolor torácico típico, severo, o roce o derrame o confirmación ECG.
2	<b>Complemento bajo</b>	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	<b>Anti-ADN elevado</b>	> 25% por técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1	<b>Fiebre</b>	> 38°C. Excluir infección.
1	<b>Trombopenia</b>	< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1	<b>Leucopenia</b>	< 3.000 células/mm <sup>3</sup> . Excluir fármacos.
<b>Puntuación total</b>		Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.

ACV: accidente cerebrovascular, ECG: electrocardiograma, EMG: electromiograma, HTA: hipertensión arterial, LES: lupus eritematoso sistémico, SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, SNC: sistema nervioso central.

Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 353. United States: 2005 Massachusetts Medical Society; 2005. p. 2550-8.

**ANEXO 5: DEFINICIONES BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*).**

**Pérdida de peso:** pérdida de peso no intencionada > 5% en un mes (debida al LES y no a una dieta o enfermedad concomitante).

**Linfadenopatía/esplenomegalia:** ganglios linfáticos con diámetro mayor de 1 cm.

**Alveolitis intersticial/neumonitis:** se requieren hallazgos radiológicos de infiltración alveolar que no es debida a infección o a hemorragia. Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) reducida a <70% de lo normal o a una caída >20% si era previamente anormal.

**Hemorragia/vasculitis pulmonar:** inflamación de la vasculatura pulmonar con hemoptisis y/o disnea y/o hipertensión pulmonar. Se requiere diagnóstico radiológico y/o histológico que lo apoye.

**Miocarditis:** inflamación del miocardio con enzimas cardíacas elevadas y/o cambios en electrocardiograma.

**Endocarditis no infecciosa:** inflamación no infecciosa del endocardio o de las válvulas cardíacas.

**Nueva disfunción valvular:** nueva disfunción valvular cardíaca debida a miocarditis o a endocarditis (inflamación no infecciosa del endocardio o de las válvulas cardíacas).

**Uveítis anterior:** inflamación de la úvea anterior.

**Uveítis posterior/vasculitis retiniana severa:** inflamación de la úvea posterior no debida a oclusión vascular que supone una amenaza para la visión.

**Serositis abdominal:** serositis abdominal que no se presenta como un abdomen agudo.

**Enteropatía pierde-proteínas:** diarrea con hipoalbuminemia o incremento de la excreción fecal de albúmina radiomarcada después de la exclusión de vasculitis intestinal y malabsorción.

**Hepatitis lúpica:** transaminasas elevadas (excluyendo hepatotoxicidad por fármacos y hepatitis virales). Ausencia de autoanticuerpos específicos de hepatitis autoinmune (por ejemplo: anti-músculo liso, anti-citosol hepático) y/o biopsia con apariencia de hepatitis crónica activa. Hepatitis típicamente lobular sin necrosis “en sacabocados”.

**Púrpura trombótica trombocitopénica:** síndrome clínico de anemia hemolítica microangiopática y trombopenia en ausencia de cualquier otra causa identificable.

Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(7):902-6.

## **ANEXO 6: CRITERIOS ACR DE FIBROMIALGIA 1990.**

Presencia de los dos criterios siguientes:

1. Historia de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración que afecta como mínimo, tres de los cuatro cuadrantes del cuerpo (hemicuerpo derecho e izquierdo por encima y debajo de la cintura). Además, se referirá dolor en el esqueleto axial (columna cervical, dorsal, lumbar, y pared torácica anterior).
2. Dolor en la presión de 11 de los 18 puntos elegidos (9 puntos pares):
  - Inserciones occipitales de los músculos suboccipitales.
  - Proyección cervical anterior de los espacios intertransversos C5-C7.
  - Punto medio del borde superior del trapecio.
  - Origen del supraespinoso.
  - Segunda unión condrosternal.
  - 2 cm distalmente al epicóndilo.
  - Cuadrante superior externo de la nalga.
  - Cara posterior del trocánter mayor.
  - Cojín adiposo de la cara interna de la rodilla.

Para la palpación digital, hay que aplicar una fuerza de 4 Kg (la uña del dedo del explorador se vuelve blanca). La exploración de un punto sensible se considera positiva si el paciente refiere que la maniobra le resulta dolorosa.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.

## **ANEXO 7: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (ALARCÓN-SEGOVIA).**

### **1.- Criterio serológico:**

- Anticuerpos anti U1RNP positivos con un título de la hemaglutinación > 1/1600.

### **2.- Criterios clínicos:**

- Edemas de manos.
- Sinovitis.
- Miositis demostrada por datos de laboratorio o biopsia.
- Fenómeno de Raynaud.
- Acrosclerosis.

### **Requerimientos:**

Presencia del criterio serológico y al menos 3 clínicos.

La asociación de edema de manos, fenómeno de Raynaud y acrosclerosis requiere al menos otra característica más.

Alarcon-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. J Rheumatol. 1989;16(3):328-34.

**ANEXO 8: ÍNDICE DE GRAVEDAD DE KATZ**

Manifestación	Corresponde	Puntuación
Cerebral (convulsiones, psicosis, síndrome cerebral orgánico)	2 puntos	
Pulmonar (Neumonitis, hemorragia alveolar, HTP)	2 puntos	
Nefritis IVc (clasificación OMS, biopsia)	2 puntos	
Nº Criterios de LES (acumulados):		
	3 - 6	1 punto
	≥7	2 puntos
Proteinuria (2+ o más, muestra, en cualquier momento)	1 punto	
Hematocrito (el más bajo registrado, excluir ferropenia):		
	30 - 37%	1 punto
	< 30%	2 puntos
Creatinina (la más alta registrada):		
	1.3 - 3	1 punto
	> 3	2 puntos

TOTAL

---

 HTP: hipertensión pulmonar, LES: lupus eritematoso sistémico, OMS: Organización Mundial de la Salud

Katz JD, Senecal JL, Rivest C, Goulet JR, Rothfield N. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1993;2(2):119-23

**ANEXO 9: ÍNDICE DE CHARLSON MODIFICADO (1992).**

Comorbilidad	Puntuación
Úlcus gastroduodenal.	1
Hepatopatía leve.	1
Hepatopatía grave.	1
EPOC.	1
Diabetes sin afectación órganos diana.	1
Diabetes con afectación órganos diana.	2
Enfermedad arterial periférica.	1
Cardiopatía isquémica (tipo IAM).	1
Insuficiencia cardíaca congestiva.	1
ACV.	1
Hemiplejía.	2
Demencia.	1
SIDA.	6
Cáncer, leucemia o linfoma.	2
Tumor sólido metastásico.	6
Insuficiencia renal ( creatinina > 2mg/dl).	2
Diagnóstico de LES.	1
Puntuación total.	

ACV: accidente cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM: infarto agudo de miocardio, LES: lupus eritematoso sistémico, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Comentarios: En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos.

Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (285). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. J Clin Epidemiol. 1992;45:613-9

## **ANEXO 10: CLASIFICACION DE LA NEFRITIS LUPICA SEGÚN LA OMS 1995.**

### **Clase I: Glomérulos normales:**

- a. Ningún hallazgo (con todas las técnicas).
- b. Normal por histología, pero depósitos por IF ó ME.

### **Clase II: Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía):**

- a. Ensanchamiento mesangial y/o leve hiper celularidad (+).
- b. Hiper celularidad moderada (++) .

### **Clase III: Glomerulonefritis focal y segmentaria:**

- a. Lesiones necrotizantes activas.
- b. Lesiones activas y esclerosantes.
- c. Lesiones esclerosantes.

**Clase IV: Glomerulonefritis difusa** (proliferación mesangial severa, endocapilar o mesangiocapilar y/o extensos depósitos subendoteliales):

- a. Sin lesiones segmentarias.
- b. Con lesiones necrotizantes activas.
- c. Con lesiones activas y esclerosantes.
- d. Con lesiones esclerosantes.

### **Clase V: Glomerulonefritis membranosa difusa:**

- a. Glomerulonefritis membranosa pura.
- b. Asociada con lesiones de clase II.
- c. Asociada con lesiones de clase III.
- d. Asociada con lesiones de clase IV.

### **Clase VI: Glomerulonefritis esclerosante avanzada:**

IF: inmunofluorescencia, ME: microscopio electrónico.

Churg J, Bernstein J, Glasscock R. Renal disease: Classification an atlas of glomerular disease. 2<sup>a</sup> ed. New York, Igaku-Shoin; 1995; 151-79.

## ANEXO 11: CRITERIOS INTERNACIONALES REVISADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN.

**1.- Síntomas oculares.** Una respuesta positiva, al menos, a una de las siguientes:

- ¿Ha tenido usted molestias del tipo sequedad en ojos, diaria, persistente, secos durante más de 3 meses.
- ¿Tiene usted la sensación recurrente de arenilla o gravilla en los ojos?
- ¿Usa usted lágrimas artificiales más de tres veces al día?

**2.- Síntomas orales.** Una respuesta positiva, al menos, a una de las siguientes:

- ¿Ha tenido usted sensación de boca seca diaria la durante más de 3 meses?
- ¿Ha tenido, de adulto, sensación de inflamación de las glándulas salivales, persistente o recurrente?
- ¿Toma usted frecuentemente líquidos para facilitar la deglución de alimentos sólidos?

**3.- Signos oculares.** Evidencia objetiva de afectación ocular definida como, al menos, una de las siguientes pruebas positivas:

- Prueba de Schirmer I realizada sin anestesia ( $\leq 5$  mm en 5 minutos).
- Tinción de Rosa de Bengala o cualquier tinción ocular (puntuación  $\geq 4$  según el sistema de Bijsterveld).

**4.- Histopatología.** Presencia de sialoadenitis focal linfocitaria en la biopsia de glándula salival menor (obtenida de mucosa con apariencia normal), evaluada por un patólogo experto, con un *focus score*  $\geq 1$ , definido por el número de focos linfocíticos (adyacentes a acinis mucosos de apariencia normal y que contengan más de 50 linfocitos) por  $4\text{mm}^2$  de tejido glandular.

**5.- Afectación glandular salivar.** Evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivares, definida como, al menos, una de las siguientes positiva:

- Flujo salival no estimulado ( $\leq 1,5$  ml en 15 minutos).
- Sialografía de parótida con sialectasias difusas (patrón puntiforme, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los ductos principales.
- Gammagrafía de glándulas salivales que muestra captación tardía, reducción de la concentración y/o excreción retrasada del radiotrazador.

**6.- Autoanticuerpos.** Presencia en suero de, al menos, uno de los siguientes:

- Anticuerpos Anti-Ro/SSA o Anti-La/SSB, o ambos.

**Normas revisadas para la clasificación:**

Síndrome de Sjögren primario: los pacientes sin una enfermedad potencialmente asociada; el síndrome de Sjögren primario puede definirse como sigue:

- El paciente tiene biopsia a autoanticuerpos positivos y cumple 4 de los 6 grupos (97% sensibilidad y 90% especificidad).
- El paciente cumple 3 de los 4 criterios objetivos(es decir, los grupos III, IV, V, VI) ( 84% sensibilidad y 95% especificidad).
- Utilizando un árbol de clasificación (96% sensibilidad y 94% especificidad) aunque debería ser usado más apropiadamente en seguimientos clínico-epidemiológicos.

Síndrome de Sjögren secundario: pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (otra conectivopatía definida), la presencia de los grupos I o II más otros 2 de entre los grupos III, IV y V, puede considerarse como indicativo de SS secundario.

**Criterios de exclusión:** radioterapia de cabeza o cuello previa, infección por VHC o SIDA, linfoma preexistente, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped, uso reciente de fármacos con efecto anticolinérgico.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida, VHC: virus hepatitis C.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002;61(6):554-8.

OPEN

# Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus

## *A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry*

Antonio Fernández-Nebro, MD, PhD, Iñigo Rúa-Figueroa, MD, PhD, Francisco J. López-Longo, MD, PhD, María Galindo-Izquierdo, MD, PhD, Jaime Calvo-Alén, MD, PhD, Alejandro Olivé-Marqués, MD, PhD, Carmen Ordoñez-Cañizares, MD, María A. Martín-Martínez, MD, Ricardo Blanco, MD, PhD, Rafael Melero-González, MD, Jesús Ibáñez-Rúan, MD, José Antonio Bernal-Vidal, MD, Eva Tomero-Muriel, MD, Esther Uriarte-Isacelaya, MD, Loreto Horcada-Rubio, MD, Mercedes Freire-González, MD, Javier Narváez, MD, Alina L. Boteanu, MD, Gregorio Santos-Soler, MD, José L. Andreu, MD, PhD, and José M. Pego-Reigosa, MD, PhD, On behalf of EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology)

**Abstract:** This article estimates the frequency of cardiovascular (CV) events that occurred after diagnosis in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and investigates the main risk factors for atherosclerosis.

RELESSER is a nationwide multicenter, hospital-based registry of SLE patients. This is a cross-sectional study. Demographic and clinical variables, the presence of traditional risk factors, and CV events were collected. A CV event was defined as a myocardial infarction, angina,

stroke, and/or peripheral artery disease. Multiple logistic regression analysis was performed to investigate the possible risk factors for atherosclerosis.

