

Universidad Nacional de Asunción  
Facultad de Ciencias Médicas



“CITOQUINAS PRO INFLAMATORIAS Y OTROS MARCADORES SERICOS EN  
EL SINDROME METABOLICO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO  
SISTEMICO”

Tesis Presentada Para Optar al Título de Magister en Enfermedades Sistémicas y  
Autoinmunes

Alumna: Dra. Karin Baumann Escobar

Tutora: Dra. Ma. Isabel Acosta Colman

San Lorenzo, Paraguay

Noviembre 2019



## Dedicatoria

A Dios por darme la posibilidad de seguir esta carrera, por poner en mi camino a personas maravillosas que se constituyen en mis guías.

A mi esposo José, quien desde el día uno y con un bebé de un mes me apoyó e impulsó a seguir estudiando.

A mis hijos Francisco y Andrea (por nacer), motores de cada nuevo emprendimiento, fuentes inagotables de amor y alegría.

A mis Padres, quienes siguen haciendo suyos mis sueños, ayudándome y sosteniéndome cada día, para seguir formándome.

A mis Hermanos, quienes con su aliento y apoyo, hacen que las dificultades se conviertan en desafíos por superar.

.

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional de Asunción y especialmente a la Facultad de Ciencias Médicas por brindarnos la posibilidad de seguir formándonos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) por hacer posible el desarrollo de la Maestría en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas en nuestro país.

Al Director de la Maestría el Dr Richard Cervera, por su gran calidad humana y profesional.

Al Comité Académico por sus exigencias, su excelencia, su tiempo y dedicación en nuestra formación e incluso más allá de lo puramente académico.

A mi tutora, por su ejemplo y tenacidad, por su tiempo, paciencia y directrices en la elaboración de la Tesis.

A los pacientes que colaboraron, brindando su tiempo y sus datos, quienes día a día me siguen enseñando y son el motivo y el fin último de una formación continua.

“CITOQUINAS PRO INFLAMATORIAS Y OTROS MARCADORES SERICOS EN  
EL SINDROME METABOLICO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO  
SISTEMICO”

Autora: Dra Karin Baumann

Tutora: Dra Ma. Isabel Acosta Colman

Octubre 2019

## **Resumen**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una Enfermedad Autoinmune que cursa con periodos de exacerbación y remisión condicionando un estado proinflamatorio crónico. La prevalencia del Síndrome Metabólico es variable según las diferentes áreas geográficas y por lo general alta en estos pacientes.

El Objetivo del estudio fue identificar la frecuencia del Síndrome Metabólico y su correlación con las concentraciones séricas de citosinas proinflamatorias y otros marcadores séricos, así como con las alteraciones ecocardiográficas y en las ecografías carotideas de pacientes con LES que acuden al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción.

El estudio fue prospectivo, observacional de corte transversal y analítico, el muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron 50 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico de LES. Se aplicó una encuesta con variables clínicas, sociodemográficas y de tratamiento, se realizaron analítica laboratorial, se evaluaron citocinas proinflamatorias, reactantes de fase aguda y

marcadores del metabolismo. La evaluación cardiovascular incluyó una ecocardiografía y una ecografía carotídea en la que se midió el Grosor Intima Media Carotídea (GIM) y se evaluó la presencia de alteraciones Ecocardiográficas.

La población en estudio presentó una media de edad de  $31,06 \pm 11,9$  años, siendo la mayoría de sexo femenino (84%), sedentaria (78%) con una alta carga personal y familiar de factores de riesgo CV. Las características clínicas y demográficas no difieren de otros estudios publicados de otras cohortes latinoamericanas. El 40 % de la población cumplió con los criterios de ALAD para Síndrome Metabólico. Se constató circunferencia abdominal aumentada (50%), dislipidemia (66%), hipertensión arterial (16%) y diabetes y prediabetes (24%). La asociación entre el Síndrome Metabólico y la elevación de la VSG ( $p:0,012$ ) resultó significativa. La relación entre la elevación de la Circunferencia Abdominal y las concentraciones del Activador Tisular del Plasminógeno ( $p:0,00049$ ) y la Circunferencia Abdominal y las concentraciones de la E-Selectina ( $p: 0,047$ ), también resultaron significativas. No se constató otras asociaciones estadísticamente significativas con otras moléculas en estudio (TNF alfa, Homocisteína, TGF  $\beta$ , Fibrinógeno, Aponectina, V CAM ) y el Síndrome Metabólico. Se encontró además una asociación estadísticamente significativa entre la Circunferencia abdominal y las concentraciones de la Insulina basal ( $p:0,004$ ) y HOMA IR ( $p: 0,002$ )

Las alteraciones Ecocardiográficas (disfunción e hipertrofia del Ventrículo Izquierdo) y engrosamiento de la GIM estuvieron presentes en pacientes con LES y Síndrome Metabólico aunque de una forma no significativa.

## Índice

<b>Capítulo 1 Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 2 Objetivos .....</b>	<b>3</b>
<b>Capítulo 3 Marco Teórico.....</b>	<b>4</b>
<b>Generalidades del Lupus Eritematoso Sistémico.....</b>	<b>4</b>
<b>Criterios de Clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico.....</b>	<b>5</b>
<b>Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico.....</b>	<b>5</b>
<b>    Vasculitis.....</b>	<b>7</b>
<b>    Articulares.....</b>	<b>8</b>
<b>    Afectación Pulmonar.....</b>	<b>9</b>
<b>    Afectación Cardiovascular.....</b>	<b>10</b>
<b>    Afectación Hematológica.....</b>	<b>11</b>

<b>Afectación Cutánea.....</b>	<b>12</b>
<b>Afectación Renal.....</b>	<b>13</b>
<b>Afectación Ocular.....</b>	<b>14</b>
<b>Afectación Neurológica.....</b>	<b>16</b>
<b>Síndrome Antifosfolipídico.....</b>	<b>17</b>
<b>Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico.....</b>	<b>17</b>
<b>SLEDAI.....</b>	<b>18</b>
<b>BILAG.....</b>	<b>19</b>
<b>Síndrome Metabólico y Lupus Eritematoso Sistémico.....</b>	<b>19</b>
<b>Componentes del Síndrome Metabólico.....</b>	<b>21</b>
<b>Factores asociados al desarrollo del Síndrome Metabólico.....</b>	<b>22</b>

<b>Síndrome Metabólico y Enfermedades Inflamatorias Crónicas.....</b>	<b>23</b>
<b>Hábitos y su influencia con el aumento del Riesgo Cardiovascular en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.....</b>	<b>23</b>
<b>Tabaco.....</b>	<b>23</b>
<b>Alcohol.....</b>	<b>23</b>
<b>Actividad Física.....</b>	<b>24</b>
<b>Alimentación.....</b>	<b>24</b>
<b>Citocinas Proinflamatorias. Síndrome Metabólico. LES.....</b>	<b>24</b>
<b>TNF <math>\alpha</math>.....</b>	<b>25</b>
<b>Homocisteína.....</b>	<b>26</b>
<b>E- Selectina.....</b>	<b>26</b>

TGF $\beta$ .....	26
I CAM y VCAM.....	27
Endotelina.....	28
<b>Ecocardiografía y Síndrome Metabólico.....</b>	<b>28</b>
<b>Ecodoppler carotideo y Síndrome Metabólico.....</b>	<b>29</b>
<b>Capítulo 4 Materiales y Métodos .....</b>	<b>30</b>
<b>Diseño.....</b>	<b>30</b>
.	
<b>Muestreo.....</b>	<b>30</b>
.	
<b>Sujetos.....</b>	<b>30</b>
....	
	<b>30</b>

<b>Marco Temporal.....</b>	<b>xi</b>
<b>Criterios de Inclusión.....</b>	<b>30</b>
<b>Criterios de Exclusión.....</b>	<b>30</b>
<b>Reclutamiento de Datos.....</b>	<b>31</b>
<b>Medidas e Instrumentos de Trabajo.....</b>	<b>32</b>
<b>Medidas Antropométricas.....</b>	<b>32</b>
<b>Medidas Laboratoriales.....</b>	<b>35</b>
<b>Medidas y otras consideraciones evaluadas por imágenes.....</b>	<b>36</b>
<b>Cuestionario clínico y sociodemográfico.....</b>	<b>37</b>
<b>Generales.....</b>	<b>37</b>
<b>Clínicas.....</b>	<b>38</b>
	<b>38</b>

Tamaño de la muestra.....	xii
Análisis y Gestión de Datos.....	38
Capítulo 5 Resultados.....	40
Características generales de la población incluida en el estudio.....	40
Síndrome Metabólico en los pacientes incluidos en el estudio.....	43
Estudio de asociación de Síndrome Metabólico y la Actividad de la Enfermedad.....	45
Estudio de Asociación entre Síndrome Metabólico y citocinas proinflamatorias y otros parámetros de inflamación en los pacientes incluidos en el estudio.....	45
Síndrome Metabólico y Grosor Intima Media Carotidea y parámetros Ecocardiográficos en pacientes incluidos en el estudio.....	52
Capítulo 6 Discusión.....	55
Capítulo 7 Conclusión.....	61

**Capítulo 8 Bibliografía ..... 63**

**Anexos..... 69**

## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Criterios de Clasificación del LES según ACR/EULAR 2018.....	<b>6</b>
<b>Tabla 2.</b> Manifestaciones cutáneas del LES.....	<b>13</b>
<b>Tabla 3.</b> Clasificación de la Nefritis Lúpica.....	<b>14</b>
<b>Tabla 4.</b> Cuadro comparativo de criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico utilizados por los diferentes grupos de trabajo.....	<b>21</b>
<b>Tabla 5.</b> Componentes del Síndrome Metabólico según la ALAD .....	<b>22</b>
<b>Tabla 6.</b> Valores de referencia utilizados según la Guía ALAD para Diagnóstico de Síndrome Metabólico .....	<b>32</b>
<b>Tabla 7.</b> Porcentaje de Grasa Corporal según Edad y Sexo.....	<b>34</b>
<b>Tabla 8.</b> Valores de Referencia de Analítica Laboratorial .....	<b>36</b>
<b>Tabla 9.</b> Caracterización Clínica y Socio demográfica de la población incluida en el estudio de pacientes con LES y riesgo Cardiovascular.....	<b>41</b>

<b>Tabla 10.</b> Componentes del Síndrome Metabólico según la ALAD en la población estudiada. ....	<b>42</b>
<b>Tabla 11.</b> Perfil lipídico de los pacientes con LES ingresados al estudio.....	<b>43</b>
<b>Tabla 12.</b> Pacientes con Síndrome Metabólico y sus Componentes.....	<b>44</b>
<b>Tabla 13.</b> Citoquinas proinflamatoria y otros parámetros de inflamación.....	<b>46</b>
<b>Tabla 14.</b> Otros Marcadores Serológicos asociados al Síndrome Metabólico....	<b>50</b>
<b>Tabla 15:</b> Alteraciones Ecocardiográficas.....	<b>53</b>
<b>Tabla 16:</b> Valores obtenidos de las Ecocarotídeas.....	<b>54</b>

## Lista de Gráficos

<b>Gráfico 1.</b> Medición del Pliegue Cutáneo por Plicometría.....	<b>35</b>
<b>Gráfico 2.</b> Manifestaciones Clínicas asociadas a LES .....	<b>40</b>
<b>Gráfico 3.</b> Correlación entre la Circunferencia Abdominal y las Concentraciones de Activador tisular del Plasminógeno.....	<b>48</b>
<b>Gráfico 4.</b> Correlación entre la Circunferencia Abdominal y las Concentraciones de E-Selectina.....	<b>49</b>
<b>Gráfico 5.</b> Correlación entre los valores de la Circunferencia Abdominal y las concentraciones de insulina basal.....	<b>51</b>
<b>Gráfico 6.</b> Correlación entre los valores de la Circunferencia Abdominal y HOMA-IR.....	<b>52</b>

## Capítulo 1: Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por un proceso inflamatorio crónico que puede presentar complicaciones multisistémicas, siendo la principal causa de mortalidad las asociadas con enfermedades cardiovasculares <sup>1-3</sup>

La frecuencia del síndrome metabólico en el LES es variable y según la literatura oscila entre el 25,6% y el 86,5% según el áreas geográficas, raza y condiciones socio ambientales <sup>1,4-7</sup>

En los pacientes con LES existe un incremento de la frecuencia del síndrome metabólico, así como de sus componentes, entre los que se incluye la dislipidemia, la resistencia a la insulina y una mayor tasa de sobrepeso y obesidad, asociado a factores inmunológicos e inflamatorios propios de la enfermedad de base y al tratamiento farmacológico que reciben estos pacientes.

En Paraguay existen escasos datos publicados sobre la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con LES por lo que hemos elaborado el presente proyecto a fin de realizar un registro enfocado en este tema. Este protocolo forma parte de un proyecto de investigación (PINV15-0346) sobre el estudio del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con IMIDs (enfermedades inmunomediadas) financiado por el CONACYT en su convocatoria de PROCIENCIA 2015.

Este estudio permitió conocer la situación de nuestros pacientes para así enfocarnos más aun en aquellos factores prevenibles tomando las conductas pertinentes y oportunas a fin de mejorar la sobrevida y la calidad de vida.<sup>8</sup>

## Capítulo 2: Objetivos

### Objetivo general

- Identificar la frecuencia del Síndrome Metabólico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que acuden al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas.

### Objetivos específicos

- Describir las características clínicas (i.e. antecedentes patológicos personales y familiares) y sociodemográficas (i.e. nivel educativo) de los pacientes con LES incluidos en este estudio con o sin síndrome metabólico.
- Medir las concentraciones séricas de marcadores proinflamatorios y establecer su asociación con la presencia del síndrome metabólico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.
- Determinar otros marcadores séricos como la Insulina, la Homocisteína, las Aponectinas y Selectinas en pacientes con Síndrome Metabólico y LES.
- Establecer alteraciones Ecocardiográficas y el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con síndrome metabólico y LES.

## Capítulo 3: Marco Teórico

### Generalidades del Lupus eritematoso Sistémico

El LES es una enfermedad autoinmune, heterogénea, que puede afectar a cualquier sistema, más frecuente en mujeres (Mujer/varón: 9/1) en edad reproductiva (14 a 44 años), pudiendo presentarse a cualquier edad.<sup>(1-3)</sup> . Según la literatura la prevalencia del LES es creciente y puede aparecer 5-10 veces más en población de raza negra, frente a la blanca; siendo también más frecuente entre los asiáticos (2-3 veces más)<sup>(2,4)</sup>En su patogenia intervienen diferentes factores, tanto genéticos, ambientales y hormonales así como alteraciones en la activación de las células B, disfunción de las células T, alteraciones en la apoptosis y un desequilibrio en el balance de las citoquinas, todo esto frente a un huésped genéticamente más susceptible dan lugar a la pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios constituyentes, la activación del complemento y el depósito de complejos inmunes, lo que juega un papel fundamental en el daño tisular.<sup>(2)</sup>Diversos mecanismos de apoptosis son los responsables de los fenómenos de reconocimiento de antígenos intracelulares propios. Se constataron también defectos en la eliminación de células apoptóticas que contienen restos celulares, los que a su vez activan a los macrófagos produciéndose así la presentación de antígenos a las células T y células B, las cuales modulan los procesos autoinmunes.<sup>(5,3,2,1)</sup>.

En cuanto a los factores ambientales detonantes se podrían citar; la exposición solar, los virus (i.e. virus del Epstein-Barr y del Citomegalovirus) y algunos fármacos

(i.e. sulfas, antiarrítmicos entre otros) así como también factores psicológicos como el estrés.<sup>(5)</sup>

### **Criterios de Clasificación del LES**

En cuanto a los criterios de clasificación del LES, los de ACR EULAR 2018 son los últimos evaluados y aprobados. Estos dividen los criterios en dos grandes dominios; el dominio clínico y el dominio inmunológico. Dentro del dominio clínico hay subdivisiones (i.e. constitucional, cutáneo, artritis, neurológico, serositis, hematológico, renal) así como también presentan subdivisiones el dominio inmunológico (i.e. anti fosfolípidos, complementos, anticuerpos altamente específicos). A diferencia de los criterios anteriores todos los pacientes con LES deben presentar ANA positivo con una titulación de 1:80 o mayor, cumplir 10 puntos de estos criterios y al menos uno de estos tiene que ser clínico y uno inmunológico. Si surge el caso que un paciente presenta más de un criterio de un dominio solo se tiene en cuenta el que tiene mayor valor y como se detalla en la tabla 1.

