

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVII, Número 2; 2015 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Correlación de las cifras de proteína C reactiva y aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Correlation of C-reactive protein and atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus

Yanileydys Hernández Muñiz^I, Zoila Marlene Guibert Toledano^{II}, Gil Alberto Reyes Llerena^{III}

^IEspecialista de 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología. Facultad 10 de Octubre.

^{II} Dra C. Especialista de 1er Grado en Reumatología. Profesora e Investigadora Auxiliar.

^{III} Dr C. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología. Profesor e Investigador Titular. CIMEQ.

Centro Reumatología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Método: se realizó estudio descriptivo, prospectivo de casos y controles con pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico fueran atendidos en el Centro de Reumatología y el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Habana, durante el periodo comprendido entre Julio del 2010 a Julio del 2012.

Objetivo: evaluar la correlación entre los valores de proteína C reactiva y presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Resultados: el estudio incluyó 62 pacientes con lupus eritematoso sistémico. La media de edad en el grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico fue 40.9 años, predominando, el rango entre 35-44 años. Prevalció el grupo étnico no blanco tanto en pacientes y controles: 67.7 % Se observó placa ateromatosa en 22 enfermos (35.5 %), de los cuales 13,6 % tuvo algún evento coronario. Se constató Proteína C reactiva positiva en 41 pacientes, de los cuales 22 presentaban placa ateromatosa.

Conclusión: la concentración de proteína C reactiva puede ser empleado como marcador de aterosclerosis subclínica, ya que su concentración se correlaciona con el grosor íntimo-medía y con depósitos calcificados en el complejo íntima media.

Palabras clave: proteína C reactiva, lupus eritematoso sistémico, aterosclerosis

ABSTRACT

Method: a descriptive, prospective study of cases and controls with patients with a diagnosis of systemic lupus erythematosus attended in the Center of Rheumatology and CIMEQ, Havana, from July 2010 to July 2012.

Objective: to evaluate the correlation between the values of reactive protein *c and the presence of subclinical atherosclerosis in patients with them.

Results: the study included 62 patients with THEM. The average age in the group of patients with THEM was 40.9 years old, predominating, the rank between 35-44 years old. There was prevalence of the no white ethnic group either in patients or controls: 67.7 %. atheromatose plate was observed in 22 patients (35.5 %), out of which 13,6 % had some coronary event. Positive reactive Protein C was corroborated in 41 patients, out of which 22 presented atheromatose plate.

Conclusion: the concentration of C-reactive protein can be used as a marker of subclinical atherosclerosis, since its concentration correlates with the intimate-average thickness and with calcified deposits in the intimate average complex.

Keywords: C-reactive protein, systemic lupus erythematosus, atherosclerosis

INTRODUCCIÓN

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

Probablemente, la etiología del LES sea múltiple, con varios factores independientes que coinciden en una persona para producir la enfermedad.¹⁻³

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

Por años se ha considerado que los pacientes con LES presentaban mayor tasa de enfermedad Aterosclerótica (ATE). Esta afirmación responde a un mayor número de factores de riesgo tradicionales observados en estos casos, pues en general, los pacientes presentaban un perfil lipídico proaterogénico secundario al uso de corticoides y muchas veces al síndrome nefrótico concomitante. Del mismo modo, ha sido reportada la obesidad, el sedentarismo y una mayor frecuencia de hipertensión arterial (HTA).⁵

La arteriosclerosis es un término genérico que se refiere al engrosamiento y el endurecimiento de las arterias, independientemente de su tamaño. Cuando afecta a arterias de mediano y gran calibre se denomina aterosclerosis. Este es un proceso inflamatorio y crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares, y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y

células inflamatorias, las cuales pasan por diferentes estadios.^{6,7}

Esta entidad generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la ruptura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis. Este hecho causa parte de sus manifestaciones clínicas. De ahí que se utilice el término de enfermedad aterotrombótica, en un intento de incluir ambos procesos en una misma entidad.⁸

Numerosos marcadores séricos se han propuesto en los últimos años como predictores de aterosclerosis y de su complicación trombótica. Estos incluyen marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) o las interleucinas, y marcadores de trombosis como el fibrinógeno o el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I). Entre todos ellos, el más estudiado es la PCR.^{9,10}

La PCR es un reactante de fase aguda que sirve como marcador inflamatorio. Se produce fundamentalmente en el hígado en respuesta a la interleucina 6. Algunos autores han descrito varios mecanismos: oxidación de LDL, disminución de la producción de óxido nítrico, producción de factor tisular, producción de PAI-I, activación del complemento, entre otros, a través de los cuales la PCR podría influir directamente en la vulnerabilidad vascular. Por lo cual, no sería solamente un marcador pasivo del proceso inflamatorio.

En sujetos en prevención primaria se han descrito más de una docena de estudios prospectivos en los que la concentración de PCR es un fuerte predictor de futuros eventos coronarios, ictus, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca congestiva y mortalidad cardiovascular. Esta relación es independiente de los factores de riesgo tradicionales, aunque

pierde fortaleza tras ajustar por ellos. Al utilizar la determinación de PCR de alta sensibilidad se consideran valores < 1 , $1-3$ y > 3 mg/l como de bajo, medio y alto riesgo cardiovascular, respectivamente, aunque el gradiente de riesgo cardiovascular es continuo a lo largo de todo el espectro de valores mensurables. La concentración de PCR puede ser un marcador de aterosclerosis subclínica, ya que su concentración se correlaciona con el grosor íntima-media y con el grado de calcificación de las arterias coronarias. En pacientes en prevención secundaria la PCR predice el riesgo de un nuevo evento, tanto en sujetos con enfermedad coronaria estable como en sujetos con un síndrome coronario agudo. Además, el tratamiento con estatinas reduce la PCR, independientemente del descenso del cLDL, y hay una mejor evolución clínica cuanto más baja sea la concentración de PCR alcanzada.