From 2011 to 2012, 3658 SLE patients were enrolled. Of these, 374 (10.9%) patients suffered at least a CV event. In 269 (7.4%) patients, the CV events occurred after SLE diagnosis (86.2% women, median [interquartile range] age 54.9 years [43.2–66.1], and SLE duration of 212.0 months [120.8–289.0]). Strokes (5.7%) were the most frequent CV event, followed by ischemic heart disease (3.8%) and peripheral artery disease (2.2%). Multivariate analysis identified age (odds ratio [95% confidence interval], 1.03 [1.02–1.04]), hypertension (1.71 [1.20–2.44]), smoking (1.48 [1.06–2.07]), diabetes (2.2 [1.32–3.74]), dyslipidemia (2.18 [1.54–3.09]), neurolupus (2.42 [1.56–3.75]), valvulopathy (2.44 [1.34–4.26]), serositis (1.54 [1.09–2.18]), antiphospholipid antibodies (1.57 [1.13–2.17]), low complement (1.81 [1.12–2.93]), and azathioprine (1.47 [1.04–2.07]) as risk factors for CV events.

We have confirmed that SLE patients suffer a high prevalence of premature CV disease. Both traditional and nontraditional risk factors contribute to this higher prevalence. Although it needs to be verified with future studies, our study also shows—for the first time—an association between diabetes and CV events in SLE patients.

(*Medicine* 94(29):e1183)

**Abbreviations:** ACR = American College of Rheumatology, BILAG = British Isles Lupus Assessment Group, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, CVD = cardiovascular disease, HR = hazard ratio, LDL = low-density lipoprotein, LUMINA = lupus in minorities: nature versus nurture, NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SD = standard deviation, SDI = systemic lupus erythematosus damage index, SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLE = systemic lupus erythematosus, SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics

## INTRODUCTION

The 10-year survival rate of systemic lupus erythematosus (SLE) patients has significantly improved during the last half century, standing at 92%.<sup>1</sup> This improved prognosis stems from advances in the early recognition of milder cases and an improvement in general medical care (eg, antihypertensive, antibiotic, and immunosuppressive drugs, hemodialysis, transplantation, and others). However, long-term survival rates

Editor: Undurti Das.

Received: April 19, 2015; revised: June 22, 2015; accepted: June 23, 2015. From the UGC Reumatología (AFN), Instituto de Investigación Biomédica (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Málaga; Department of Rheumatology (IRF), Dr Negrín General University Hospital, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria; Department of Rheumatology (FLL), Gregorio Marañón University Hospital; Department of Rheumatology (MGI), Doce de Octubre University Hospital, Madrid; Department of Rheumatology (JCA), Sierrallana Hospital, Torrelavega; Department of Rheumatology (AOM), Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona; UGC Reumatología (COC), Instituto de Investigación Biomédica (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Málaga; Research Unit of Spanish Society of Rheumatology (MMM), Madrid; Department of Rheumatology (RB), Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander; Department of Rheumatology (RMG), Hospital Complex of Ourense, Ourense; Department of Rheumatology (JIR), POVISA Hospital, Vigo; Department of Rheumatology (JBV), Alicante General University Hospital, Alicante; Department of Rheumatology (ETM), La Princesa University Hospital, Madrid; Department of Rheumatology (EUI), Donosti University Hospital, Guipuzcoa; Department of Rheumatology (LHR), Navarra Hospital, Pamplona; Department of Rheumatology (MFG), Juan Canalejo University Hospital, La Coruña; Department of Rheumatology (JN), Bellvitge University Hospital, Barcelona; Department of Rheumatology (ALB), Ramón y Cajal University Hospital, Madrid; Department of Rheumatology (GSS), Marina Baixa University Hospital, Villajoyosa, Alicante; Department of Rheumatology (JAS), Puerta del Hierro-Majadahonda Hospital, Madrid; and University Hospital Complex (JMPP), Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (IBIV), Vigo, Spain.

Correspondence: Antonio Fernández-Nebro, UGC Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Plaza Hospital Civil s/n, Málaga 29009, Spain (e-mail: afernandezn@uma.es).

JMPR is supported by the Grant 316265 (BIOCAPS) from the European Union 7th Framework Program (FP7/REGPOT-2012–2013.1).

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0, where it is permissible to download, share and reproduce the work in any medium, provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.

ISSN: 0025-7974

DOI: 10.1097/MD.0000000000001183

leveled off in the 1980s and since that time, 20-year survival ranges only 44% to 84%.<sup>2</sup> Lupus patients have a risk of coronary artery disease that is 2 to 10 times that of the general population, with a greater increase in relative risk generally observed in younger patient groups.<sup>3</sup> This reflects the fact that lupus patients have a higher risk of accelerated atherosclerosis, comparable to that of diabetes patients.<sup>4</sup> Although it is unclear why patients with SLE are at a greater risk of accelerated atherosclerosis, both traditional and nontraditional risk factors certainly contribute to this.

Lupus patients have a higher burden of traditional risk factors compared with the general population.<sup>5</sup> However, after controlling for traditional risk factors, individuals with SLE are at increased risk for cardiovascular disease (CVD).<sup>6,7</sup> Measurements of the incidence and prevalence of cardiovascular (CV) events may fluctuate because of differences between studies (eg, sample size, different populations, design, or inadequate adjustment for potential confounding factors); a decreasing trend in the risk might even be occurring.<sup>6–9</sup> This trend may be related to a better control of lupus activity and other SLE-associated risk factors for atherosclerosis such as glucocorticoids, oxidative stress, adipokines, and others.<sup>10</sup>

The risk of CV events in SLE is difficult to study given that despite the increased relative risk of CV events in this population, the absolute number of events per year in any given cohort is relatively small. Therefore, patient registries and multicentric/multiethnic cohorts are tools particularly useful for evaluating events that are relatively infrequent in chronic diseases.<sup>11–13</sup>

The aims of this study were to estimate the frequency of CV events in a large cohort of patients with SLE from Spain and investigate the main traditional and SLE-associated risk factors for atherosclerosis.

## PATIENTS AND METHODS

### RELESSER Registry

The RELESSER Registry is a nationwide multicenter, hospital-based registry designed by the Systemic Autoimmune Diseases Working Group of the Spanish Society of Rheumatology. The study has 2 parts: an initial cross-sectional phase (RELESSER-TRANS) and a further prospective cohort study (RELESSER-PROS) that is currently ongoing. The study included patients from 45 rheumatology university centers spread across Spain with substantial experience in the management of SLE. The Research Unit of the Spanish Society of Rheumatology was the coordinating center, providing expert methodological support at all stages of the project and carrying out study monitoring and inconsistency identification and resolution.

Written commitment was obtained from all investigators prior to participation. The study was approved by the Ethics Committee at Dr Negrín University Hospital, Gran Canaria, Spain, and then by the institutional research review boards at all participating centers. Patients signed their consent forms upon entry in RELESSER-PROS. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

### Study Design

RELESSER-TRANS is a cross-sectional, multicenter, nationwide study, and includes baseline cumulative data for every patient. A full description of the methodological issues has been published in detail elsewhere.<sup>14</sup> Using data from RELESSER-TRANS, we assessed the prevalence of, and risk factors for, CV events among SLE patients.