### **Manifestaciones Clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico**

Son heterogéneas, algunas inespecíficas como astenia, anorexia, mialgias y fiebre, otras con afectación sistémica como las renales, cardiovasculares, neurológicas etc.<sup>(5)</sup>

Las manifestaciones iniciales del LES son en general inespecíficas lo que conlleva en ocasiones a un retraso diagnóstico.<sup>(3,5)</sup> Este retraso es muy variable según la literatura que va desde 0 hasta incluso 60 meses.<sup>(6)</sup>

**Tabla 1.**

Criterios de Clasificación del LES según ACR/Eular 2018

<b>DOMINIO CLÍNICO</b>	<b>Puntos</b>	<b>DOMINIO INMUNOLÓGICO</b>	<b>Puntos</b>
<b>Dominio constitucional</b>		<b>Dominio anticuerpos antifosfolípidos</b>	
<b>Fiebre</b>	2	Anticardiolipina IgG>40 GPL	2
<b>Dominio cutáneo</b>		Anti-B2GP1 IgG>40 unidades	
<b>Alopecia no cicatrizal</b>	2	Anticoagulante lúpico	
<b>Úlceras orales</b>	2	<b>Dominio proteínas del complement</b>	
<b>Cutáneo subagudo o lupus discoide</b>	4	Bajo C3 o bajo C4	3
<b>Lupus cutáneo agudo</b>	6	Bajo C3 y bajo C4	4
<b>Dominio de la artritis</b>		<b>Dominio de anticuerpos altamente específicos</b>	
<b>Sinovitis en al menos 2 articulaciones o sensibilidad en al menos 2 articulaciones, y al menos 30 minutos de rigidez matutina</b>	6		
<b>Dominio neurológico</b>		Anticuerpos anti-dsDNA	6
<b>Delirium</b>	2	Anticuerpos anti-Smith	6
<b>Psicosis</b>	3		
<b>Convulsiones</b>	5		
<b>Dominio de la serositis</b>			
<b>Efusión pleural o pericárdico</b>	5		
<b>Pericarditis aguda</b>	6		
<b>Dominio hematológico</b>			
<b>Leucopenia</b>	3		
<b>Trombocitopenia</b>	4		
<b>Hemolisis autoimmune</b>	4		
<b>Dominio renal</b>			
<b>Proteinuria &gt; 0,5g/24h</b>	4		
<b>Clase II o V de nefritis lúpica</b>	8		
<b>Clase III o IV de nefritis lúpica</b>	10		

Fuente: ACR/Eular 2018

**Vasculitis.** La prevalencia de las vasculitis puede variar entre el 11 y el 36%, y están en relación a un proceso inflamatorio caracterizado por un infiltrado inflamatorio en la pared vascular con predominio polimorfonuclear y necrosis de la misma. Entre las manifestaciones asociadas a esta entidad se citan la miocarditis, psicosis, fenómeno de Raynaud, serositis, leucopenia, linfopenia y pleuritis, así como se menciona su asociación con el Síndrome Antifosfolípídico. <sup>(7-9)</sup> La vasculitis en el LES puede afectar vasos de cualquier tamaño y pueden presentarse con afección visceral, con manifestaciones potencialmente mortales como vasculitis mesentérica, hemorragia pulmonar o mononeuritis múltiple, con consecuencias perjudiciales. Cabe resaltar que los episodios de vasculitis no siempre van acompañados de actividad de la enfermedad. <sup>(7,8)</sup>

Se clasifican según el tamaño del vaso afecto (Consenso de Chapel Gill), según si son producidas por otras causas conocidas o indeterminadas y la presencia o no de anticuerpos. Así tenemos las vasculitis de vasos grandes (Enfermedad de Takayasu, Arteritis de Células Gigantes), las que afectan a vasos medianos (Poliarteritis Nodosa, Enfermedad de Kawasaki) y las que afectan a vasos pequeños con anticuerpos ANCA positivos (Vasculitis Granulomatosa, Poliangeítis Microscópica, Vasculitis Granulomatosa alérgica), vasculitis de vasos pequeños ANCA negativos (Purpura de Schönlein Henoch, Crioglobulinemia Mixta, Vasculitis Leucocitoclástica Idiopática, Vasculitis Leucocitoclásticas secundarias: Alérgica, Infecciosa, Tumoral, etc ) <sup>(10)</sup> Las características clínicas de las vasculitis junto con los datos inmunológicos y pruebas de imágenes son suficientes para establecer el

diagnóstico, esto apoyado con los datos histológicos aunque este último no es indispensable.<sup>(9)</sup>

**Articulares.** La afectación articular en el LES es frecuente (90 %), siendo esta característicamente poliarticular, simétrica, migratoria, pudiendo afectar cualquier articulación aunque las articulaciones más frecuentemente afectadas son las interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de manos, muñecas y rodillas. A diferencia de la Artritis Reumatoide las erosiones son raras y en menos del 10 % se pueden observar nódulos subcutáneos, similares a los de la artritis. La artritis del LES por lo general respeta la columna vertebral. No obstante según varios artículos las deformidades causadas por la enfermedad pueden llegar a ser irreversibles en al menos el 20 % de los pacientes. La variedad deformante denominada artropatía de Jaccoud con dedos en Z o cuello de cisne son típicas de esta patología.<sup>(2,3,5,10)</sup>

Cabe destacar que pacientes por las características inespecíficas de la enfermedad en sus comienzos con su frecuente afectación articular y el fácil acceso a los corticoides, muchos de los pacientes se automedican con glucocorticoides a dosis medias, enmascarando los síntomas e incluso llegando a fracturas patológicas por necrosis vascular debiendo descartar su asociación con un Síndrome Antifosfolipídico o Vasculitis como causa de esta, llegando incluso a necesitar prótesis, no por la enfermedad en si sino como consecuencia del consumo crónico de corticoides<sup>(11)</sup>

**Afectación Pulmonar.** La afectación pulmonar del LES oscila entre el 20 al 90%. El 50% de los pacientes presentan manifestaciones pleuropulmonares que puede ser la primera manifestación de la enfermedad y se asocia a mayor mortalidad. El 5% de los pacientes debuta como pleuritis. Las anomalías pulmonares en ocasiones no necesariamente se correlacionan con marcadores séricos de actividad lúpica <sup>(5,12)</sup>

La afectación pulmonar podría dividirse en afectación parenquimatosa (1-12%), afectación pleural (50-70%) y afectación vascular. La hemorragia alveolar difusa (2%-6%) es una de las complicaciones más graves e implica peor pronóstico, se ve en el 2- 6% de los casos de afectación pulmonar parenquimatosa. La afectación vascular incluye hipertensión pulmonar (0,5-4,2%) y el tromboembolismo ( 9%) <sup>(3,12)</sup>

Otras de las entidades reconocidas en el LES es el Síndrome del pulmón encogido el que se presenta con una prevalencia del 0,6 al 0,9%, y se caracteriza por disnea no explicable, elevación del diafragma y volúmenes pulmonares reducidos sin afección intersticial. Su etiología es desconocida pero se ha propuesto neuropatía frénica, miopatía inflamatoria y más recientemente enfermedad pleural y presenta en cuanto al tratamiento buena respuesta a los corticoides. <sup>(12)</sup>

Entre las manifestaciones pulmonares menos frecuentes se citan la bronquiolitis obliterante, hipoxemia aguda irreversible, hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre otras. <sup>(12)</sup>

**Afectación Cardiovascular.** Cabe resaltar que cualquier estructura cardiaca puede verse afectada por el LES y aunque no se conoce con precisión la etiología exacta, se estima que uno de los factores principales es el componente inmune. Las enfermedades cardiovasculares representan actualmente una de las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes, debido además a una aterosclerosis acelerada lo que conlleva un elevado riesgo de presentar eventos aterotrombóticos (angina 7,04%, IAM en el 4,22% y ACV en el 2,81% de los casos).<sup>(5,13)</sup>

Según la literatura el aumento de la morbimortalidad por complicaciones cardiovasculares también podría ser debido a un aumento en los factores de riesgo cardiovascular clásicos (i.e. dislipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión arterial).<sup>(14)</sup>

La pericarditis es la afectación cardiaca específica más frecuentemente hallada (25-50%), seguido por el derrame pericárdico y el compromiso del músculo cardiaco (40-60%). Esta manifestación puede ser asintomática en el 5 a 10% de los casos, de ahí la importancia de valorar o investigar la afectación cardiaca para prever eventos de mayor gravedad.<sup>(15)</sup>

El compromiso valvular en el LES se encuentra presente en el 9 al 28% de los pacientes, principalmente en aquellos con anticuerpos antifosfolípidos presentes, en especial el anticoagulante lúpico positivo.<sup>(13,15,16)</sup>

También la conducción cardiaca podría resultar afectada entre el 3,2 y el 16% de los pacientes con LES, representada principalmente por la taquicardia sinusal, seguida

de alteraciones en el segmento PR e incluso bloqueo auriculoventricular asociado a anticuerpos anti RNP y anti Ro positivos.<sup>(17)</sup>

La falla cardíaca sobre todo izquierda, tanto diastólica como sistólica, podría ser secundaria a enfermedad coronaria en el 5 a 31% de los casos. El lupus confiere por sí mismo un riesgo aumentado de sufrir un infarto agudo de miocardio, representando un riesgo de 50 veces mayor de ser hospitalizado por causa cardíaca, unas 8,5 veces más que la población general, lo que sugiere que el compromiso de la circulación coronaria en estos pacientes podría verse alterado por la inflamación vascular, la aterosclerosis acelerada y la tendencia a la trombosis.<sup>(18)</sup>

**Afectación Hematológica.** En el lupus eritematoso sistémico la afectación hematológica es frecuente y dentro de la alteración hematológica la más frecuente es la anemia que en el caso del LES es multifactorial desde anemia de las enfermedades crónicas relacionada con citoquinas proinflamatorias; anemia ferropénica, anemia hemolítica autoinmune y la aplasia pura de glóbulos rojos. La leucopenia también es frecuente y está en relación con la neutropenia y/o linfopenia y la actividad de la enfermedad. La trombocitopenia es otra de las alteraciones frecuentes y su causa es autoinmune con una disminución de la supervivencia de las plaquetas.<sup>(19)</sup> Una asociación rara aunque descrita en la literatura es la que se presenta entre púrpura trombótica trombocitopénica y el LES explicada por mecanismos autoinmunes, trastornos plaquetarios y fibrinolíticos.<sup>(20)</sup>

**Afectación Cutánea.** Las lesiones cutáneas producidas por el LES son las manifestaciones más visibles y unas de las más frecuentes de esta patología, con presentación clínica variada, pudiendo asociarse o no a manifestaciones sistémicas. Por lo general los pacientes que tienen afectación cutánea sola no suelen presentar manifestaciones sistémicas graves, aunque si podrían las lesiones en piel alterar la calidad de vida de los pacientes debido en algunos casos a la extensión de las mismas y a las cicatrices que pudieran aparecer como secuelas. Dentro de la patogénesis de las lesiones en piel se presentan las radiaciones ultravioletas como fuertemente implicadas, lo que induce la apoptosis de queratinocitos provocando así estímulos proinflamatorios que desencadenan las lesiones cutáneas del LES. <sup>(5,21)</sup>

Según la clasificación de Guillian y Sontheimer el lupus eritematoso se clasifica en lesiones con histología específica del LES: lupus cutáneo agudo, lupus cutáneo subagudo y lupus cutáneo crónico. Tabla 2. Y las lesiones con histología no específicas del lupus eritematoso aun que si asociadas al LES como son la enfermedad cutánea vascular, vasculitis, vasculopatías, alopecia, lesiones ampollas no específicas del LE, mucinosis papulonodular, acantosis nigricans, eritema multiforme, entre otros. <sup>(22)</sup>

**Tabla 2.**

## Lesiones Cutáneas del Lupus Eritematoso

## Lesiones histológicamente específicas de lupus eritematoso (LE):

*LE cutáneo agudo (LECA):*

Localizado

Generalizado

Tipo Necrosis Epidérmica Tóxica

*LE cutáneo subagudo (LECS):*

Anular

Papuloescamoso

Patrón Mixto

*LE cutáneo crónico (LECC):*

LE Discoide

LE Hipertrofico (verrugoso)

LE Profundo (Paniculitis Lúpica)

LE con Afectación a Mucosa

LE tumido

LE chilblain

Líquido Plano

**Afectación Renal.** La nefritis lúpica afecta al menos al 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Es más frecuente en mujeres en la tercera década de la vida, en su mayoría en el primer año del diagnóstico. Su presencia es uno de los marcadores pronósticos de la enfermedad y aumenta notablemente la morbimortalidad, ya que en un 10% de los casos de afectación renal esta progresa a enfermedad renal crónica y diálisis. <sup>(22)</sup>

Las manifestaciones clínicas del compromiso renal en pacientes con LES son inespecíficas e indistinguibles de otras lesiones secundarias a nefrotoxicidad por

fármacos (i.e. antiinflamatorios, inmunosupresores), por lo que la biopsia renal se impone, tanto para clasificar a la nefritis lúpica valorando los índices de actividad y cronicidad y guiar el tratamiento como para descartar otras causas secundarias de la afectación renal .<sup>(22,23)</sup> Tabla 3

**Tabla 3**  
Clasificación de la nefritis lúpica de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003

<b>Clase I</b>	Nefritis Lúpica Mínima Mesangial
<b>Clase II</b>	Nefritis Lúpica Mesangial Proliferativa
<b>Clase III</b>	Nefritis Lúpica Focal
<b>Clase IV</b>	Nefritis Lúpica Difusa
<b>Clase V</b>	Nefritis Lúpica Membranosa
<b>Clase VI</b>	Nefritis Lúpica Esclerosante

Si bien la biopsia renal es el Gold estándar para el diagnóstico y clasificación de la nefritis lúpica presenta ciertas contraindicaciones en su realización como son: riñón único, hipertensión arterial no controlada, trastornos de la hemostasia, aneurismas de la arteria renal, riñones pequeños con pérdida de la diferenciación corticomedular el fallo de la biopsia percutánea con aguja, la obesidad mórbida y los pacientes no colaboradores entre otros.<sup>(24)</sup>

**Afectación Ocular.** Las manifestaciones oculares del LES pueden afectar a cualquier estructura del ojo en el 5 al 28% de los casos. En algunas bibliografías

estiman que esta cifra está infravalorada y que podría llegar hasta un 40% de afectación ocular por LES.

Las patologías halladas con mayor frecuencia según la literatura son: exudados algodonosos, hemorragias retinianas, cuerpos cistoides, microaneurismas, conjuntivitis, epiescleritis, degeneración del epitelio de la retina y Sx de Sjogren. No obstante las patologías que revisten mayor gravedad son las que involucran la vasculatura y el nervio óptico. A parte de las manifestaciones oculares mediadas por el sistema inmune, están las complicaciones oculares relacionadas con la medicación, de estas la más representativa es la afectación ocular por el uso de Hidroxicloroquina debido a la toxicidad ocular que podría producir una maculopatía irreversible.<sup>(5)</sup>

Estos efectos son por lo general poco frecuentes (0,08%) según las diversas series. La hidroxicloroquina si bien es más segura que la cloroquina en cuanto a toxicidad retiniana, sabemos que la dosis se va acumulando a nivel de las células ganglionares, fotorreceptores y en particular a nivel del epitelio pigmentario, que puede actuar como reservorio una vez suspendido el tratamiento, manteniendo de esta forma la acción tóxica del fármaco.