### Patients

Unselected consecutive adult patients with SLE, classified according to the American College of Rheumatology (ACR) 1997 criteria,<sup>15</sup> were enrolled. All patients had been attended upon and followed at Spanish rheumatology departments. Patients were widely and homogeneously distributed across the country to avoid selection bias. The first patient was enrolled in October 2011 and the last in August 2012.

### Data Collection

A specific protocol was designed to collect the study variables along with their operational definitions. The investigators were trained before beginning data collection from clinical reporting to avoiding information bias. A website for data entry was developed and implemented (RELESSER database website) to collect all information. After closing the databases, queries for missing or inconsistent data were sent to the investigators for additions and corrections. Ultimately, the percentage of missing data was <5% in 92% of the variables collected.

### Definitions of Variables

Data recorded included demographic, clinical, laboratory, and treatment information. Clinical variables included comorbidities (including the Charlson comorbidity index),<sup>16</sup> disease onset (time at which a patient met 4 ACR SLE criteria), disease duration (from diagnosis to the last visit or until death, if applicable), follow-up duration (from the first visit in the rheumatology center to the last visit or until death, if applicable), cumulative ACR criteria, Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity (SELENA-SLEDAI) descriptors<sup>17</sup> and the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 activity<sup>18</sup> descriptors, Sydney criteria for antiphospholipid syndrome,<sup>19</sup> hospitalizations (and causes), current or past drug treatments and reasons for interrupting them, and nonpharmacological treatments and death (and causes). SELENA-SLEDAI,<sup>17</sup> Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index (DI),<sup>20</sup> and Katz severity index<sup>21</sup> were all retrospectively measured at the last visit (or at death, if applicable).

Comorbidities by patient included, among others, smoking status, diabetes (previous diagnosis or  $\geq 2$  fasting serum glucose levels  $\geq 126$  mg/dL and/or antidiabetic drugs), dyslipidemia (total cholesterol  $\geq 240$  mg/dL and/or low-density lipoprotein  $> 130$  mg/dL and/or triglycerides  $\geq 160$  mg/dL and/or intake of lipid-lowering drugs), hypertension (systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg and/or a diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg on  $\geq 2$  occasions and/or intake of antihypertensive drugs), peripheral artery disease, ischemic heart disease, heart failure (clinic diagnosis and/or on chest radiography), thromboembolic disease, and/or a cerebral vascular accident.

By consensus of the RELESSER Scientific Committee of RELESSER, refractory disease was defined by at least 1 of the following: failure to respond to cyclophosphamide; failure of  $\geq 2$  immunosuppressive agents other than cyclophosphamide (ie, methotrexate, azathioprine, mycophenolatemofetil/mycophenolic acid, or leflunomide); need for rituximab administration; or splenectomy.

### Outcome Variable

A CV event (coronary and noncoronary) was defined as the presence of at least 1 of following: ischemic heart disease,

including myocardial infarction and/or angina pectoris based on clinical diagnosis and/or ischemic changes in the electrocardiogram and/or specific changes in cardiac enzymes and/or typical findings in a coronary angiography; cerebral vascular accident based on a unequivocal previous diagnosis or on the presence of clinical manifestations and/or supported by an imaging procedure (ie, computed tomography angiography or magnetic resonance angiography); and peripheral artery disease supported on a well-established prior diagnosis or by the presence of clinical manifestations confirmed by an imaging procedure. In patients with multiple events, we counted up to 3 events/patient for myocardial infarction and for established cerebrovascular events. For the remaining events, we counted only the first that occurred since the SLE diagnosis was made. Patients with CV events that occurred before a diagnosis of SLE were excluded from the analyses.

**Statistical Analysis**

Data are presented as means (standard deviation [SD]), medians (interquartile range), or totals with percentages. Baseline characteristics were compared between groups using the  $\chi^2$  test, the Student *t* test (Fisher exact test when necessary), or the Mann–Whitney *U* test.

Patient characteristics at onset of SLE, cumulative parameters (comorbidities, treatment with glucocorticoids, immunosuppressive drugs, and DI), and SLEDAI at last visit were taken into account as possible risk factors in a bivariate analysis. The Kruskal–Wallis test was used for comparing variables according to the location of the CV events (cerebrovascular, noncerebrovascular, or both).

Multiple logistic regression analysis with forward stepwise selection (Wald) was performed to study the association of possible risk factors with the presence of CV events that had occurred since SLE diagnosis. Factors included in the model were those that were statistically significant in the bivariate analysis. Multicollinearity of independent variables was checked using Pearson correlation coefficient. If the *r*-coefficient was >0.4, we entered the variables separately in the models, in order to see if any change either in associations with the dependent variable or in the explaining value of the model had occurred. Finally, age, sex, disease duration, hypertension, dyslipidemia, smoking, diabetes

mellitus, serositis, renal disorder, neurological disorder, valvular dysfunction, Raynaud phenomenon, anti-double-stranded (dsDNA), low complement, antiphospholipid antibody positive, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antimalarials, glucocorticoids, methotrexate, and azathioprine were entered in the logistic regression models to identify those factors predictive of CV events.

Two-tailed tests and a 5% significance level were used in all analyses. The analysis was performed with the statistical package SPSS 22.0 for MAC OS X (IBM Corp, Armonk, NY).

**RESULTS**

Of the 3658 eligible SLE patients enrolled in RELESSERTRANS, 3649 (99.7%) had sufficient CV event information available. As it is shown in Table 1, most of the patients with CV events since their SLE diagnosis were White women in middle age with long-standing disease. When the percentage by decades was analyzed, we found that the frequency of immigrants from Hispanic America with CVD increased from 1996 to present day compared with the decades 1975 to 1985 and 1986 to 1995 (*P* < 0.001).

**CV Events**

Three hundred seventy-four (10.9%) patients suffered 448 CV events during their lifetime. Of these, 73 patients had CV events prior to SLE diagnosis, 32 patients had missing data at the date of the event, and 269 patients (7.4% [95% confidence interval, CI, 6.6–8.3]) suffered 318 CV events after SLE diagnosis.

The average (SD) age at the first CV event since SLE diagnosis was 48.6 (17.1) years and the event occurred after a median disease duration of 10.4 years following diagnosis of SLE.

As Table 2 shows, strokes were the most frequent CV events after SLE diagnosis (5.7% [95% CI, 5.0–6.5]), followed by ischemic heart disease (3.8% [95% CI, 3.2–4.4]). One-and-a-half percent (5/318) of all events were fatal.

**Factors Related to CV Events Since Diagnosis of SLE**

Table 3 shows the characteristics of 269 SLE patients who had CV events compared with all other patients.

**TABLE 1.** Demographic Characteristics of 269 Patients With Cardiovascular Events That Occurred After Diagnosis of SLE

Variables	Patients With Cardiovascular Events Since SLE Diagnosis (N = 269)
Sex: male, n (%)	37 (13.8)
Ethnicity	
Caucasian (European ancestry), n (%)	256 (97.3)
Amerindian Caucasians, n (%)	5 (1.9)
Black Africans, n (%)	0
Asians, n (%)	2 (0.8)
Other ancestry, n (%)	0
Age at protocol, median (IQR), y	54.9 (43.2–66.1)
Age at disease onset, median (IQR), y	34.6 (23.6–46.7)
Age at disease diagnosis, median (IQR), y	37.3 (25.3–49.3)
Age at first cardiovascular event (after SLE diagnosis), mean (SD), y	48.6 (17.1)
Disease duration (from last visit to onset SLE), median (IQR), mo	212.0 (120.8–289.0)

IQR = interquartile range, SD = standard deviation, SLE = systemic lupus erythematosus.

**TABLE 2.** Frequencies of Clinical Cardiovascular Events in RELESSER-TRANS Patients That Occurred After Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis

Variables	Patients, N (%)	No. of Events
Ischemic heart disease	137 (3.8)	—
Angina or bypass	69 (1.9)	69
Myocardial infarction	71 (1.9)	78
1 event	65 (1.8)	65
2 events	5 (0.1)	10
3 events	1 (0.0)	3
Cerebral vascular accident	208 (5.7)	213
1 event	155 (4.2)	155
2 events	20 (0.5)	40
3 events	6 (0.2)	18
Peripheral artery disease	79 (2.2)	—
Vascular death	53 (1.5)	—
Cardiovascular death	29 (0.8)	—
Cerebrovascular death	15 (0.4)	—
Thromboembolic	3 (0.1)	—
Other	6 (0.2)	—

### Demographic Factors

CV events were associated with male sex, older age at the last visit or at death, and longer disease duration in the univariate analysis (Table 3). The relatively high frequency of CV events noted in Caucasians was because of differences in age, follow-up time, and sex ratio.

The SLE patients who suffered only strokes were younger (46.2 [36.0, 60.7] vs 60.5 [52.0, 73.8] vs 59.5 [47.6, 63.3] years) and diagnosed earlier (30.3 [21.2, 43.4] vs 43.7 [31.5, 58.8] vs 41.0 [24.9, 51.0] years) than those who suffered either non-cerebrovascular events or vascular events in both areas ( $P < 0.001$ , for both comparisons).

### Traditional CV Risk Factors

In the univariate analysis, an association was observed between CV events and any history of smoking, diabetes, hypertension, dyslipidemia, and postmenopausal status (Table 3).

### SLE-Related Risk Factors

CV events were associated with certain SLE-related factors or their comorbidities. The relative frequency of CV events was higher in SLE patients with high SDI, Charlson index, and Katz index at the last evaluation. Similarly, SLE patients with either neuropsychiatric, renal, or serositis involvement, valvulopathy (defined by both BILAG and SLICC/ACR DI criteria), Raynaud phenomenon, and those with antiphospholipid syndrome had a higher frequency of CV event (Table 3). The presence of either anti-dsDNA, antiphospholipid antibodies (ie, lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies and/or anti-B2-glycoprotein antibodies according to the revised Sidney laboratory criteria) or low serum complement was associated with CV events as well.

By contrast, SELENA-SLEDAI index at the last visit, a history of mucocutaneous manifestations (ie, malar rash, discoid rash, photosensitivity, or oral ulcers), arthritis, hematologic manifestations, or sicca syndrome were not associated with CV

events. The presence of either the positivity of anti-Sm, anti-Ro, anti-La, or anti-RNP antibodies was not associated with the occurrence of CV events.

The SLE patients who suffered only strokes had lower relative frequency of smoking (37.7% vs 52.7% vs 76.2%;  $P = 0.047$ ), dyslipidemia (52.7% vs 66.7% vs 71.4%;  $P = 0.002$ ), and diabetes mellitus (6.2% vs 24.3% vs 27.3%;  $P < 0.001$ ) than those who had either noncerebrovascular events or vascular events in both the areas. The presence of valvular dysfunction was not associated with stroke.

### Treatment-Related Risk Factors

The univariate analysis showed that the frequency of CV events was higher in patients treated with any dose of glucocorticoid in the past or at the last visit, a high dose of glucocorticoids at the last visit, immunosuppressives (at any time or at some stage/point), statins, antiplatelets, or oral anticoagulant drugs. The patients who were refractory to standard therapy were also at higher risk of CV events. However, treatment with antimalarial drugs or NSAIDs was associated with a lower frequency of CV events.

### Multivariable Analyses

Table 4 shows the variables that were included in the multivariate models to determine which were independently associated with CV events since SLE diagnosis. As shown, there was a strong association between CV events and age, high blood pressure, smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus, serositis, low complement, neuropsychiatric lupus, valvular dysfunction (SLICC/ACR DI definition), antiphospholipid antibodies, and azathioprine.

After adjusting the multivariate models, both antimalarial drugs and NSAIDs were not associated with lower frequencies of CV events. There was no association with sex, lupus nephritis, anti-dsDNA antibodies, glucocorticoids, or methotrexate.

## DISCUSSION

We have studied the prevalence of CV events in a large nationwide cohort of patients with SLE from Spain. This cohort was mainly composed of patients of European ancestry. Although the proportion of Amerindian patients from Hispanic America has increased over the past 15 years, its possible influence in the cohort is still limited in comparison with the multiethnic cohorts.<sup>13,22,23</sup>

The overall prevalence of CV events in our cohort was 7.4% since SLE diagnosis. This frequency was similar to the LUMINA cohorts (7%)<sup>13</sup> despite the fact that our patients were older and were followed-up for much longer periods. On the other hand, compared with other European<sup>4,24</sup> and American<sup>6,7,23,25</sup> cohorts, the frequencies of which ranged from 9.8% to 19.0%, the prevalence in our cohort was much lower. Although retrospective studies might underestimate the frequency of events, some of these differences are likely due to varying definitions of CV events and observation times, our prevalence nonetheless remained relatively low. This low frequency of CV events occurred even though our patients presented a high frequency of traditional risk factors, particularly diabetes mellitus and smoking. This phenomenon has previously been observed in a non-SLE Spanish general population.<sup>26</sup> The “Spanish paradox” is a phenomenon observed also in some other Mediterranean countries by which the CV morbidity and mortality levels are dissociated from their CV risk factors.<sup>26</sup> Like other groups, we have observed a higher

**TABLE 3.** Cardiovascular Events in RELESSER-TRANS Patients That Occurred Since SLE Diagnosis as a Function of Demographic, Clinical, and Treatment Characteristics