La dosis óptima de fármacos según la literatura es de 6,5 mg/kg/día para hidroxicloroquina y menor de 4 mg/kg/día para el caso de la cloroquina. Se observa mayor riesgo del desarrollo de la toxicidad ocular a partir de los 10 años del uso de hidroxicloroquina y 4 años para el caso de la cloroquina. Una consideración importante sería que esta medicación se elimina por vía renal (en un 60%) por tanto

habría que tener cuidado en pacientes renales ya que la exposición y acumulación del tóxico podría ser mayor.<sup>(25-27)</sup>

**Afectación Neurológica.** La autoinmunidad y la inflamación propios del LES son respuestas inmunológicas que pueden afectar la función y la morfología de las células del SNC y periférico, lo que ocurre en el 30-40% de los casos. Dentro de las manifestaciones clínicas de la afectación neurológica se citan cefalea, meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, enfermedad desmielinizante, déficit cognitivo, psicosis, depresión, ansiedad, estado confusional agudo, movimientos anormales, convulsiones, mononeuropatía, miastenia gravis, plexopatía, poliradiculopatía inflamatoria, etc. La evaluación de la afectación neuropsiquiátrica en cada consulta es importante a fin de detectar a tiempo probables anomalías y trastornos que podrían poner en riesgo la vida de los pacientes, siendo esta una de las afectaciones del LES que determinan un importante deterioro en la calidad de vida.<sup>(28)</sup>

Diversos son los anticuerpos que están implicados en la fisiopatología de la afectación neurológica del LES como son; los anticuerpos anti P ribosomal (relacionado con la afectación difusa del SNC), los anticuerpos antifosfolipídicos ( en relación a enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa, déficit cognitivo, etc), anticuerpos antineuronales (psicosis y convulsiones), otros anticuerpos relacionados con el LES ( antigangliósido, antineurofilamento, antiproteína ácida fibrilar glial, anti SM, anti receptores de NMDA y anti histona)<sup>(29)</sup>

**Síndrome Antifosfolípídico.** La prevalencia de los eventos tromboembólicos en pacientes lúpicos con anticuerpos para SAF positivos varían entre el 35 y el 42%. Estos anticuerpos para SAF constituyen un factor de riesgo para enfermedad neurológica, trombosis, trombocitopenia y aborto en las pacientes con LES, así como incrementan el riesgo de muerte en pacientes con LES.<sup>(30)</sup>

Según estudios el síndrome antifosfolípido debería ser considerado como un nuevo factor de riesgo cardiovascular ya que los anticuerpos antifosfolípidos son capaces de generar un riesgo de afecciones cardíacas específicamente en el endocardio y provocar insuficiencias, estenosis valvulares y trombosis murales intracavitarias<sup>(5,31)</sup>

Los anticuerpos antifosfolípidos en las válvulas valvular pueden provocar transformaciones que los convierten en una fuente disparadora de émbolos sistémicos y pulmonares. Estos anticuerpos al nivel del endotelio coronario pueden inducir síndromes coronarios agudos con elevación del ST y sin ella, así como ocluir los puentes revascularizados y dispositivos intracoronarios. Los anticuerpos antifosfolípidos a nivel del endotelio de la microcirculación pueden desencadenar microtrombosis o trombosis de ramas pulmonares medianas y grandes, y provoca secundariamente una hipertensión pulmonar, también pueden desarrollar aterosclerosis intracoronaria y ayudar a desencadenar una cardiopatía isquémica crónica.<sup>(31)</sup>

### **Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico**

Es muy importante identificar a un paciente en actividad, datos que pueden ser reflejados en la sintomatología clínica; como las úlceras orales, alopecia,

fotosensibilidad, astenia etc, datos laboratoriales; en los que se constata anemia, leucopenia, PCR y VSG alterada, alteraciones en la función renal, hepática, entre otros, así como marcadores específicos como anti DNA y descenso del C3 y C4.

Ahora cuantificar el grado de actividad representa un desafío y conviene valorarlo en cada consulta a fin de evaluar eficacia del tratamiento y tomar así las medidas oportunas y pertinentes para evitar un brote mayor de la enfermedad. Como no hay un único patrón de oro que indique con precisión la actividad de la enfermedad, debido tal vez a la afectación multisistémica de la enfermedad, variabilidad laboratorial así como también a su curso poco predecible de un paciente a otro con brotes y remisiones, se establecieron diferentes escalas complejas intentando cuantificar la actividad de la enfermedad.

La valoración global de la enfermedad por el médico (VGM) es un método sencillo aunque puede estar influenciada por la experiencia clínica del médico, encontrándose una variabilidad de un observador a otro, lo que dificultaría la comparación entre los pacientes.<sup>(5)</sup>

**SLEDAI.** (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index): Evalúa la actividad en los últimos 10 días, teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas en 9 órganos o sistemas y valores de laboratorio. Tiene 24 items que pueden estar presentes determinando actividad de la enfermedad actividad con un puntaje final entre 0-105 puntos, distribuidos de la siguiente forma: Ocho puntos para la presencia de: Convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, compromiso visual, compromiso de nervios craneanos, cefalea lúpica, accidente cerebro vascular

y vasculitis. Cuatro puntos para cualquiera de lo siguiente: Artritis, miositis, alteración sedimento urinario (cilindros celulares, hematuria, piuria), proteinuria en orina de 24 horas. Dos puntos para cualquiera de lo siguiente: Eritema malar, alopecia, úlceras mucosas, pleuritis y pericarditis, complementos bajos, anti DNA positivo. Un punto para cualquiera de lo siguiente: Fiebre, trombocitopenia, leucopenia. Considerando que un paciente no está en actividad si este presenta 3 o menos puntos, se encuentra con actividad moderada si presenta de 4 a 12 puntos y actividad severa si presenta más de 12 puntos. <sup>(39)</sup>

**BILAG.** Presenta 86 items, que comprende 8 sistemas a evaluar que serian: General, mucocutáneo, neurológico, músculo esquelético, cardiovascular, respiratorio, vasculitis, renal y hematológico. Cada ítem (debido al LES) es computado como presente o ausente en los meses previos. Las puntuaciones que componen el BILAG, tienen valores numéricos asignados: A: 9 Enfermedad más activa, B: 3 Actividad intermedia, C: 1 Actividad mínima o enfermedad estable, D: 0 Enfermedad inactiva, E: 0 Enfermedad nunca activa. El resultado varia entre 0 y 72 puntos, donde un score de 9 (A) representa una reactivación.<sup>(39)</sup>

### **Síndrome Metabólico y LES**

El termino Síndrome X<sup>(32)</sup> hacía referencia anteriormente al conjunto de hipertensión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina y posteriormente la Organización Mundial de la Salud la denominó Síndrome Metabólico a partir del año 1999.

El Síndrome Metabólico es un conjunto de alteraciones metabólicas en auge en estos tiempos. Entre sus componentes podemos citar a la obesidad abdominal, la dislipidemia (hipertrigliceridemia y lipoproteínas de alta densidad baja), la presión arterial sistólica (PAS) o diastólica (PAD) altas, glicemia alterada en ayunas (AGA), la resistencia a la insulina, creando todo esto un ambiente proinflamatorio y protrombótico por lo que se constituye un factor de riesgo cardiovascular.<sup>(33)</sup>

La prevalencia del Síndrome Metabólico en el LES es variable en diferentes áreas geográficas, razas y condiciones socioambientales, variando entre el 25,6% y el 86,5%.<sup>(34)</sup>

Varios son los consensos y los componentes del Síndrome Metabólico entre los que se citan el del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), la International Diabetes Federation (IDF), la de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), y las publicaciones de la Harmonizing the Metabolic Syndrome, entre los que varían los componentes y los criterios para el Diagnóstico del Síndrome Metabólico.<sup>(33,35,36)</sup> Tabla 4

**Tabla 4.**

Cuadro comparativo de criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico utilizados por los diferentes grupos de trabajo.

	AACE	ATP III	IDF	OMS
<b>Triglicéridos <math>\leq</math> 150 mg/dL</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>HDL <math>&lt;</math> 40 mg/dL en varones y <math>&lt;</math> 50 mg/dL en mujeres</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Presión arterial <math>&gt;</math> 130/85 mmHg</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Insulino resistencia (IR)</b>				<b>0</b>
<b>Glucosa en ayunas <math>&gt;</math> 100 mg/dL</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
<b>Glucosa 2 h: 140 mg/dL</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		
<b>Obesidad abdominal</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>Índice de masa corporal elevado</b>	<b>0</b>			<b>0</b>
<b>Microalbuminuria</b>				<b>0</b>
<b>Factores de riesgo y diagnóstico</b>	Criterio clínico	3 más IR	Obesidad Abdominal	$<$ 2

En esta tesis nos guiamos por el consenso ALAD para Síndrome Metabólico cuyos componentes y criterios se detallan en la tabla 5

**Componentes del Síndrome Metabólico según ALAD.** Los componentes del Síndrome metabólico según ALAD así como los puntos de corte se detallan en la Tabla 5

Componetes del síndrome metabólico según la ALAD	
Componentes	ALAD
<b>Obesidad abdominal</b>	Perímetro de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres
<b>Triglicéridos altos</b>	> 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiante específico)
<b>cHDL bajo</b>	< 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre cHDL)
<b>Presión arterial elevada</b>	PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo
<b>Alteración en la regulación de la glucosa</b>	Glicemia anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa, o diabetes

**Factores asociados al desarrollo del Síndrome Metabólico.** Se vio una estrecha relación entre obesidad abdominal y el riesgo cardiovascular. Esta grasa visceral libera sustancias químicas llamadas adipoquinas, las que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos. Las adipoquinas van a contribuir al desarrollo de insulino resistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial, contribuyendo al estado protrombótico ya iniciado. <sup>(33,36)</sup>, como así también contribuyen a la resistencia periférica a la insulina, dando lugar a hiperglicemia y hipertrigliceridemia. De esto podemos concluir la importancia de la educación del paciente con sobrepeso y obesidad a introducir cambios en su estilo

de vida, así como también a la reducción de peso, ya que se observó que la reducción de la grasa corporal, y la redistribución de la misma, condicionan cambios notables en la producción y la actividad de las adipocinas.<sup>(37)</sup>

La resistencia a la insulina con el tiempo favorece a la aparición de prediabetes y Diabetes.<sup>(35)</sup>

**Síndrome Metabólico y Enfermedades Inflamatorias Crónicas.** Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad en pacientes con LES (25%)<sup>(35)</sup> y Síndrome Metabólico, según la literatura<sup>(33,35)</sup>. Las alteraciones nutricionales conllevan a un incremento del tejido graso con las consecuencias inflamatorias subsecuentes, ensombreciendo el pronóstico de la enfermedad.<sup>(17,33,38)</sup> Pacientes con LES en especial mujeres, presentan un riesgo cinco a seis veces mayor de presentar enfermedad cardiovascular pero este riesgo es aún mayor en mujeres de 35-44 años<sup>(39) (35)</sup>

**Hábitos y su influencia en el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con LES.**

**Tabaco.** Los cigarrillos pueden afectar la actividad de la enfermedad, ya que debido a las diversas sustancias químicas que contienen (monóxido de carbono, cianida, hidrazina, hidroquinona, etc) afectan al crecimiento celular y según estudios, pacientes con LES que fumaban presentaban un índice de actividad de la enfermedad casi un 50% superior al de ex fumadores y no fumadores.<sup>(40)</sup>

**Alcohol.** Sabemos que cuando se consume alcohol a altas dosis se pierden la mayoría de los efectos beneficiosos (menor incidencia de eventos coronarios, disminución de accidentes vasculares isquémicos cerebrales o periféricos, mejor evolución de la insuficiencia cardíaca). En esta situación aparecen los efectos adversos del alcohol sobre el sistema cardiovascular (arritmias, hipertensión arterial, miocardiopatía alcohólica) o sobre otros órganos blanco como el hígado, el cerebro. Todo esto sumado al el riesgo de adicción, o los accidentes laborales o de tráfico. <sup>(41)</sup>

**Actividad Física.** La prescripción de la actividad física en el LES es recomendable y segura, siendo la actividad aeróbica la principal opción. Según estudios no se vio mejoría en la actividad de la enfermedad en pacientes con LES que practicaban de forma regular actividad física, pero si hubo mejoría en la sintomatología que referían sobre todo sobre la fatiga y mejoría también de la forma física lo que propiciaba a que estos pacientes presenten mejor calidad de vida. <sup>(42)</sup>

**Alimentación.** Es importante mantener una alimentación buena en calidad y cantidad, variada, regulando el consumo de carbohidratos y grasas, manteniendo así un IMC normal. <sup>(43)</sup>

### **Citocinas Proinflamatorias. Síndrome Metabólico. LES**

Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como son nuestros pacientes con LES pueden desarrollar aterosclerosis en forma temprana y esto no necesariamente está relacionado solamente con los factores de riesgo

cardiovascular tradicionales, sino más bien con el proceso inflamatorio crónico que conlleva una aterosclerosis acelerada<sup>(40)</sup>

Existen además otras citocinas inflamatorias relacionadas con el aumento del riesgo cardiovascular y la aterosclerosis en pacientes con LES y Síndrome Metabólico como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), mieloperoxidasa (MPO), metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9), amiloide sérico A (SAA), molécula de adhesión celular vascular (VCAM), molécula de adhesión intercelular (ICAM) y E-selectina.

Según la literatura las concentraciones de Citocinas proinflamatorias TNF $\alpha$ , IL1, VEGF, así como reactantes de fase aguda (PCR, VSG), moléculas de Adhesión (VCAM, E Selectina) pueden estar aumentadas en pacientes con LES.<sup>(41)</sup>

El Síndrome Metabólico condiciona un estado inflamatorio leve. La grasa visceral produce diversas citocinas que regulan el proceso inflamatorio y es el lugar de producción del 30% de la interleucina 6 (IL-6). En la grasa abdominal se producen cantidades significativas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor que regula la producción de la IL-6 en forma parácrina. Esta citosina (la IL 6) promueve la maduración de las células B hacia células plasmáticas y la secreción posterior de inmunoglobulinas, así como también la hiperactividad del Linfocito B, características de pacientes con LES y se relacionan con la actividad de la enfermedad.<sup>(44)</sup>

**El TNF alfa.** Es una citosina mediadora de la inflamación y un potente inductor de TGF-beta1 en tejido adiposo. El TNF-alfa es una citosina mediadora de

la inflamación está elevado en la obesidad, por lo que según estudios el TNF alfa puede estar elevado en pacientes con un índice de masa corporal elevado. También se encontró elevado en estudios que evaluaron su relación con el síndrome metabólico y sus componentes como cía abdominal, insulinemia, trigliceridemia y resistencia a la insulina.<sup>(45)</sup>

**Homocisteína.** Los niveles elevados de homocisteína son un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. Estos valores según la literatura se encuentran elevados en pacientes con LES y aun más en pacientes con LES y Síndrome metabólico reflejando lesión endotelial<sup>(46)</sup>

**E Selectina.** Se la encuentra en el endotelio activado y la detección de E-selectina soluble en sangre sería una evidencia de activación endotelial, la que se produce mediante la adhesión de neutrófilos a la superficie endotelial. La E-selectina es un marcador de respuesta inflamatoria temprana, facilita la fase de adhesión de los polimorfonucleares a la célula endotelial y promueve el daño celular por isquemia.<sup>(46)</sup>

**TGF beta.** Es una citoquina producida por varias células entre las que se citan plaquetas, células endoteliales, linfocitos, macrófagos y adipocitos. Entre sus propiedades se citan el de ser un inhibidor del crecimiento, factor fibrogénico, tiene una función antiinflamatoria pero aumenta algunas funciones inmunes. También se

cita en la literatura la relación entre el TGF-beta y otros marcadores inflamatorios, ya que se constituye en inductor de la síntesis de PAI-1 en tejido adiposo<sup>(46)</sup>.

**PAI.** Inhibidor del activador tisular del plasminógeno, producido en el endotelio, implicado en el proceso fibrinolítico y en el desarrollo de tejido adiposo y el control de la señalización insulínica en adipocitos. Dentro de proceso fibrinolítico se encarga de la eliminación y/o limitación del coágulo a un lugar determinado, contribuye por tanto a la formación del trombo y desarrollo de la enfermedad cardiovascular aguda y crónica. Las variaciones en los niveles plasmáticos de PAI-1 además de su base genética están influenciados por una serie de factores de riesgo ateroscleróticos como los componentes del síndrome metabólico principalmente hipertrigliceridemia, diabetes e insulinoresistencia. El PAI-1 según la literatura puede ser considerado un componente más del síndrome metabólico.<sup>(47)</sup>

**I CAM y V CAM.** Son receptores funcionales, en el caso de las I CAM se expresan en la membrana celular de linfocitos, macrófagos, células endoteliales activadas y células epiteliales, y las V CAM en células endoteliales activadas, macrófagos, células dendríticas y estroma medular en respuesta a la inflamación. Establecen comunicación entre el medio ambiente intracelular y extracelular a través de receptores funcionales dando cabida a la regulación de su expresión y activación celular. La expresión de estas moléculas varían entre un estado de afinidad variable

por sus ligandos, lo que condiciona su función en la respuesta inflamatoria e inmune.

(46)

**Endotelina.** La disfunción endotelial se manifiesta por alteraciones en la liberación del NO, prostacinas, endoperoxidos, radicales libres, disminución de la sensibilidad del musculo liso vascular a estímulos y aumento de la liberación de la endotelina. Endotelina-1 es sintetizada predominantemente por el endotelio vascular, teniendo una función vasoconstrictora y proliferativa sobre el musculo liso vascular, afectando así la permeabilidad vascular, interviniendo en la inflamación. La síntesis de la Endotelina-1 está en relación a los componentes del síndrome metabólico (elevado nivel de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y glucosa, obesidad, entre otros).

### **Ecocardiografía y Síndrome Metabólico**

Entre las alteraciones ecocardiográficas relacionadas con el Síndrome Metabólico se citan las alteraciones estructurales y funcionales como la disfunción sistólica o diastólica subclínica del ventrículo izquierdo.<sup>(48)</sup> Estos cambios se encuentran en relación a componentes del síndrome metabólico como la resistencia a la insulina, aumento en los niveles plasmáticos de los ácidos grasos libres, la mayor producción de adipocitos por el tejido adiposo y otros como la activación del sistema simpático y del sistema renina- angiotensina-aldosterona.<sup>(49)</sup>

### **Ecocoppler Carotídeo y Síndrome Metabólico**

El Síndrome metabólico y sus componentes se constituyen en un factor de riesgo cardiovascular, esto sumado a la actividad del LES supone un proceso inflamatorio crónico lo que desencadena en una aterosclerosis acelerada y por tanto mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades cardiovasculares tienen como base un proceso degenerativo crónico basado en un engrosamiento de la íntima media de vasos, en las primeras fases subclínico, pero que de forma silenciosa va determinando la presencia de placas de aterosclerosis las que se pueden objetivar con la ecografía carotídea. Este último es un método inocuo, accesible y sin irradiación lo que lo hace de fácil realización aunque operador dependiente para valorar el grosor de la íntima media carotídea. <sup>(50)</sup>

## Capítulo 4: Materiales y Métodos

### Diseño

Es un estudio prospectivo, observacional de corte transversal y analítico

### Muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### Sujetos.

**Población Enfocada.** Pacientes con diagnóstico de LES, que acude a controles al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas.

**Población Accesible.** Pacientes con Diagnóstico LES que acudan al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas. FCM-UNA en el periodo de estudio y que accedan a participar del estudio.

**Marco Temporal.** Se realizó en el octubre del 2018 a octubre del 2019.

**Criterios de inclusión.** Pacientes con diagnóstico de LES de ambos sexos, mayores de 18 años, que acudieron al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas y accedieron a participar de forma voluntaria del presente estudio.

**Criterios de exclusión.** Fueron excluidos del estudio los pacientes que tenían un diagnóstico diferente al de LES y que no aceptaron participar. También fueron

excluidos pacientes con diagnóstico de LES que no hayan completado los estudios auxiliares del diagnóstico solicitados.

**Reclutamiento de datos.** Para el reclutamiento de los pacientes se solicitó permiso al Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas. Se estableció un consultorio específico para el reclutamiento de estos pacientes. Se explicó a todos los médicos de la Unidad de Enfermedades Sistémicas los criterios de inclusión y exclusión y se les facilitó material explicativo (i.e. manual del investigador) para poder derivar a sus pacientes a la consulta específica.

En las consultas específicas se comentó al paciente sobre el trabajo de investigación y se procedió a la firma del consentimiento informado (ANEXO I). A todos los pacientes que aceptaron ser incluidos en este estudio se les realizó un interrogatorio clínico, conforme a las variables de interés del proyecto de Riesgo Cardiovascular (PINV15-0346) de donde se obtuvieron las variables clínicas para este estudio (ANEXO II) y se les entregó pedidos de estudios de Laboratorio (i.e. citoquinas proinflamatorias) y estudios de imagen (i.e. Ecocardiografía doppler carotídea y ecocardiograma).

Los estudios laboratoriales se realizaron en el Laboratorio CURIE y los demás estudios de imagen en el Sanatorio Metropolitano contratado para este proyecto.

## Mediciones e Instrumentos de Trabajo

Las mediciones tanto antropométricas como laboratoriales se hicieron en una sola ocasión, las que fueron al ingreso del paciente al estudio previa firma del consentimiento informado.

Se procedió a la revisión de las diferentes guías de diagnóstico del Síndrome Metabólico<sup>(29)</sup> y se utilizó para este estudio las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), se consideró diagnóstico de síndrome Metabólico si presentaba Obesidad Abdominal más dos o más de los otros criterios componentes del síndrome en estudio. Tabla 6.

**Tabla 6.**

Valores de referencia utilizados según la Guía ALAD para Diagnóstico de Síndrome Metabólico

Variable	Valor de Referencia
<b>Perímetro de Cintura</b>	Varones $\geq$ 94 cm Mujeres $\geq$ 88 cm
<b>Triglicéridos</b>	>150 mg/dl (o tratamiento hipolipemiante específico)
<b>HDL</b>	Varones < 40 mg/dl Mujeres < 50 mg/dl (o en tratamiento con efecto hipolipemiante sobre el HDL)
<b>Presión Arterial</b>	PAS $\geq$ 130 mmHg y/o PAD $\geq$ 85 mmHg
<b>Glicemia Anormal en Ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes</b>	GAA: > 100mg/dl
<b>Dx de Síndrome Metabólico</b>	Obesidad Abdominal + 2 de los demás criterios

Dx: Diagnóstico, PAS: Presión Arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial Diastólica, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, GAA: Glicemia alterada en ayunas.

**Medidas Antropométricas.** Peso (medido en kg), talla (medida en cm), IMC (medido en kg/m<sup>2</sup>), Circunferencia abdominal (medido en cm), medición de la

presión arterial, medición del pliegue cutáneo (medido en mm con plicómetro). El peso se midió a través de una báscula electrónica. Se calculó el IMC a partir del peso y la talla con la fórmula  $\text{peso (kg)}/\text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ .

El perímetro de cintura se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y el perímetro de cadera por debajo del límite inferior de la cresta ilíaca mediante una cinta métrica. Se consideró obesidad abdominal los valores de circunferencia abdominal en varones mayor o igual a 94 cm y en mujeres mayor o igual a 88 cm según las guías ALAD.

La presión arterial se midió dos veces, tras 5 minutos de reposo y se usó la media entre ambas medidas. Se consideró Hipertensión Arterial si presentaba una Presión Arterial Sistólica mayor o igual a 130 mmHg y una Presión Arterial diastólica mayor o igual a 85 mmHg.

Se aplicó también la medición de los pliegues cutáneos (bicipital, tricipital, subescapular, abdominal, muslo y pierna) mediante un plicómetro. Todas las mediciones se realizaron en el lado derecho del cuerpo, directamente sobre la piel, no en la ropa, el pliegue cutáneo se tomó con la mano izquierda entre el pulgar y el índice, mientras con la derecha se sujetó el plicómetro y se colocó a 1 cm del sitio de y sujeción de la piel. Grafico 1. Se realizó la medición del pliegue, colocando el plicómetro de manera perpendicular al pliegue cutáneo a medir. La escala del plicómetro quedó para arriba para poder hacer la lectura de la misma. Se realizaron 3 medidas del cada pliegue cutáneo si había una diferencia mayor a 0,55 mm se procedió a calcular el promedio de las tres mediciones. Para el cálculo del porcentaje (%) de grasa corporal se aplicó la fórmula de Yuhasz, modificada por

Faulkner: Porcentaje % grasa = (suma de pliegues tríceps, subescapular, suprailíaco y abdominal en mm) x 0,153 + 5,783. Se evaluó el resultado obtenido y se clasificó en porcentaje de

grasa corporal alto, normal o bajo según edad y sexo según los parámetros de Sociedad Española de Estudio de la Obesidad (SEEDO) <sup>(37)</sup>. Los valores de referencia del pliegue cutáneo se detallan en la tabla 7.

**Tabla 7**

Porcentaje de Grasa Corporal según Edad y Sexo

Edad en años	Mujer %	Varón %
<b>15-20</b>	18-22	15-18
<b>21-25</b>	21-23	16-20
<b>26-30</b>	22-.24	19-21
<b>31-35</b>	24-26	20-21
<b>36-45</b>	25-27	21-23
<b>46-50</b>	28-30	22-23
<b>51-60</b>	29-31	23-24
<b>&gt;60</b>	29-31	24-25



*Grafico 1: Medición del Pliegue Cutáneo por Plicometría*

**Medidas Laboratoriales.** Para determinaciones laboratoriales se procedió a la extracción de muestras de sangre, tras 12 horas de ayuno, por un extraccionista debidamente calificado un día determinado por semana, en el laboratorio CURIE donde se realizó el análisis correspondiente y se determinó Factores proinflamatorios (TNF alfa, Homocisteína, reactantes de fase aguda como la PCR y la VSG), moléculas de adhesión (VCAM, E-Selectina), marcadores del metabolismo (Adiponectina, Insulina basal, HOMA, glicemia basal), marcadores de actividad de la enfermedad (anti DNA, C3, C4), perfil lipídico (Colesterol total, LDL, HDL, Triglicéridos, etc). Tabla 6

HOMA-IR (homeostasis model assessment): permite realizar estimaciones de resistencia insulínica y función de las células beta mediante la determinación de glucosa e insulina plasmáticas en ayunas. La glicemia basal se determinará mediante método enzimático colorimétrico automatizado (ADVIA - Siemens) y la

insulina plasmática mediante inmunoanálisis automatizado (ADVIA - Siemens). Para el cálculo del índice de resistencia a la insulina (HOMAIR) se utilizará la fórmula publicada por Matthews (HOMAIR = (insulina x glucosa)/22,5). Según dicho método, un elevado índice significa una baja sensibilidad a la insulina.

**Tabla 8.**

Valores de Referencia de Analítica Laboratorial

Variable	Valor de Referencia
<b>Apolipoproteína B</b>	189 - 991 ng/ml
<b>Homocisteína</b>	4,44 - 13,56 µmol/L
<b>E- Selectina</b>	17,9 - 79,2 ng/ml
<b>Act Tisular del Plasminogeno</b>	858 - 8756 pg/ml
<b>V CAM</b>	349 - 991 ng/ml
<b>TNF α</b>	< 15,6 pg/ml
<b>Endotelina</b>	0,47 - 2 ng/ml
<b>TGF β</b>	18289 - 63416 pg/ml
<b>Insulina</b>	0- 25 µUI/ml
<b>HOMA</b>	< 3,1

Fuente: Laboratorio CURIE, datos de referencia de reactivos.

**Medidas y otras consideraciones evaluadas por Imágenes.** Medición del Grosor intima-media carotídea para evaluar aterosclerosis subclínica por medio de la ecografía carotídea y la ecocardiografía doppler. Esto se realizó por

un mismo ecografista del Sanatorio Metropolitano las imágenes fueron verificadas por otro especialista de imágenes para corroborar los hallazgos. Se realizaron además ecocardiografías en las que se evaluaron alteraciones tanto estructurales como funcionales (i.e. Hipertrofia del ventrículo izquierdo, valvulopatías, disfunción diastólica, etc)

Para la Ecografía Carotídea se utilizó un transductor lineal de 8 MHz conectado a un equipo Siemens X300. Se valoraron de forma bilateral la carótida común, el bulbo carotideo, la carótida interna y externa con el paciente en posición supina y con la cabeza girada a 45° en sentido contrario. La íntima media carotídea se define como la distancia entre las interfases de la íntima y la adventicia. Se midió el Grosor Intima Media Carotídea en cada territorio utilizando un software especializado. El resultado se expresará en media  $\pm$  DE. Se interpretó como un grosor Intima-media carotídea si esta era mayor o igual a 0,9mm. Se identificó placas utilizando el modo-B más doppler color en todos los segmentos de ambas carótidas, en cortes longitudinales y trasversales. Las placas de ateroma se definen como intrusiones focales dentro de la luz con una altura de más 50% de la IMT más cercana o como un engrosamiento difuso de  $>1,2$ mm.

#### **Cuestionario Clínico y Sociodemográfico en el que se evaluaron variables:**

**Generales.** Edad (definida en años), sexo (Masculino/femenino), procedencia (Asunción/ Gran Asunción / Interior del país), nacionalidad, profesión, escolaridad (primaria, secundaria, universitaria) estado civil (casado, soltero, viudo , unión libre), patologías crónicas asociadas (hipertensión arterial, diabetes, gota, dislipidemia,

obesidad, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, claudicación intermitente, tromboembolismo pulmonar), hábitos (tabaco, actividad física).

**Clínicas.** Se evaluó el índice de Actividad del LES (SLEDAI) que incluyen 24 apartados donde se evalúan diferentes manifestaciones clínicas(i.e. convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, alteraciones visuales, alteraciones de pares craneanos, cefalea lúpica, ACV, vasculitis, miositis, artritis, cilindros urinarios, hematuria, proteinuria, piuria, exantema nuevo, alopecia, úlceras bucales, pleuritis, pericarditis, complemento, anti DNA, fiebre, trombopenia, leucopenia) (ANEXO III), y fármacos utilizados (i.e tratamiento inmunosupresor, corticoides, AINES, hipolipemiantes, antihipertensivos, antidiabéticos orales, insulina y otra medicación habitual).

### **Tamaño de Muestra**

Se utilizó un muestro no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron a todos los pacientes que acudieron en el periodo de estudio y que accedieron a participar y a cumplir con los estudios auxiliares.

### **Análisis y Gestión de Datos**

Con respecto la gestión de datos, estos fueron cargados en un sistema Excel versión Microsoft Office Professional 2013 conforme fueron ingresando al estudio. Se realizó una codificación para el manejo confidencial de los datos de los pacientes. Con respecto al análisis estadístico se utilizó para el análisis el software

SPSS versión 23 las variables cuantitativas se expresarán como media  $\pm$  desvíos estándar (DE) y las cualitativas como frecuencia y porcentaje.

Para el análisis de asociación se utilizó el test de  $X^2$  y el test de correlación de Spearman. Para determinar la potencia de las asociaciones significativas se realizó el Odds ratio con el intervalo de confianza respectivo. Se consideró una significancia estadística al valor de  $p < 0.05$

## Capítulo 5: Resultados

### Características generales de la población incluida en el estudio.

Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, con una media de edad de  $31,06 \pm 11,9$  años. El 84% eran del sexo femenino y en un 92% procedían de Asunción y Gran Asunción. El 44% refirió una educación universitaria. El valor de la media de la evolución de la enfermedad fue de  $89,78 \pm 19,4$  meses. Las demás características clínicas y demográficas se encuentran en la tabla 9. Las manifestaciones clínicas más frecuentes entre los pacientes incluidos se observan en el Gráfico 2.