Variables	Cardiovascular Events		All SLE Patients (N = 3649)	P Value
	Yes* (N = 269)	No (N = 3380)		
<b>Demographic features</b>				
Sex: male, n (%)	37 (13.8)	316 (9.4)	353 (9.7)	0.018
Ethnicity:				0.031
Caucasian (European ancestry), n (%)	256 (97.3)	3044 (92.8)	3300 (90.4)	
Amerindian Caucasians, n (%)	5 (1.9)	180 (5.5)	185 (5.1)	
Black Africans, n (%)	0	8 (0.2)	8 (0.2)	
Asians, n (%)	2 (0.8)	19 (0.9)	21 (0.6)	
Other ancestry, n (%)	0	29 (0.9)	29 (0.8)	
Age at protocol, median (IQR), y	54.9 (43.2–66.1)	44.4 (35.7–56.5)	45.0 (35.7–56.5)	<0.001
Age at disease onset, median (IQR), y	34.6 (23.6–46.7)	30.4 (22.3–41.1)	30.5 (22.4–41.6)	0.002
Age at disease diagnosis, median (IQR), y	37.3 (25.3–49.3)	32.6 (24.1–43.1)	32.8 (24.1–43.67)	0.001
Age at first cardiovascular event, mean (SD), y	48.6 (17.1)	45.2 (15.4)	47.9 (16.8)	0.125
Disease duration (last visit to onset SLE), median (IQR), mo	212.0 (120.8–289.0)	144.3 (80.5–228.6)	148.9 (82.8–234.2)	<0.001
<b>Comorbidities and traditional risk factors, n (%)</b>				
Hypertension, n (%)	151 (56.6)	910 (27.1)	1061 (29.1)	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	159 (60.2)	941 (29.0)	1100 (30.1)	<0.001
Smoking: ever, n (%)	121/255 (47.5)	1229/3033 (40.5)	1350/3280 (37.0)	0.032
Smoking status				0.053
Current smoker, n (%)	44 (17.3)	506 (16.7)	550 (15.1)	
Former smoker, n (%)	77 (30.2)	723 (23.8)	800 (21.9)	
Never smoker, n (%)	134 (52.5)	1804 (59.5)	1938 (53.1)	
Diabetes mellitus, n (%)	42 (15.8)	137 (4.1)	179 (4.9)	<0.001
Postmenopausal status, n (%)	120/199 (60.3)	966/2753 (35.1)	1086/2952 (29.8)	<0.001
Family history of CVD, n (%)	34 (17.1)	397 (16.0)	431 (11.8)	0.683
Heart failure, n (%)	56 (21.3)	96 (2.9)	152 (4.2)	<0.001
Cardiomyopathy, n (%)	8 (3.0)	17 (0.5)	25 (0.7)	<0.001
Rhythm disorders, n (%)	32 (12.2)	118 (3.5)	150 (4.1)	<0.001
Pulmonary embolism, n (%)	15 (5.6)	107 (3.2)	122 (3.3)	0.034
Charlson index, median (IQR)	4.0 (3.0–6.0)	1.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–3.0)	<0.001
<b>SLE clinical features</b>				
SELENA-SLEDAI at protocol, median (IQR)	2.0 (0.0–4.0)	2.0 (0.0–4.0)	2.0 (0.0–4.0)	0.610
SLICC/ACR-DI, median (IQR)	3.0 (2.0–5.0)	0.0 (0.0–1.0)	1.0 (0.0–2.0)	<0.001
Katz severity index, median (IQR)	3.0 (2.0–5.0)	2.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–3.0)	<0.001
Malar rash, ever, n (%)	144 (54.3)	1842 (55.2)	1986 (54.4)	0.783
Discoid rash, ever, n (%)	55 (20.9)	691 (20.9)	746 (20.4)	0.998
Photosensitivity, ever, n (%)	152 (57.6)	2005 (61.1)	2157 (59.1)	0.253
Oral ulcers, ever, n (%)	115 (43.7)	1521 (46.4)	1636 (44.8)	0.408
Arthritis, ever, n (%)	210 (78.7)	2599 (78.0)	2809 (77.0)	0.812
Deforming or erosive arthritis <sup>†</sup> , n (%)	40 (15.1)	322 (9.7)	362 (9.9)	0.005
Serositis, ever, n (%)	97 (36.2)	724 (21.9)	821 (22.5)	<0.001
Renal disorder, ever, n (%)	119 (45.2)	1067 (32.8)	1186 (32.5)	<0.001
Neurological disorder, ever, n (%)	53 (20.0)	252 (7.6)	305 (8.4)	<0.001
Valvular dysfunction (BILAG), n (%)	36 (14.1)	86 (2.7)	122 (3.3)	<0.001
Valvular disease <sup>†</sup> , n (%)	57 (21.5)	162 (4.9)	219 (6.0)	<0.001
Raynaud phenomenon, ever, n (%)	109 (42.6)	1087 (33.3)	1196 (32.8)	0.003
Hematological disorder, ever, n (%)	220 (81.8)	2719 (80.8)	2939 (80.5)	0.678
Antiphospholipid syndrome, n (%)	97 (36.6)	405 (12.1)	502 (13.8)	<0.001
Anti-dsDNA, n (%)	208 (78.8)	2406 (73.0)	2614 (71.6)	0.042
Low complement, n (%)	216 (83.7)	2567 (77.4)	2783 (76.3)	0.019
Anti-Sm positive, n (%)	56 (21.8)	676 (21.1)	732 (20.1)	0.798
Anti-Ro positive, n (%)	89 (34.4)	1306 (39.8)	1395 (38.2)	0.082
Anti-La positive, n (%)	42 (16.1)	643 (19.6)	685 (18.8)	0.162
Anti-RNP positive, n (%)	67 (25.8)	815 (25.0)	882 (24.2)	0.787
Antiphospholipid antibody positive, whatever, n (%)	137 (53.7)	1232 (39.0)	1369 (37.5)	<0.001
<b>Treatments</b>				
Antiplatelet drugs: ever, n (%)	151 (64.5)	940 (34.8)	1091 (29.9)	<0.001

Variables	Cardiovascular Events		All SLE Patients (N = 3649)	P Value
	Yes* (N = 269)	No (N = 3380)		
Dicoumarin drugs: ever, n (%)	113 (43.5)	381 (12.0)	494 (13.5)	<0.001
Statin drugs: ever, n (%)	149 (58.7)	694 (22.7)	843 (23.1)	<0.001
NSAIDs: ever, n (%)	176 (67.4)	2284 (72.7)	2460 (67.4)	0.067
Antimalarial drugs: ever, n (%)	195 (75.6)	2683 (83.9)	2878 (78.9)	0.001
Glucocorticoids: ever, n (%)	252 (95.5)	2840 (88.4)	3092 (84.7)	<0.001
High dose of glucocorticoids (>30 mg/d): ever, n (%)	108 (44.4%)	686 (25.7)	794 (21.8)	<0.001
Methotrexate: ever, n (%)	46 (17.6)	530 (16.6)	576 (15.8)	0.669
Azathioprine: ever, n (%)	124 (47.7)	1016 (31.9)	1139 (31.2)	<0.001
Mycophenolate mofetil/mycophenolic acid: ever, n (%)	58 (22.2)	464 (14.6)	522 (14.3)	0.001
Cyclophosphamide: ever, n (%)	86 (33.2)	690 (21.6)	775 (21.2)	<0.001
Rituximab, n (%)	26 (9.9)	200 (6.3)	226 (6.2)	0.022
Refractory SLE, n (%)	98 (36.4)	799 (23.6)	897 (24.6)	<0.001