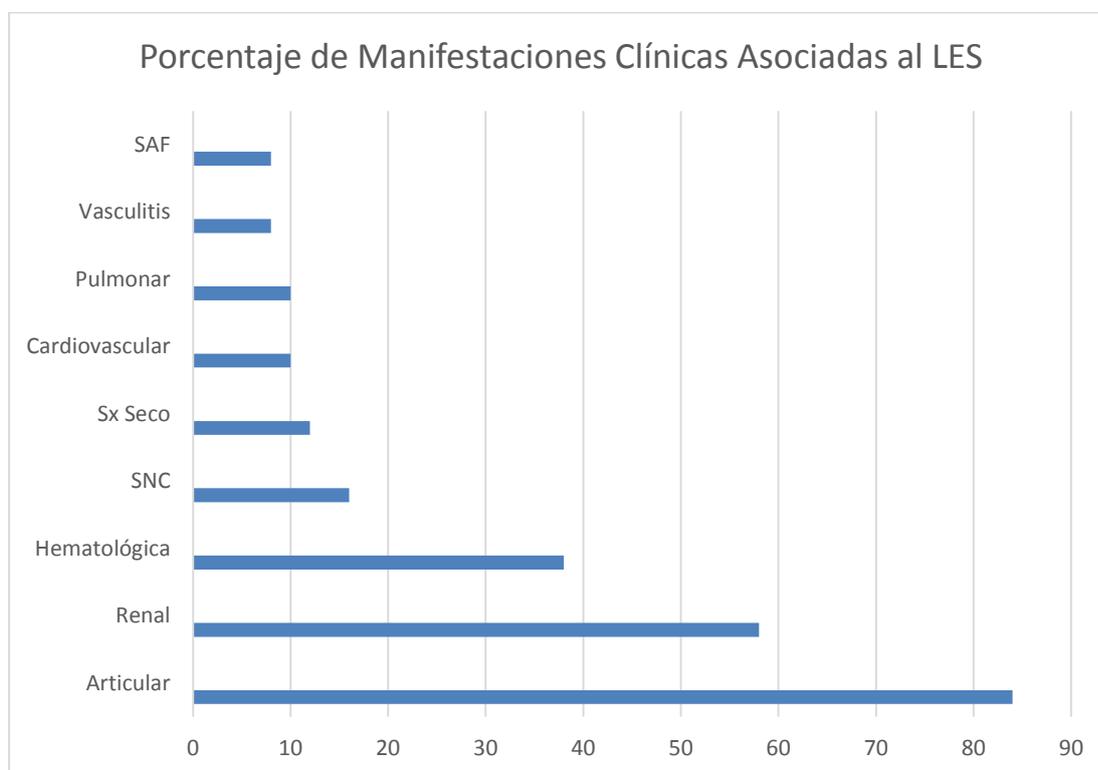


Gráfico 2 : Manifestaciones Clínicas asociadas a LES (N:50)

**Tabla 9.**

Caracterización clínica y socio demográfica de la población incluida en el estudio de pacientes con LES y riesgo CV. N:50

Variable analizada	Media (DE) / %(frecuencia)
<b>Edad</b>	31,06 ± 11,9
<b>Sexo</b>	F: 84%      M: 16%
<b>E. Civil</b>	Soltero: 62% Casado: 26% Unión Libre: 6% Divorciada: 6%
<b>Procedencia</b>	Asunción: 12% Gran Asunción: 80 % Interior: 8%
<b>Escolaridad</b>	Universitaria: 44% Secundaria: 38% Primaria: 18%
<b>Hábitos Tóxicos</b>	Tabaco: 14% OH: 18%
<b>Sedentarismo</b>	78%
<b>Antecedentes Familiares de RCV</b>	HTA: 74% DLP: 48% DM: 36%
<b>Uso de Inmunosupresor</b>	100%
<b>Uso de Glucocorticoides</b>	52%
<b>Uso de Aines</b>	6%
<b>Dosis media de GC</b>	11,7 ± 7,38 mg
<b>Uso de Estatinas</b>	6%
<b>Uso de Antiagregantes</b>	22%
<b>Tiempo de Evolución de la Enfermedad (LES)</b>	89,78 ± 19,4 meses

OH: Alcohol, RCV: Riesgo Cradiovascular, HTA: Hipertensión Arterial; DLP: Dislipidemia; DM: Diabetes Mellitus, AINES: Antiinflamatorios no Esteroideos, GC: Glucocorticoides

En relación a las variables componentes del Síndrome metabólico se constató, Hipertensión Arterial en el 16% de la población, la Circunferencia abdominal media fue de  $88,58 \pm 14,15$  cm (50% alterada), la circunferencia de caderas media fue de  $101,4 \pm 12,5$  cm (90% alterado) y el % grasa corporal en promedio fue de  $22,4 \pm 8,87$  (22% alterado alto) . Se identificó diabetes en el 8% de la población, prediabetes en el 16% de la misma, la media del valor de la hemoglobina glicada fue de  $5,3 \pm 0,7\%$ . La glicemia alterada en ayunas se constató en el 10% de la población, el resto de las variables se pueden observar en la tabla 10

**Tabla 10.**

Componentes del Síndrome Metabólico según la ALAD en la población estudiada. N:50

Variable	Media (DE)	Valores
<b>Cia de Cintura</b>	$88,58 \pm 14,15$ cm	Alto: 50% (25/50) Normal:59%(25/50)
<b>Trigliceridos</b>	$113,5 \pm 56,84$ mg/dl	Alto: 22% (11/50) Normal:78%(39/50)
<b>Terapia con Estatinas</b>		Si: 6% (3/50) No: 94(47/50)
<b>HDL</b>	$44,2 \pm 9,82$ mg/dl	Bajo: 60%(30/50) Normal:40%(20/50)
<b>PAS</b>	$111,56 \pm 17,32$ mmHg	> 130 mmHg: 16%(8/50)
<b>PAD</b>	$70,32 \pm 10,1$ mmHg	>85mmHg: 4%(2/50)
<b>Terapia antihipertensiva</b>		Si: 56%(28/50) No:44%(22/50)
<b>Glicemia en Ayunas</b>	$89,7 \pm 10,7$ mg/dl	Glicemia alterada en ayunas: 10% (5/50)
<b>HbA1C</b>	$5,3 \pm 0,7\%$ ,	Diabetes:8%(4/50) Prediabetes:16%(38/50) Normal:76%(8/50)

CIA: Circunferencia; PAS: Presión Arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial Diastólica

### Síndrome Metabólico en los pacientes incluidos en el estudio

El 40% (20/50) de la población presentaba un Síndrome Metabólico según los criterios de la ALAD; de estos el 24% cumplía con 3 criterios y el 14% cumplía cuatro o más criterios.

El 52% de la población presentaba un IMC alterado (obesidad 16% y sobrepeso 36%), con una media de grasa corporal total de  $22,4 \pm 8,87\%$ .

Se constató dislipidemia en el 66% (33/50) de la población, de los cuales el HDL bajo se encontraba presente en el 60 % (30/50) de la población en estudio. Los valores de las medias de las concentraciones de los parámetros del perfil lipídico se encuentran en la tabla 11.

#### Tabla 11.

Perfil lipídico de los pacientes con LES ingresados al estudio. (N:50)

Determinación	Valor(mg/dl)	% de Valores Anormales
<b>Colesterol Total</b>	158,04 $\pm$ 36,18 mg/dl	Alto: 16%
<b>HDL</b>	44,2 $\pm$ 9,82 mg/dl	Bajo: 60%
<b>LDL</b>	91,54 $\pm$ 27,73 mg/dl	Alto: 10%
<b>VLDL</b>	18,2 $\pm$ 11,3 mg/dl	Alto:18,2%
<b>Trigliceridos</b>	113,5 $\pm$ 56,84 mg/dl	Alto: 22%

HDL: Lipoproteínas de alta densidad LDL: Lipoproteínas de baja densidad VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

El valor de la media de la glicemia basal fue de  $89,7 \pm 10,4$  mg/dl. El 24% presentó una hemoglobina glicada alterada, considerando esto el 4% presentó criterios de diabetes mellitus y el 16% de prediabetes como se observa en la tabla 10. En la

siguiente tabla observamos los componentes del Síndrome Metabólico de los pacientes que cumplieron con los criterios de la ALAD. Tabla 12

**Tabla 12.**

Pacientes con síndrome Metabólico y sus componentes (N:20)

<b>Variable analizada</b>	<b>N° de pacientes que cumplen criterios de ALAD para síndrome Metabólico (%)</b>
<b>Circunferencia Abdominal</b>	
> 94cm en hombres	20 (100%)
>88 en mujeres	
<b>Trigliceridos &gt;150 o tratamiento con antilipemiantes</b>	8 (40%)
<b>HDL</b>	
< 40mg/dl en hombres	17 (85%)
<50 mg/dl en mujeres	
<b>o tratamiento con antilipemiantes</b>	
<b>PAS &gt; 130 mmHg, PAD &gt;85 mmHg o tratamiento con antihipertensivo</b>	9 (47%)
<b>Glicemia alterada en Ayunas, intolerancia en a la glucosa o diabetes</b>	3 (15%)

Sx: Síndrome; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica

**Estudio de asociación de Síndrome metabólico y la actividad de la enfermedad**

Al evaluar la actividad de la enfermedad se constató que presentaban en promedio un SLEDAI de  $2,82 \pm 3,23$  (40% con actividad moderada a alta), el 52% usaba corticoides con una dosis media de  $11,7 \pm 7,38$  mg.

El 100% de los pacientes recibía algún tratamiento inmunosupresor de los cuales el Micofenolato de Mofetilo (52%) y la Azatoioprina (24%) eran las drogas más utilizadas. El 92% de la población recibía además Hidroxicloroquina.

No se constató relación entre Actividad de la Enfermedad y la presencia del Síndrome Metabólico

**Estudio de asociación de Síndrome metabólico y Citoquinas proinflamatorias y otros parámetros de inflamación en el los pacientes incluidos en el estudio**

Los valores de las medias de las citoquinas proinflamatorias y otros parámetros de la inflamación presentes en la población estudiada se observan en la Tabla 13.

Se constató una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de VSG elevada (reactante de fase aguda) y el Síndrome Metabólico ( $p: 0,012$ , OR: 2,33 (IC: 1,23-4,4)). No se constató otra asociación estadísticamente significativa con los otros parámetros medidos, tal y como se observa en la tabla 13.

**Tabla 13.**

Citoquinas proinflamatoria y otros parámetros de inflamación

Marcador serológico	Pctes con LES sin Síndrome Metabólico		Pctes con LES con Síndrome Metabólico		p
	Media (DE)	N de pctes (%)	Media (DE)	N de pctes (%)	
<b>TNF alfa</b>	12,2± 4,8pg/ml	Elevado: 4 (13%)	11, 9 ± 1,9pg/ml	Elevado: 3 (15%)	0,868
<b>Homocisteina</b>	1535±8356,1 µmol/L	Elevado: 5 (17%)	7,8±3,241 µmol/L	Elevado: 1(5%)	0,214
<b>E Selectina</b>	45±20,8ng/m l	Elevado:2 (7%)	53,2±22,28 ng/ml	Elevado:2 (10%)	0,893
<b>TGF beta</b>	32780±2097 3,9pg/ml	Elevado: 3 (10%)	46294,1±5844 1,6 pg/ml	Elevado: 1 (5%)	0,536
<b>Endotelina</b>	1,92±1,75	Elevado: 8 (26%)	2,07±1,4	Elevado: 5(25%)	0,89
<b>VSG</b>	24,3± 16,3mm	Elevado:5 (17%)	34,6 ± 16,58mm	Elevado: 10 (50%)	0,012
<b>Fibrinogeno</b>	400,7±121,4 mg/dl	Elevado :15 (50%)	463,3±145,5 mg/dl	Elevado: 7 (35%)	0,295
<b>PAI</b>	2883±1109,8 pg/ml	Elevado: 0 (0%)	4316,8±1868,8 pg/ml	Elevado: 1 (5%)	0,210
<b>PCR</b>	6,73 ± 5,5mg/l	Elevado: 9 (30%)	6,1 ± 7,6mg/l	Elevado: 9 (45%)	0,279
<b>PCR ultrasensible</b>	2,27± 2,5mg/L	Elevado: 5 (17%)	11,5 ± 11,6mg/L	Elevado: 6 (30%)	0,265

TNF: Factor de Necrosis Tumoral TGF beta: Factor de crecimiento Transformante beta VSG:Velocidad de Sedimentacion Globular PAI: Actvador Tisular del Plasminogeno PCR: Proteina C Reactiva

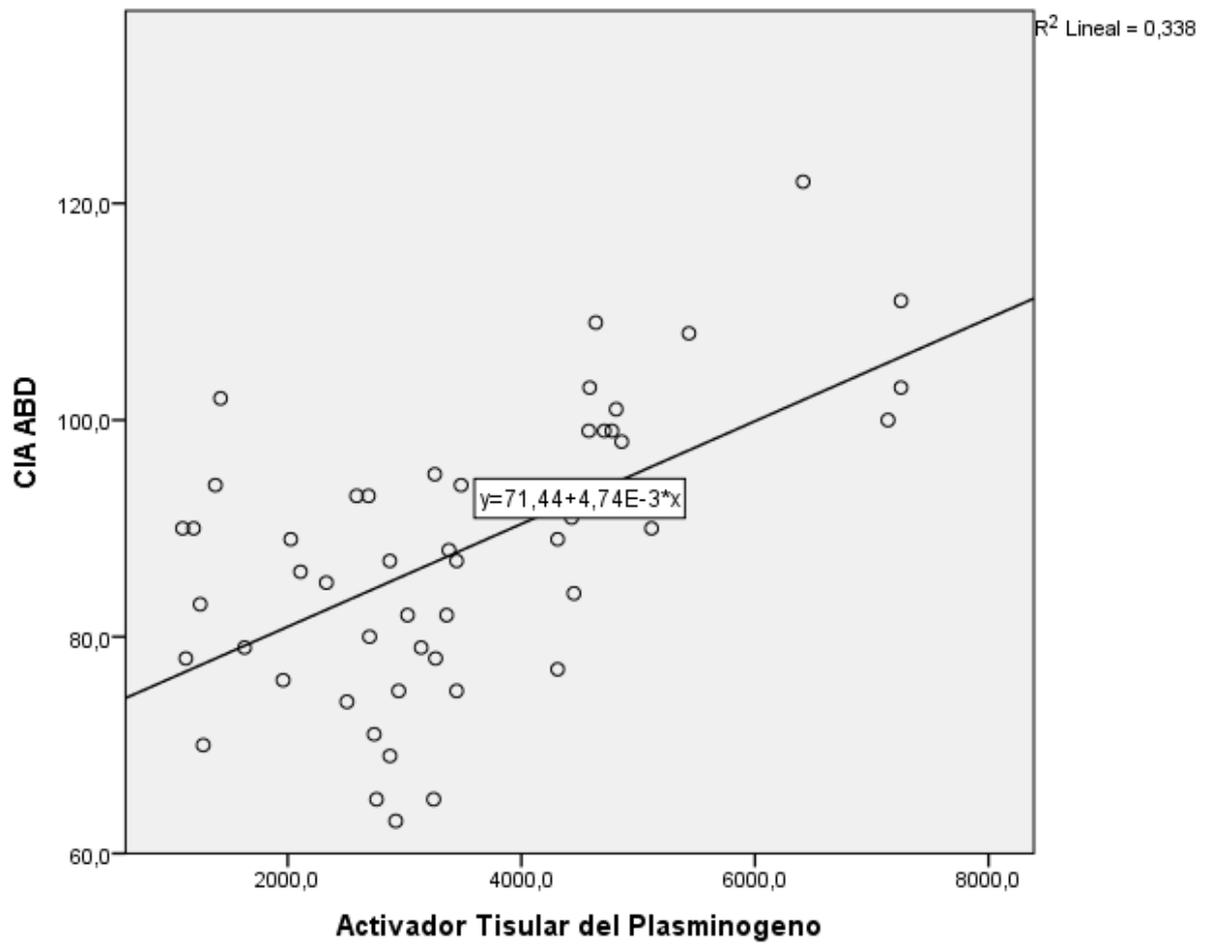
No se constató una asociación estadísticamente significativa cuando se consideró la presencia de obesidad abdominal y estos parámetros de inflamación. Al considerar

la Circunferencia abdominal como variable continua se constató una correlación estadísticamente significativa con las concentraciones del Activador Tisular del Plasminógeno (p:0,00049) y con la E-selectina (p: 0,047)

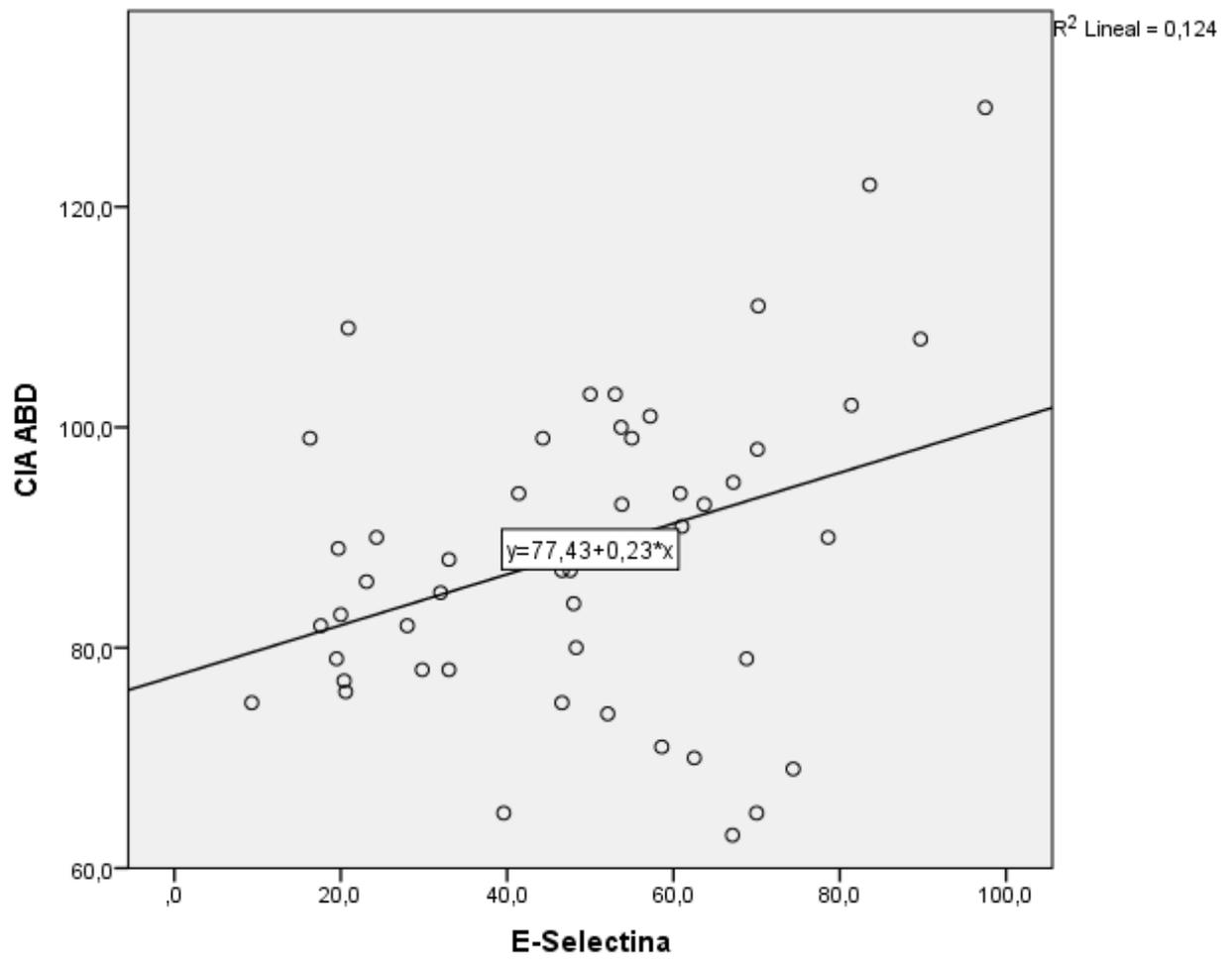
Se constató una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de VSG elevada y el Síndrome Metabólico (p: 0,012, OR: 2,33 (IC: 1,23-4,4)). No se constató otra asociación estadísticamente significativa con los otros parámetros medidos, tal y como se observa en la tabla 13.

Tampoco se constató una asociación estadísticamente significativa cuando se consideró la presencia de obesidad abdominal y estos parámetros de inflamación.

Al considerar la CIA abdominal como variable continua se constató una correlación estadísticamente significativa con las concentraciones del Activador Tisular del Plasminógeno (p:0,00049) y con la E-selectina (p: 0,047). Gráfico 3 y 4



**Grafico 3.** *Correlación entre la Cia Abdominal y las Concentraciones de Activador tisular del Plasminogeno*



**Grafico 4.** Correlación entre la Cia Abdominal y las Concentraciones de E-selectina

También fueron evaluadas algunas moléculas de adhesión (VCAM, E-Selectina) tal y como se detalla en la tabla 14

**Tabla 14.**

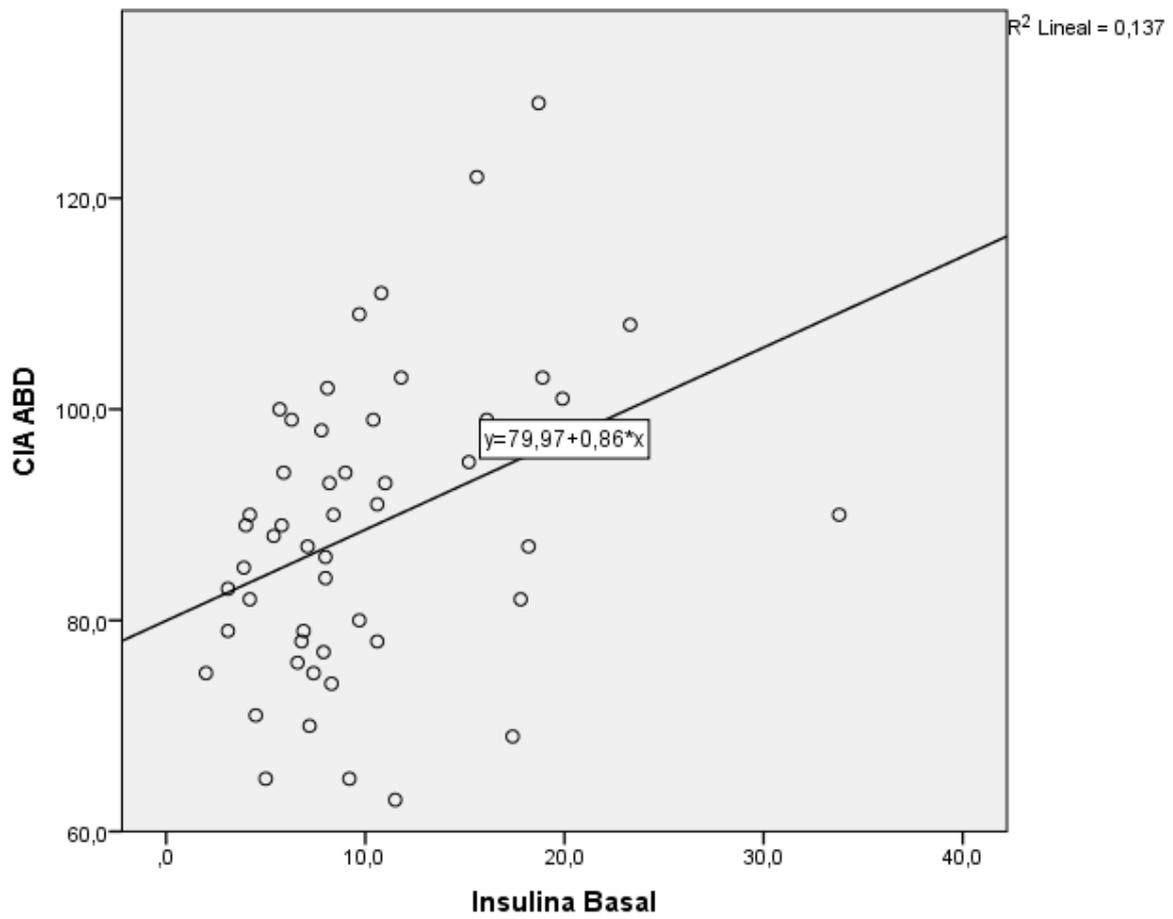
Otros Marcadores Serológicos asociados al síndrome Metabólico

Marcador serológico	Pctes con LES sin Síndrome Metabólico		Pctes con LES con Síndrome Metabólico		p
	Media (DE)	N° de pctes (%)	Media (DE)	N° de pctes (%)	
<b>APO B</b>	433,3±3651 ng/ml	Elevado: 2 (7%)	439,3 ± 294,2 ng/ml	Elevado: 1 (5%)	0,947
<b>V CAM</b>	708,3±346,1 ng/ml	Elevado: 5 (17%)	748,9±221,9 ng/ml	Elevado: 3 (15%)	0,218
<b>Insulina Basal</b>	8,8±5,3 μUI/ml	Elevado:1 (3%)	11,7±6,8 μUI/ml	Elevado:1 (5%)	0,768
<b>HOMA</b>	2,08 ± 1,54	Elevado: 6 (20%)	2,7 ±1,7	Elevado: 6 (20%)	0,417

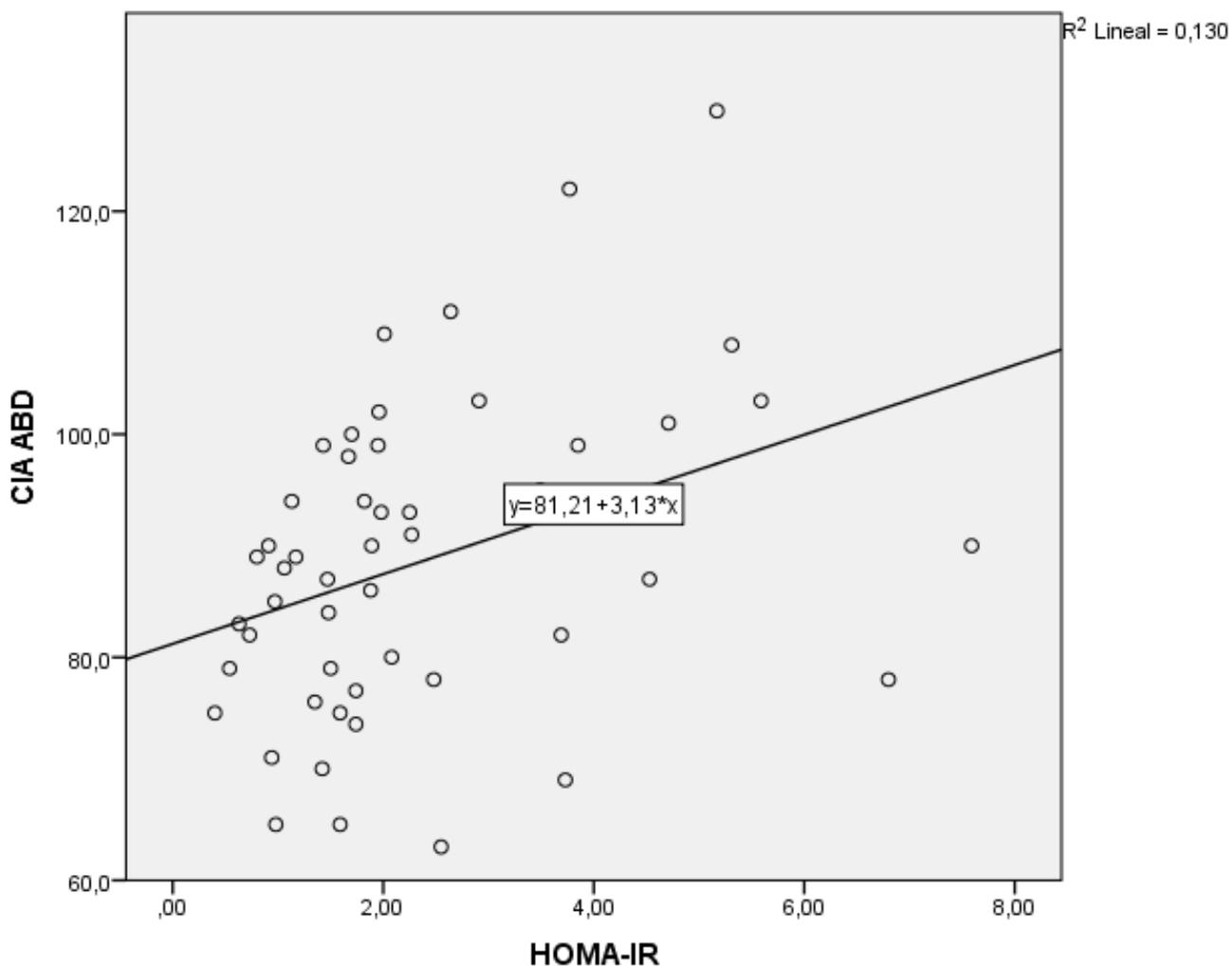
Apo B: Apolipoproteína B. V CAM: moléculas de adhesión vasculares HOMA: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del Síndrome Metabólico ni de la Obesidad Abdominal con relación a estas moléculas estudiadas.

Al considerar la circunferencia abdominal como variable continua se constató una correlación significativa entre esta y las concentraciones de la insulina basal (p:0,004) y HOMA IR (p: 0,002) tal y como se observa en los gráficos 5 y 6.



**Gráfico 5.** Correlación entre los valores de la Cia abdominal y las concentraciones de insulina basal.



**Grafico 6.** Correlación entre los valores de la Cia abdominal y HOMA-IR

**Síndrome metabólico y Grosor de la íntima carotídea y parámetros ecocardiográficos en pacientes incluidos en el estudio.**

Las alteraciones ecocardiografías más frecuentemente encontradas en nuestra población fueron, valvulopatías (insuficiencia mitral y aortica), disfunción diastólica e

## Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo. Tabla 15

**Tabla 15.**

Alteraciones Ecocardiografías en pacientes en Estudio

Variable	Pacientes con LES sin Síndrome Metabólico		Pctes con LES con Síndrome Metabólico	
	Valor alterado %		Valor alterado %	P
<b>Valvulopatía</b>	Si: 23%		Si: 0%	0,8
<b>Disfunción Diastólica</b>	Si: 17%		Si: 5%	0,7
<b>Hipertrofia del VI</b>	Si: 13%		Si: 5%	0,23

En cuanto al análisis de las Ecografías carotideas se observó una media del grosor intima media carotidea (GIM) en la población estudiada de  $0,6 \pm 0,1$  mm valor similar a analizar por separado este mismo parámetro en pacientes con o sin Síndrome Metabólico ( $0,56 \pm 0,14$  vs  $0,63 \pm 0,18$  mm respetivamente). Tabla 16

Se constató placas incipientes en el 18% de los pacientes con síndrome Metabólico aunque estas no condicionaban una estrechez carotidea. No se constató asociación significativa entre la presencia del síndrome metabólico y el GIM en ninguna de sus porciones, ni con la presencia de placas, así como tampoco se constató una correlación entre la Cia abdominal o el porcentaje de grasa con la presencia de GIM engrosado.

**Tabla 16.**

Valores obtenidos de las Ecografías carotídeas

Parametro	Pctes con LES sin síndrome Metabólico		Pctes con LES con síndrome Metabólico	
	Media (DE)	N° de pctes (%)	Media (DE)	N° de pctes (%)
<b>GIM promedio</b>	0,63±0,18mm	Elevado: 3 (15%)	0,56±0,14mm	Elevado: 2 (18%)
<b>GIM carótida común</b>	0,64±0,18mm	Elevado: 2 (10%)	0,57±0,19mm	Elevado: 2 (18%)
<b>GIM carótida internal</b>	0,6±0,18mm	Elevado:3 (15%)	0,55±0,15mm	Elevado:1 (9%)

## Capítulo 6: Discusión

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica en donde participan diversos mecanismos que condicionan un estado inflamatorio importante. Es una enfermedad con una clínica heterogénea que cursa con periodos alternantes de actividad y remisión, siendo una de las principales causa de muerte las de origen cardiovascular, <sup>(39)</sup> lo que coincide con el estudio de Padjen et al <sup>(51)</sup> en el que evaluaron las causas de muerte en un grupo de pacientes croatas con LES donde encontraron que las causas cardiovasculares continúan siendo la causa más frecuente en este grupo de pacientes. Esta mayor frecuencia de afectación se podría explicar en parte por la mayor incidencia de factores de riesgo tradicionales (HTA, Diabetes, Dislipidemia, Sedentarismo, etc) y los no tradicionales (Inmunológicos, Inflamatorios, etc.) Según Wu et al.<sup>(52)</sup> las infecciones continúan siendo causa importante de muerte en estos pacientes debido a la inmunosupresión a la que están sometidos. No obstante, por su parte el Síndrome Metabólico es una patología con una prevalencia en aumento, también relacionada con un proceso inflamatorio crónico y aumento de la morbimortalidad. Ambas patologías, el LES y el Síndrome Metabólico promueven una aterosclerosis acelerada que si se combinan ensombrecen aún más el pronóstico de estos pacientes <sup>(33)</sup>.

En este estudio fueron incluidos pacientes con LES con características clínicas y demográficas que no difieren de otros estudios publicados de otras cohortes latinoamericanas de pacientes con LES.<sup>(53)</sup>

La frecuencia hallada del Síndrome Metabólico en nuestros pacientes con LES fue del 40% muy similar a la frecuencia hallada por Mobini et al. Según la literatura la prevalencia del Síndrome Metabólico en estos pacientes es variable a nivel mundial (25,6-86,5%)<sup>(33,35)</sup>, debido probablemente a diferencias raciales, genéticas y de estilo de vida según el área geográfica. No hay muchos estudios a nivel nacional sobre la prevalencia del Síndrome Metabólico en pacientes con LES (2%)<sup>(54)</sup>.

Existen diversas guías para el diagnóstico del Síndrome Metabólico entre las que se citan la del National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel (ATPIII), la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y la de la International Diabetes Federation (IDF), además de las Guías Latinoamericanas de Diabetes (ALAD) que son las que utilizamos para evaluar los datos del Síndrome Metabólico en nuestros pacientes. Utilizamos estas guías debido a que se basan en la población latinoamericana y se correlacionan mejor con la población en estudio.<sup>(36)</sup>

De nuestra población con Síndrome Metabólico, la mitad de ellos cumplió 3 criterios de los establecidos por la ALAD para el diagnóstico de esta patología.

En este estudio se identificaron varios factores de riesgo cardiovascular presentes en nuestros pacientes con LES como el sobrepeso y la obesidad, la dislipidemia y la Diabetes lo que condicionaron a una alta prevalencia del Síndrome Metabólico.