BILAG = British Isles Lupus Assessment Group, CVD = cardiovascular disease, IQR = interquartile range, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SD = standard deviation, SELENA-SLEDAI = Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLE = systemic lupus erythematosus, SLICC/ACR-DI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index, SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

\* From the last visit to diagnosis of SLE.  
 † SLICC/ACR damage index definition.

frequency of cerebrovascular events compared with coronary or peripheral artery diseases.<sup>9,13,23,27</sup>

Although men had a higher CV risk than the women in the univariate analysis, this association was not confirmed in the multivariate models. This is due to the fact that CV risk factors promote atherosclerosis in both the sexes. Moreover, as has been mentioned earlier, our patients presented a high frequency of both diabetes mellitus and smoking, 2 CV risk factors that have a greater impact on women than men.<sup>28,29</sup>

**TABLE 4.** Predictor of Cardiovascular Events That Occurred Since Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis in RELESSER Patients By Multiple Logistic Regression Analysis

Independent Variable*	OR	95% CI	P Value
Age at protocol, y	1.03	1.02–1.04	<0.001
Hypertension	1.71	1.20–2.44	0.003
Smoking: ever	1.48	1.06–2.07	0.020
Diabetes mellitus	2.22	1.32–3.74	0.003
Dyslipidemia	2.18	1.54–3.09	<0.001
Serositis: ever	1.54	1.09–2.18	0.015
Neuropsychiatric lupus: ever	2.42	1.56–3.75	<0.001
Valvular dysfunction (BILAG definition)	2.44	1.34–4.26	0.002
Low complement	1.81	1.12–2.93	0.016
Antiphospholipid antibody positive†, whatever	1.57	1.13–2.17	0.007
Azathioprine: ever	1.47	1.04–2.07	0.028

R<sup>2</sup> Nagelkerke = 0.201. BILAG = British Isles Lupus Assessment Group, CI = confidence interval, OR = odds ratio.

\* Factors included in the model were age, sex, disease duration, hypertension, dyslipidemia, smoking, diabetes mellitus, serositis, renal disorder, neurological disorder, valvular dysfunction, Raynaud phenomenon, anti-dsDNA, low complement, antiphospholipid antibody positive, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antimalarials, glucocorticoids, methotrexate, and azathioprine.

† According to the revised Sidney laboratory criteria.

Age contributes significantly to the development of atherosclerosis both in SLE patients and in the general population. Consistent with the previous reports,<sup>4,9,11,13,23,27</sup> we found that the age was associated with CVD in the multivariate analysis. In fact, age increased the risk of CV events by 3% for each yearly increase in age. This figure might be somewhat higher than that observed in the general population (those between 40 and 50 years).<sup>30</sup> Furthermore, the majority of our patients were about 49 years old when they suffered their first CV event, whereas in the non-SLE Spanish population this occurred at age  $\geq 60$ .<sup>31</sup>

Diabetes, hypertension, smoking, and dyslipidemia were all independently associated with CV events in this study. Dyslipidemia (treated or not treated) has been associated with up to a 2-fold increased risk of CV events in SLE patients.<sup>7,32–34</sup> Although these factors are strongly predictive of CVD in the general population, the results are less uniform in SLE patients. In fact, this is the first study to demonstrate that diabetes mellitus is associated with CV events in SLE. Unlike our own, none of the studies identified in a recent systematic review found that diabetes or its treatment was an independent risk factor for CVD among SLE patients.<sup>3</sup>

On the contrary, smoking increases the risk for developing SLE<sup>35</sup> and has been associated with a risk of CV events in SLE patients in some studies.<sup>13,23,36–39</sup> Other groups, however, have not confirmed this association.<sup>4,9,24,32</sup> As our study is cross-sectional in nature, it cannot prove causality, only association. Thus, we decided to group smoking exposure as a single item (ie, past and active smoker) in the multivariate analyses. Frequently, patients with a high CV risk profile are more likely to quit smoking on their own initiative or when encouraged by their doctors or family. This is particularly true after a CV event has occurred. In fact, we have observed that the proportion of former smokers was significantly higher among those patients who suffered a CV event after SLE diagnosis. All these reasons suggest that in this kind of study, smokers have an otherwise better risk profile than nonsmokers, for example, they tend to be significantly younger and have a lower incidence of diabetes, hypertension, previous infarction, and severe coronary disease than nonsmokers.<sup>40</sup> Similarly, other groups have reported an

association between hypertension and CV events,<sup>32–34,41,42</sup> particularly with strokes in SLE patients.<sup>33</sup>

Several characteristics related to SLE or treatments of it have been identified in our study that might partly explain the high risk of CV events in this patient population. These factors include serositis, low complement, neuropsychiatric lupus, valvular dysfunction (SLICC/ACR DI definition), antiphospholipid antibodies, and azathioprine but not SLENA-SLEDAI index at the last visit. Our results confirm those obtained by most, but not all, other groups.<sup>7,33,34</sup> Although a relationship appears to exist between lupus activity and a higher frequency of CVD,<sup>43</sup> we think that an isolated measurement of SLENA-SLEDAI is not enough to identify patients at risk. Thus, our patients present a higher frequency of clinical and laboratory manifestations related to disease activity, such as serositis, low complement, and neuropsychiatric lupus. In fact, neuropsychiatric lupus has been identified in a few studies as a strong predictor of CV events.<sup>23,37</sup> In this sense, Urowitz et al<sup>37</sup> suggested that neurolupus might increase the risk of CV events, both coronary and noncoronary, almost 4-fold.

On the contrary, valvulopathy in SLE can be caused by activity or damage and is a known source of cerebral emboli causing transient ischemic attacks and strokes. In our study, both definitions of valvulopathy (activity and damage) were identified as risk factors for CV events in general. However, valvulopathy was not associated with strokes alone in our SLE patients.

Interestingly, our SLE patients who were positive for antiphospholipid antibodies had a 57% greater risk of suffering a CV event. As antiphospholipid syndrome is characterized by recurrent arterial thrombosis, including ictus and myocardial infarction, it is possible that not all of the vascular events recorded in our study have an atherosclerotic origin. However, it is often impossible to accurately attribute the etiology of such events. Furthermore, these antibodies appear to be positively associated with a history of smoking in patients with a CV event history, particularly in former smokers.<sup>44</sup> Indeed, this might represent a second-hit triggering of CV events in patients with preexisting atherosclerosis.<sup>13,38,39,43</sup> Finally, antiphospholipid antibodies might play a role in the development of atherosclerosis via several mechanisms, such as the proinflammatory activity they directly or indirectly exert on endothelial cells,<sup>45</sup> or by enhancing the lipid peroxidation of lipoproteins<sup>46</sup> or reducing paraoxonase activity.<sup>47</sup>

Although there is good evidence that hydroxychloroquine prevents lupus flares and increases long-term survival in patients with SLE, it is less clear that it reduces the risk of CV events.<sup>48</sup> Our univariate analysis suggests that it has a lowering effect on the risk of CV events risk, although this was not the case in the multivariate analysis.

Glucocorticoids have a complex effect on CV risk because of their ability to reduce inflammatory activity. However, they remain associated with hypertension, hyperglycemia, and central obesity.<sup>49</sup> In our multivariate analysis, glucocorticoid use had no association with CVD. Only a few authors have demonstrated an association between glucocorticoids and CV events in SLE patients,<sup>32,34</sup> probably owing to differences in the definitions of variables (eg, time of use, cumulative doses, and others).<sup>7,50</sup> By contrast, azathioprine increased the risk of vascular events in 47% of our patients. Azathioprine correlated with more severe SLE and several studies have confirmed this association.<sup>41,51</sup>

Our study also has, however, several limitations, the main one being its retrospective design. This could affect SLICC/ACR DI calculations and lead to an underestimation of the frequency of valvular dysfunction or rhythm disorder.

Nevertheless, good agreements exist between prospective and retrospective evaluation SLICC/ACR DI scores<sup>52</sup> and SLEDAI.<sup>53</sup> However, this limitation may be overcome in the RELESSER-PROS study that is now ongoing. Another important limitation concerns the etiologic attribution of events. CV events in SLE, particularly heart failure and rhythm disorders, can be the result of several causes, such as lupus activity, fluid overload, anemia, and others. Therefore, to reduce this limitation, none of these variables were counted as CV events. Nevertheless, in daily clinical practice, it is often not possible to establish the exact etiology of some CV event because of the concurrence of  $\geq 1$  pathogenic mechanisms in the same patient. A further limitation of our study was that we did not include important traditional risk factors, such as obesity and sedentary lifestyle. Furthermore, we did not consider 2 subgroups of diabetes (ie, types 1 and 2 diabetes), which in the context of SLE could be totally different. Although the prevalence of type 1 diabetes in SLE is unknown, it should be quite low,<sup>54</sup> and thus its influence minimal. Finally, the strengths of the present study include the large sample size, the generalized use of validated indexes, and the mandatory clinical training of the coinvestigator.

## CONCLUSION

To conclude, we have confirmed that SLE patients suffer a high prevalence of premature CVD. As with the Spanish general population, this prevalence was lower than that detected in SLE patients from either Northern Europe or Canada, despite the fact that our patients had higher prevalence of both diabetes and smoking. Our study not only emphasizes the importance of recognizing the CV risk factors in these patients, but also shows—for the first time—an association between diabetes and CV events in SLE patients. However, the latter finding needs to be verified via specifically designed studies. The main SLE manifestations associated with CV events were serositis, neuropsychiatric lupus, valvular dysfunction, low complement, positive antiphospholipid antibodies, and azathioprine.

## ACKNOWLEDGMENTS

*The authors are grateful to GSK, Roche, Novartis, and UCB for sponsorship of the registry, as well as all employees of the Spanish Rheumatology Society Research Unit for their commitment and professionalism.*

## REFERENCES

1. Cervera R, Khamashta M, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:299–308.
2. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, et al. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus*. 2013;22:810–818.
3. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:77–95.
4. Koenig KF, Ribi C, Radosavac M, et al. Prevalence of vascular disease in systemic lupus erythematosus compared with type-1 diabetes mellitus: a cross-sectional study of two cohorts. *Lupus*. 2015;24:58–65.
5. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, et al. Longitudinal evolution of risk of coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2012;39:968–973.

6. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2331–2337.
7. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:408–415.
8. Mok CC, Ho LY, To CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:362–368.
9. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 2012;176:708–719.
10. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE: mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:214–223.
11. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:881–887.
12. Pons-Estel GJ, Gonzalez LA, Zhang J, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:817–822.
13. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3947–3957.
14. Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Calvo-Alen J, et al. National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin.* 2014;10:17–24.
15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–383.
17. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550–2558.
18. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:902–906.
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.
20. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363–369.
21. Katz JD, Senecal JL, Rivest C, et al. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1993;2:119–123.
22. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:1–17.
23. Bertoli AM, Vila LM, Alarcon GS, et al. Factors associated with arterial vascular events in PROFILE: a Multiethnic Lupus Cohort. *Lupus.* 2009;18:958–965.
24. Becker-Merok A, Nossent J. Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18:508–515.
25. Petri M, Spence D, Bone LR, et al. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore).* 1992;71:291–302.
26. Soriguer F, Garcia-Escobar E, Morcillo S, et al. Mediterranean diet and the Spanish paradox. A hypothesis. *Med Hypotheses.* 2013;80:150–155.
27. Chang ER, Pineau CA, Bernatsky S, et al. Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33:1780–1784.
28. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *J Am Med Assoc.* 2004;292:2495–2499.
29. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ.* 1998;316:1043–1047.
30. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1736–1743.
31. Marrugat J, Sala J, Masia R, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *J Am Med Assoc.* 1998;280:1405–1409.
32. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93:513–519.
33. Mikdashi J, Handwerker B, Langenberg P, et al. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 2007;38:281–285.
34. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Importance of cumulative exposure to elevated cholesterol and blood pressure in development of atherosclerotic coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a prospective proof-of-concept cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R156.
35. Takvorian SU, Merola JF, Costenbader KH. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23:537–544.
36. Manger K, Kusus M, Forster C, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:846–850.
37. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol.* 2007;34:70–75.
38. Gustafsson J, Gunnarsson I, Borjesson O, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R186.
39. Gustafsson J, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R46.
40. Ruiz-Bailen M, de Hoyos EA, Reina-Toral A, et al. Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register. *Chest.* 2004;125:831–840.
41. Haque S, Gordon C, Isenberg D, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol.* 2010;37:322–329.

42. Bessant R, Duncan R, Ambler G, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006;55:892–899.
43. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, et al. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus.* 2012;21:452–459.
44. Gustafsson JT, Gunnarsson I, Kallberg H, et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1537–1543.
45. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005;112:3337–3347.
46. Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, et al. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus.* 2006;15:80–86.
47. Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2686–2694.
48. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20–28.
49. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2008;59:169–175.
50. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1071–1077.
51. Burgos PI, Vila LM, Reveille JD, et al. Peripheral vascular damage in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a large multi-ethnic U.S. cohort (LXIX). *Lupus.* 2009;18:1303–1308.
52. Bernatsky S, Clarke A, Abrahamowicz M, et al. A comparison of prospective and retrospective evaluations of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005;32:820–823.
53. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus.* 1999;8:638–644.
54. Kota SK, Meher LK, Jammula S, et al. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2012;6:70–76.