(11,31,39)

Según la literatura la actividad de la enfermedad se asocia de forma significativa con el Síndrome Metabólico y constituye un factor de riesgo cardiovascular adicional, junto con el uso de corticoides <sup>(55)</sup>. Datos que concuerdan con el estudio de Li et al. <sup>(56)</sup> donde encontraron que la actividad elevada de la enfermedad se correlacionaba de forma significativa con el riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes. Prácticamente la mitad de nuestros pacientes presentaba una actividad de la enfermedad de moderada a alta medida por el SLEDAI y usaban dosis moderadas de corticoides, no obstante esto no se asoció de forma significativa con la presencia del Síndrome Metabólico. En el estudio de Chung et al, en que evaluaron la asociación entre actividad del LES y la presencia de Síndrome Metabólico no encontraron una asociación significativa <sup>(33)</sup>

Otros parámetros de inflamación fueron evaluados, como la PCR y la VSG, de ellas la VSG se asoció de forma significativa con el Síndrome Metabólico. Según la literatura la PCR es la que se relaciona con mayor sensibilidad y especificidad a procesos inflamatorios, mientras que la elevación de la VSG puede estar en relación también a otros factores como la dislipidemia, presente con una alta prevalencia en nuestros pacientes con Síndrome Metabólico y que podría contribuir a explicar la elevación de la VSG <sup>(57)</sup>

Sabemos que el Síndrome Metabólico condiciona un proceso inflamatorio leve, esto asociado al proceso inflamatorio propio del LES agrava más el escenario inflamatorio en este grupo de pacientes. De las citocinas proinflamatorias citadas en la literatura como el TNF alfa, la interleucina 1, la interleucina 6 entre otras relacionadas al Síndrome Metabólico, en nuestro estudio fue evaluado el TNF alfa y

otros marcadores séricos. El TNF alfa producido también por el tejido adiposo, está en estrecha relación con la resistencia a la insulina observada en el síndrome metabólico según diversos estudios. <sup>(58)</sup> No hemos constatado asociación significativa con moléculas relacionadas a la inflamación como el TNF $\alpha$ , Homocisteína, el Fibrinógeno y la presencia del Síndrome Metabólico.

Al evaluar la asociación entre la Circunferencia Abdominal aumentada y las concentraciones del Activador del Plasminógeno, como entre la Circunferencia Abdominal aumentada y las concentraciones de la E Selectina estas si fueron significativas. De las variables antropométricas, según la literatura, se vio que la circunferencia abdominal es la que se relaciona de una forma más precisa con la grasa visceral, y a su vez esto con la dislipidemia aterogénica y la resistencia a la insulina, propiciando un terreno protrombótico con elevación del PAI y del fibrinógeno así como de otras citocinas inflamatorias. <sup>(59)</sup>

En el estudio de Rodriguez et al si se demostró la asociación entre sobrepeso y Obesidad y el aumento del TNF  $\alpha$  y del PAI<sup>(61)</sup>

En respuesta a las citocinas proinflamatorias hay una activación de las células endoteliales y moléculas de adhesión lo que condicionan una disfunción endotelial que precede en años a la disfunción constatada anatómicamente siendo la E Selectina un marcador de daño endotelial precoz lo que podría explicar la elevación de la E Selectina en nuestros pacientes de forma significativa sin que esto haya condicionado aún placas vasculares significativas. <sup>(60)</sup> No obstante nos alerta de un daño endotelial precoz en nuestra población. Tampoco se ha observado una asociación significativa con otras moléculas de Adhesión como la V CAM, así como

tampoco con el TGF  $\beta$ , Aponectina, y la presencia de síndrome metabólico, aunque hay estudios que describen estas asociaciones<sup>(44,45)</sup>

El riesgo cardiovascular es dos veces mayor en pacientes con Síndrome Metabólico que en la población general.<sup>(62)</sup> Entre las alteraciones ecocardiográficas relacionadas con el Síndrome Metabólico se citan la disfunción diastólica subclínica, la cual fue encontrada en nuestra población de una forma no significativa en el 5% de los pacientes con Síndrome Metabólico y en el 17% de los pacientes sin Síndrome Metabólico.<sup>(48)</sup> Varias son las causas relacionadas con la disfunción endotelial en estos pacientes entre los que se mencionan estrés oxidativo, disfunción autonómica, alteraciones en la función mitocondrial y del miosito entre otras.

El grosor intima-media carotídea GIM es un indicador de aterosclerosis subclínica lo que podría desencadenar en eventos isquémicos tanto cerebrales como cardíacos<sup>(63)</sup> y que se relacionan con el Síndrome Metabólico, no obstante la relación entre GIM carotídea en los pacientes con Síndrome Metabólico no resultó significativa.

La limitación principal de este estudio es el número de pacientes incluidos, no obstante este trabajo servirá de base para abrir una nueva línea de investigación relacionada al Síndrome Metabólico en pacientes con enfermedades autoinmunes como el LES.

La falta de asociación significativa entre el Síndrome Metabólico y las citocinas proinflamatorias y otros marcadores séricos, así como entre el Síndrome Metabólico y las alteraciones ecocardiográficas y en la ecografía carotídea en nuestro estudio lo atribuimos al tamaño pequeño de la muestra, no obstante nos da el puntapié inicial

para el comienzo de una nueva línea de investigación con la posibilidad de ampliar el tamaño de la muestra a fin de caracterizar mejor a nuestra población y brindarle una siempre buscada mejor atención que redundara en beneficios para nuestros pacientes.

## Capítulo 7: Conclusión

1-La frecuencia del Síndrome Metabólico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico fue del 40%., entre los componentes del síndrome metabólico se encontró circunferencia abdominal aumentada en el 50%, dislipidemia en el 66%, glicemia alterada en ayunas en el 10%, diabetes en el 4%, prediabetes en el 38% de los pacientes;

2- Las características clínico demográficas de los pacientes del estudio, coinciden con las características clínicas de otras cohortes latinoamericanas estudiadas;

3- Se constató una asociación estadísticamente significativa entre el Síndrome Metabólico y la VSG ( $p:0,012$ ), así como entre la Cía Abdominal y las concentraciones del Activador Tisular del Plasminógeno ( $p:0,00049$ ) y la Cía Abdominal y las concentraciones de la E-Selectina ( $p: 0,047$ );

4- No se constató otras asociaciones estadísticamente significativas con otras moléculas en estudio (TNF alfa, Homocisteina, TGF  $\beta$ , Fibrinogeno, Aponectina, V CAM ) y el Síndrome Metabólico;

5- Se constató una asociación estadísticamente significativa entre la Cía abdominal y las concentraciones de la insulina basal ( $p:0,004$ ) y HOMA IR ( $p: 0,002$ );

6- No se constató asociación estadísticamente significativa entre el Síndrome Metabólico y el grosor aumentado de la íntima media carotídea ni entre el Síndrome Metabólico y las alteraciones ecocardiográficas.

## Capítulo 8: Bibliografía

1. H Sánchez-Rodríguez S, E Barajas-Vásquez G, D Ramírez-Alvarado E, Moreno-García A, Y Barbosa-Cisneros O. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. *Rev Bioméd.* 1 de julio de 2004;15(3):173-80.
2. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. 2008;13.
3. Penalva TP, González PB, Casasempere PV. Lupus Eritematoso Sistémico. :20.
4. Lupus eritematoso sistémico: ¿es una sola enfermedad? [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X16000103>
5. Mayra Paulina Martínez-Godoy, Eber Oliva-Gutiérrez2,, Martín Zapata-Zúñiga, Sergio Hugo Sánchez-Rodríguez. Lupus Eritematoso Generalizado: Características Generales, Inmunopatogenia y Antígenos de Relevancia. *Arch Med.*
6. Rodríguez García AN, Osorio Sagrero SB, Maldonado Velázquez M del R, Faugier Fuentes E. Lupus eritematoso generalizado juvenil: patrones clínicos e inmunológicos en una cohorte de 150 pacientes del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». *An Méd Asoc Médica Cent Méd ABC.* 15 de agosto de 2016;61(3):182-7.
7. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcón-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1 de marzo de 1997;6(3):235-42.
8. Calamia KT, Balabanova M. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* marzo de 2004;22(2):148-56.
9. Gutiérrez CA, Arévalo MC, Coronado H, Restrepo JF, Peña M, Rondón F, et al. Vasculitis: análisis de 12.683 protocolos de autopsia. Estudio de 34 casos. *Rev Fac Med.* 1 de abril de 1996;44(2):75-80.
10. Hernández Martín AD, Puerto Noda I. Artropatía De Jaccoud En El Lupus Eritematoso Sistémico. Revisión De La Literatura A Propósito De Un Caso. 16 de febrero de 2018 [citado 2 de septiembre de 2019]; Disponible en: <https://zenodo.org/record/1174341>
11. Labowitz R. Articular Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 1 de junio de 1971;74(6):911.
12. Manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso sistémico: afección pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa [Internet]. [citado 2 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X18300949>

13. Batún Garrido JA de J, Radillo Alba HA, Hernández Núñez É. Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol.* octubre de 2016;23(4):242-9.
14. Morbilidad cardiovascular y evaluación de aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2019]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962016000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962016000200002)
15. Cuende JI, Pérez de Diego IJ, Godoy D. Enfermedades cardiovasculares y enfermedades inflamatorias sistémicas. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 1 de marzo de 2016;28(2):94-101.
16. Villa-Forte A, Mandell BF. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2011;64(9):809-17.
17. Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico [Internet]. [citado 2 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-pdf-S0121812316300299>
18. Giraldo SP, Naranjo LAG, Duque GMV, Escobar MR. Características de la afección cardíaca de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. 2013;26:12.
19. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992002001000011](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002001000011)
20. Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1 de agosto de 1998;28(1):1-19.
21. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso | Inmunología [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-inmunologia-322-articulo-manifestaciones-cutaneas-del-lupus-eritematoso-S0213962610700172>
22. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) | Nefrología [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-diagnostico-tratamiento-nefritis-lupica-documento-articulo-X0211699512000647>
23. Lesiones renales en el lupus eritematoso diseminado: ausencia de relación entre datos clínicos e histológicos | Nefrología [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-lesiones-renales-el-lupus-eritematoso-articulo-S021169951830002X>

24. La biopsia renal en situaciones especiales. Nefrología [Internet]. noviembre de 2011 65 [citado 8 de noviembre de 2019];(31). Disponible en: <http://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10925>
25. Afecciones oftalmológicas más frecuentemente asociadas a enfermedades reumáticas [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962017000400006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962017000400006)
26. Campos LEC, Tapia JLM, Anaya HV. Alteraciones oftalmológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. :4.
27. Toxicidad ocular por antimaláricos [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992002000400008](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000400008)
28. Las complicaciones neurológicas en pacientes con lupus pueden llegar a ser muy comunes [Internet]. SER. 2015 [citado 8 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ser.es/las-complicaciones-neurológicas-en-pacientes-con-lupus-pueden-llegar-a-ser-muy-comunes/>
29. Díaz-Cortés D, Correa-González N, Díaz MC, Gutiérrez JM, Fernández-Ávila DG. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. Rev Colomb Reumatol. marzo de 2015;22(1):16-30.
30. García Tello A, Villegas Martínez A, González Fernández AF. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. An Med Interna. octubre de 2002;19(10):53-7.
31. Gómez Padrón MV, Torres W, Gómez Padracuten EI, Mérida Álvarez O. Debería ser considerado el síndrome antifosfolípido un nuevo factor de riesgo cardiovascular. Rev Cuba Med. marzo de 2008;47(1):0-0.
32. Sala MF. Mario Foz Sala Ciril Rozman. :210.
33. 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. 1 de febrero de 2007;66(2):208-14.
34. Malesci D, Valentini G, La Montagna G. Metabolic syndrome in inflammatory rheumatic diseases. Reumatismo. 12 de septiembre de 2011;58(3):169-76.
35. Romero-Moreno JR, Ramírez-Villafaña M, González-Ponce F, Díaz-Rizo CV, Araújo-López A, Rodríguez-Hernández TM, et al. Síndrome metabólico en lupus eritematoso sistémico. :8.

36. Robles L, Carlos J. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An Fac Med. octubre de 2013;74(4):315-20. 66
37. Porbén SS. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del Síndrome metabólico. Rev Cuba Aliment Nutr. 31 de diciembre de 2010;20(2):14.
38. Bravo Ramírez A. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES ADULTAS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. Nutr Hosp. 1 de mayo de 2012;(3):950-1.
39. Navarro M, Martínez G, Silva S, Pérez Ybarra LM, Ruíz M, López M. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. ODOUS Científica. 15 de junio de 2011;12:14-20.
40. El tabaco empeora el lupus - Noticias médicas - IntraMed [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2019]. Disponible en:  
<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=24851>
41. Fernández-Solà J. Consumo de alcohol y riesgo cardiovascular. Hipertens Riesgo Vasc. 1 de enero de 2005;22(3):117-32.
42. Efectos del ejercicio físico en personas con lupus eritematoso sistémico: revisión sistemática [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2019]. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359318300029>
43. Duque V, María G. Dieta y lupus. Rev Colomb Reumatol. 1 de abril de 2019;26(2):81-2.
44. Ramírez PGS. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su. 2011;24:10.
45. Zulet M<sup>a</sup> A, Puchau B, Navarro C. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. Nutr Hosp. :17.
46. Gómez-Fernández P, Eady Alonso M, Ruiz A, Rosario Conde Lozano M, Sánchez-Margalet V, Almaraz Jiménez M. Marcadores biológicos de inflamación vascular y aterosclerosis subclínica en el síndrome metabólico. Med Clínica. 1 de septiembre de 2004;123(10):361-3.
47. Ciszek A, Bermúdez V, Leal E, Bermúdez F, Cano R, Finol F, et al. Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y su relación con la aterosclerosis coronaria. 2007;2:7.
48. Cañón-Montañez W, Santos ÁBS, Foppa M. Strain longitudinal global: un parámetro útil para evaluar disfunción ventricular izquierda subclínica en el síndrome metabólico. Rev Colomb Cardiol. 1 de marzo de 2016;23(2):112-9.

49. Ramones I, Cammarata R, Canache BS, Pacheco B. Alteraciones estructurales cardíacas en pacientes obesos con o sin síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular. *Rev Venez Salud Pública*. 2017;5(1 (Enero-Junio (2017))):23-30.
50. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Grosor íntima-media carotídeo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. diciembre de 2012;65(12):1086-93.
51. Padjen I, Cerovec M, Erceg M, Mayer M, Stevanović R, Anić B. Disease characteristics and causes of early and late death in a group of Croatian patients with systemic lupus erythematosus deceased over a 10-year period. *Croat Med J*. 28 de febrero de 2018;59(1):3-12.
52. Wu X-Y, Yang M, Xie Y-S, Xiao W-G, Lin J, Zhou B, et al. Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multicenter nationwide Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. enero de 2019;38(1):107-15.
53. 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)*. enero de 2004;83(1):1.
54. Jarolin M de, Elizabeth D. Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Nac*. junio de 2018;10(1):4-16.
55. Jaj B-G, Oa G-P. Síndrome metabólico y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Interna México*. 2017;9.
56. Li D, Yoshida K, Feldman CH, Speyer C, Barbhaiya M, Guan H, et al. Initial disease severity, cardiovascular events and all-cause mortality among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 18 de 2019;
57. Amaguaña C, Carlos J. Evaluación de la utilidad diagnóstica de la Proteína C Reactiva (PCR) versus la velocidad de sedimentación globular (VSG) como reactante de fase aguda en pacientes diagnosticados con patologías inflamatorias en el Hospital de Especialidades FF.AA N° 1. 2018 [citado 22 de octubre de 2019]; Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/15904>
58. Mendivil CO. Obesity and metabolic syndrome. 2005;30:6.
59. Scarsella C, Després J-P. Tratamiento de la obesidad: necesidad de centrar la atención en los pacientes de alto riesgo caracterizados por la obesidad abdominal. *Cad Saúde Pública*. 2003;19:S7-19.
60. Av A, Tr C, Ei D, Mm P, Mc F, Mc B. Niveles elevados de e-selectina soluble en una población infantojuvenil con sobrepeso. . Vol. 49:5.

61. Rodríguez MMP de A, Rodríguez AJP de A, Gómez LAV. Factores asociados al riesgo vascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Acta Médica Cent. 31 de octubre de 2013;7(4):28-35. 68
62. Fernández-Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. 47(2):15.
63. Acevedo M, Arnaíz P, Corbalán R, Godoy I, Morales D, Chalhub M, et al. Modificación del grosor intima-media carotídeo según factores de riesgo clásicos y síndrome metabólico con o sin inflamación. Rev Chil Cardiol. diciembre de 2009;28(4):337-48.

**Anexo 1: Consentimiento Informado**

## Consentimiento informado para el proyecto: Riesgo cardiovascular en enfermedades inmunomediadas y su relación con los factores tradicionales y no tradicionales. PINV 15-346

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_  
 Código: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_\_\_\_

### FINALIDAD DEL PROYECTO

Actualmente la enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de morbi-mortalidad en la población general, y en particular en las enfermedades inmunomediadas (IMID), cuya tasa ha ido en aumento en las últimas décadas. Se desconoce la prevalencia de enfermedad CV en la población paraguaya con IMID, por lo que es fundamental el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes, para así poder prevenir futuras complicaciones como cardiopatía isquémica (Infarto, Angina de pecho), accidente cerebrovascular (ACV), entre otros. Se incluirán a los pacientes que acudan a las consultas externas de Reumatología- FCM-UNA con el diagnóstico de una enfermedad inmunomediada.

### DESCRIPCIÓN DEL PROCESO:

- A) Se le informará sobre los objetivos del proyecto de investigación para el que se emplearán las muestras y se le responderá a las dudas que pueda plantear.  
 B) Debe proporcionar las muestras y los datos clínicos y epidemiológicos de forma totalmente voluntaria.  
 C) No percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo por las muestras y datos proporcionados y éstas no tendrán valor comercial.  
 D) El no proporcionar su consentimiento, no tendrá ninguna consecuencia en su tratamiento clínico.  
 E) Se le tomará un volumen de 10 ml de sangre venosa mediante una punción en el brazo (la donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días).  
 F) Las muestras estarán codificadas de forma que la identidad del donante será anónima.  
 G) Los productos obtenidos de las muestras y los datos asociados a las mismas se archivarán y quedarán custodiados, por un periodo mínimo de cinco años y máximo de 10 años.  
 Los productos obtenidos de las muestras y de los datos asociados a las mismas podrán ser empleados posteriormente en estudios de investigación sobre enfermedades inflamatorias de base autoinmune tanto nacionales o extranjeros con previa aprobación del comité de ética y científico de las instituciones participantes.

### DECLARACIÓN DEL DONANTE:

He sido informado por el profesional abajo mencionado:

- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales.
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos.
- Que tengo derecho de acceso a los datos personales asociados a mis muestras.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas. Accedo a que los médicos responsables de este estudio me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos.

Nombre Paciente: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
 Médico informante: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
 Telf. de contacto: \_\_\_\_\_

### APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de participación en el estudio,

arriba firmado, con fecha \_\_\_\_\_

Fecha de la revocación \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Para el doctor

Para el paciente

**Anexo 2: Cuestionario Clínico**

# RIESGO CARDIOVASCULAR EN IMID (LUPUS-PY)

## 1.- Datos Personales

Ci: \_\_\_\_\_ Código: \_\_\_\_\_ Fecha de inclusión: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_ Número de hijos: \_\_\_\_\_  
 RHC: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_

## 2.- Factores de Riesgo y Eventos de Riesgo

### 2.1. Factores de Riesgo Tradicionales

#### Hipertensión Arterial:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

#### Diabetes:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

#### Gota:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

#### Dislipidemia:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

#### Obesidad:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

#### Insuficiencia Cardíaca:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

### 2.2. Eventos de Riesgo

#### Cardiopatía Isquémica:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

Tipo: \_\_\_\_\_

Agregaría: Si  No

IAM: Si  No

#### ACV:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

#### Tromboembolismos:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

#### Insuficiencia Renal:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

#### Claudicación Intermitente:

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_  
 Previo diagnóstico: Si  No

## 3.- Antecedentes Familiares

#### Hipertensión Arterial:

Si  No

#### Dislipidemia:

Si  No

#### Diabetes:

Si  No

#### Gota:

Si  No

#### Cardiopatía Isquémica:

Si  No

#### Insuficiencia Cardíaca:

Si  No

#### ACV:

Si  No

#### Enfermedad Tromboembólica:

Si  No

## 4.- Hábitos Tóxicos

Tabaco:  Cigarrillos  Cigaro  Masca Tabaco

Fecha de inicio (mes/año): \_\_\_\_\_

Fecha de suspensión (mes/año): \_\_\_\_\_

Al inicio de la enfermedad estaba fumando? Si  No  Ex-fumador: Si  No

Cantidad de Tabaco por día: \_\_\_\_\_

Alcohol:  Vino  Cerveza  Whisky  Caña

Semanal (ml): \_\_\_\_\_

Consumición semanal al inicio de la enfermedad:

Obs: 1 vaso de vino 200 ml, un vaso de cerveza 250 ml

Otros tóxicos: Drogas: \_\_\_\_\_

## 5.- Actividad Diaria (Ejercicios regulares más de 40 min a 3 veces semana)

Actividad regular  Actividad ocasional  Ninguna actividad física

**6.- Dieta** (veces/semana)

Consumo de: Lácteos: \_\_\_\_\_ Carne: \_\_\_\_\_ Huevo: \_\_\_\_\_ Frutas: \_\_\_\_\_ Verduras: \_\_\_\_\_ Embutidos: \_\_\_\_\_  
 Agua al menos 2 litros por día: \_\_\_\_\_

**7.- AEA**

Fecha de inicio de síntomas (mes/año): \_\_\_\_\_ Fecha de diagnóstico (mes/año): \_\_\_\_\_  
 Forma de inicio (mono, oligo, poliartricular): \_\_\_\_\_

**8.- Manifestaciones****a) Vasculitis:**

Si  No  Fecha Dx: (Año): \_\_\_\_\_

Vasculitis (piel)  Úlcera digital

Infarto ungueal \_\_\_\_\_

Otros (especificar): \_\_\_\_\_

**b) Afectación articular:**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

**c) Afectación Pulmonar:**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

Derrame pleural  Enferm Intersticial

Bronquiolitis Obliterante  Hemorragia

Hiperinflación Pulmonar

Otros (especificar): \_\_\_\_\_

**d) Afectación Cutánea:**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

**e) Afectación CV:**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

Pericarditis  Endocarditis

Miocarditis

Otros (especificar): \_\_\_\_\_

**f) Anormalidades Hematológicas:**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

Anemia  Trombocitosis

**g) Afectación Renal**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

**h) Síndrome antifosfolípido:**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

Anticuerpos positivos (especificar): \_\_\_\_\_

i) Otros: \_\_\_\_\_

**j) Afectación Ocular:**

Si  No

Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Queratoconjuntivitis seca

Episcleritis  Escleritis

Escleromalacia  Uveítis

Queratitis Ulcerativa

Otros (especificar): \_\_\_\_\_

**k) Afectación del SN:**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

SNC  Neuropatía Periférica

**l) Síndrome Seco:**

Si  No  Fecha Dx: \_\_\_\_\_

Xerofalimia  Xerostomía

**9.- Tratamiento actual (Hidroxicloroquina, Metotrexato, Leflunomida, Ciclofosfamida, Azatioprina, Micofenolato)**

Fármaco	Dosis (mg/d, mg/sem)	Vía de administración	Fecha de inicio

**- Glucocorticoides:**

Si  No  Nombre: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio (duración de tratamiento): \_\_\_\_\_

**- ANES:**

Si  No  Nombre: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio (duración de tratamiento): \_\_\_\_\_

**10.- Tratamiento concomitante: Si  No  (encerrar en círculo los tics recibidos)**

Estatinas (nombre, dosis)	IECA (nombre, dosis)	ARA-II (nombre, dosis)	Bloq Canales Ca (nombre, dosis)
BB (nombre, dosis)	Diuréticos (nombre, dosis)	Ca + Vit D (nombre, dosis)	AAS (nombre, dosis)
Antidiabéticos D (nombre, dosis)	Insulina (nombre, dosis)	Bifosfonatos (nombre, dosis)	Ac Fólico
Cimetidol	Antidepresivos	Anticoagulantes	Otros

**11.- Examen físico:**

PA (mmHg): \_\_\_\_\_ Peso(kg): \_\_\_\_\_ Talla (cm): \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_  
 Cía abdominal (cm): \_\_\_\_\_ Cía de cadera (cm): \_\_\_\_\_  
 SELENA -SLEDAI: \_\_\_\_\_ HAD: \_\_\_\_\_ VGP (0-100): \_\_\_\_\_ VGM (0-100): \_\_\_\_\_ Esc. dolor (0-100): \_\_\_\_\_  
 DORIS: \_\_\_\_\_

**12.- Laboratorio:**

Hb: _____	HTO: _____	Leucos: _____	Plaquetas: _____
Urea: _____	Cr: _____	GOT: _____	GPT: _____
Glic: _____	Col T: _____	Col HDL: _____	Col LDL: _____
Tg: _____	ac. urico: _____	PCR ultrasensible: _____	Col VLDL: _____
FVW: _____	I CAM: _____	V CAM: _____	Apo B: _____
E-selectina: _____	Act Tisular Plas: _____	TTPA: _____	Fibrinógeno: _____
Factor de crecimiento endotelial: _____	HbA1C: _____	TNF alfa: _____	Endotelina: _____
	Insulinorresistencia por HOMA: _____	VSG: _____	IL-6: _____
		Albumina: _____	

**13.- Inmunología:**

ANA: \_\_\_\_\_ anti-DNA: \_\_\_\_\_  
 Título: \_\_\_\_\_ Título: \_\_\_\_\_  
 Otras: \_\_\_\_\_

**14.- Estudios de imágenes:****Mediciones Electrocardiográficas**

1. Duración máxima de la Onda P: (Onda P Max) \_\_\_\_\_
2. Dispersión de la Onda P: (Onda P Disp) \_\_\_\_\_
3. Bloqueos: (Bloq) \_\_\_\_\_
4. Hemibloqueo: (Hem-B) \_\_\_\_\_

**Mediciones Ecocardiográficas**

1. Diámetro de la aurícula izquierda-Modo M (AI Diam-M): \_\_\_\_\_
2. Diámetro de la aurícula izquierda-Bidimensional (AI Diam-B): \_\_\_\_\_
3. Volumen de la aurícula izquierda (AI Vol): \_\_\_\_\_
4. Índice de volumen de la aurícula izquierda (AI Vol Index): \_\_\_\_\_

**Mediciones de la ecografía carotídea**

1. Grosor de la íntima-media (GM-Promedio): \_\_\_\_\_
2. GM-Carótida común (pared distal): \_\_\_\_\_
3. GM-Carótida interna (pared distal): \_\_\_\_\_
4. Placas carotídeas: \_\_\_\_\_
5. Estenosis carotídeas: \_\_\_\_\_
6. Velocidad de flujo carotídeo: \_\_\_\_\_

**15.- Escala:**

Escala de Framingham: \_\_\_\_\_  
 mSCORE: \_\_\_\_\_

**Anexo 3: SLEDAI**

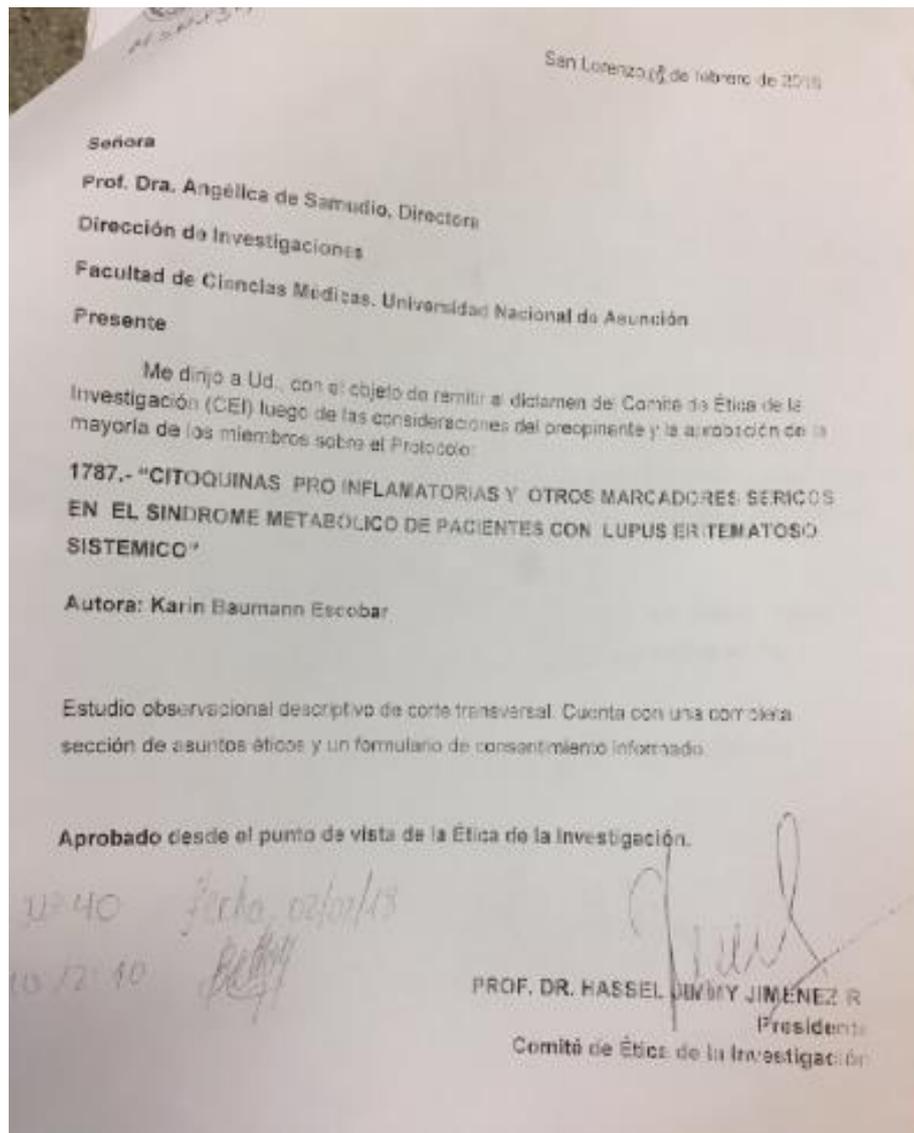
**INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI**  
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

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

**Anexo 4: Aprobación del Comité de Ética**



**Anexo 5: Sugerencias del Dpto de Investigación**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES**

D1

IDENTIFICACIÓN	
NÚMERO DE EXPEDIENTE	
TESES ANALIZADA	"CITOCINAS PRO INFLAMATORIAS Y OTROS MARCADORES SERICOS EN EL SÍNDROME METABÓLICO DE PACIENTES CON LUPUS ERMATEMATOSO SISTÉMICO"
AUTOR	Dra. Karla Maruato Escobar

ANÁLISIS DEL ANTEPROYECTO DE TESIS	
1. TÍTULO	Sin recomendaciones
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	Sin recomendaciones
3. OBJETIVOS	Se recomienda reevaluar los objetivos específicos pues los expresados al ser cumplidos no concuerdan a los expresado en el objetivo general. El primer objetivo específico mencionado podría utilizarse como objetivo general
4. JUSTIFICACIÓN	Sin recomendaciones
5. METODOLOGÍA	
5.1. Diseño	Sin recomendaciones
5.2. Muestreo	Sin recomendaciones
5.3. Sujetos	
5.3.1. Población <i>expositora</i>	Sin recomendaciones
5.3.2. Población <i>accesible</i>	Sin recomendaciones
5.3.3. Marco <i>temporal</i>	Sin recomendaciones
	Sin recomendaciones

Ayuda: Manual Libro de Actas de la Comisión de Investigación

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES**

D1

5.3.4. Fuentes de la muestra	
5.3.5. Orígenes de inclusión	Se recomienda
5.3.6. Recolección de datos	Se recomienda
5.4. Variables	Se recomienda
5.5. Instrumentos de trabajo	Se recomienda
5.6. Mediciones	Se recomienda
5.7. Tamaño de la muestra	Se recomienda
5.8. Análisis y gestión de datos	Se recomienda
5.9. Control de calidad y pre-test	Se recomienda
5.10. Aspectos éticos	Se recomienda
6. CRONOGRAMA	Se recomienda
7. BIBLIOGRAFÍA	Se recomienda
8. ANEXOS	Se recomienda
<b>DICTAMEN</b>	SI BIEN SE SUGIERE VOLVER A REDACTAR LOS OBJETIVOS EL PRESENTE ANTESPROYECTO PUEDE SER DESARROLLADO.

## **Vita**

Karin Baumann Escobar

-Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Nacional de Asunción.

Facultad de Ciencias Médicas en el año 2008

-Especialista en Medicina Interna por la Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Médicas. Segunda Cátedra de Clínica Médica en el año 2013

-Especialista en Didáctica de la Educación Superior por la Universidad Nacional de Asunción en el año 2014

- Especialista en Reumatología Clínica por la Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra de Reumatología en el año 2017.

- Actualmente se desempeña como Auxiliar de la Enseñanza en la Segunda Cátedra de Clínica Médica en la asignatura de Medicina Interna 1 y especialista en Reumatología en la Torre de Consultorios del Hospital de Clínicas.