Se realiza este estudio para evaluar el papel predictor de la PCR y su relación con la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con diagnóstico de LES.

MÉTODOS

De un total de 358 pacientes atendidos en el Centro de Reumatología del HDCQ "10 de Octubre" y en el Centro de Investigaciones médico-quirúrgicas (CIMEQ) de la Habana durante el periodo de un año comprendido entre Julio del 2010 a Julio del 2011; los enfermos procedentes de todo el país, cumplieron, para el diagnóstico, con los criterios de clasificación para LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982.¹¹

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

La muestra quedó constituida por un total de 62 pacientes. Se conformó grupo control con similitud de características sociodemográficas que no presentaran enfermedad inflamatoria del tejido conectivo ni enfermedades crónicas no transmisibles que requirieran el uso de esteroides.

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

Se tuvo en cuenta además variables relacionadas con el LES como: tiempo de evolución de la enfermedad, índice de

actividad medido por MEX-SLEDAI y daño acumulado medido por SLICC/ACR.

Técnica de realización de la Ecografía Doppler carotídea

Se realizó ultrasonografía doppler carotídea en modo B, en el servicio de radiología del CIMEQ. Esta técnica fue llevada a cabo por el mismo ecografista quien desconocía el diagnóstico de cada paciente. La misma se desarrolló con el paciente en posición de decúbito supino, colocándose el transductor lineal de 7.5 MHz en el cuello del paciente y evitando la compresión de la vena yugular. Se realizó la valoración de la arteria carótida común, en corte longitudinal y en 3 sitios diferentes:

1^{ro} - Bulbo

2^{do} - 1 cm. en sentido descendente y

3^{ro} - Entre las dos mediciones anteriores.

El equipo imagenológico empleado fue "ATORA".

De acuerdo a datos previamente publicados, el complejo íntima-media se consideró patológico cuando era mayor de 1.0 mm; se determinó la presencia de placa cuando dicha medición era mayor de 1.3 mm.¹¹

Análisis estadístico

El análisis de los resultados se efectuó con la utilización del paquete estadístico: SPSS versión 13.0 para Window.

Se realizó el cálculo de números absolutos y porcentajes para las variables demográficas: sexo, edad, grupos étnicos. Además se calculó la media y la desviación estándar a la variable edad.

Se realizó el cálculo de frecuencias absolutas y relativas para evaluar el comportamiento de la aterosclerosis subclínica y sintomática en pacientes y controles, con un nivel de significación de 0,05.

Para el análisis de la asociación de los factores de riesgo tradicional y la presencia de placa ateromatosa se efectuó chi-cuadrado, con un nivel de significación de 0,05.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El presente estudio incluye a 62 pacientes con diagnóstico de LES. Se observó un franco predominio del sexo femenino (91.9 %), así como grupo étnico no blanco (67.7 %) y el grupo etario más significativo fue de 35 a 44 años. La media de edad fue de 40.9 años.

En la tabla 1, se aprecia la distribución de pacientes y controles de acuerdo a la presencia de aterosclerosis subclínica y sintomática. Se apreció que 22 pacientes con LES presentaron placa ateromatosa, De los 22 pacientes

con placa, hubo 3 casos con antecedente de enfermedad arterial coronaria, 13,6 %.

Tabla 1. Frecuencia de pacientes con LES de acuerdo a la presencia de aterosclerosis subclínica y sintomática.

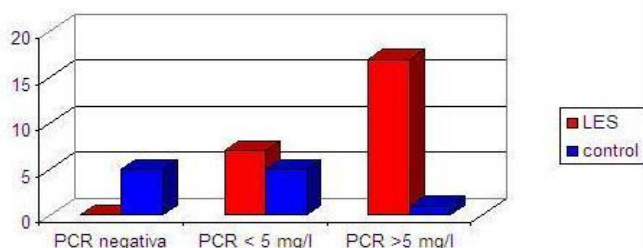
	Pacientes LES (n=62)		Grupo control (n=60)		p
	n	%	n	%	
Presencia de placa	22	35.5	10	16.7	0.024
Aterosclerosis sintomática	3	13,6	1	10	0.183
Engrosamiento íntima media	24	38.7	11	18.3	0.013

En la tabla 2 se muestran los posibles factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis subclínica o EAC: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hábito de fumar, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, sobrepeso, menopausia, así como la presencia de engrosamiento íntima-media y presencia de placa, tanto en pacientes con LES como controles. En el caso de la HTA, se apreció un mayor número de enfermos en los pacientes con LES 24 (38.7 %), comparados con los controles 9 pacientes (15.0%). Al realizarse análisis estadístico de chi-cuadrado, resultó significativa la presencia de HTA en los pacientes con LES, así como la hipercolesterolemia.

El engrosamiento íntima-media pudo apreciarse en 24 enfermos (38.7 %) y 11 controles (18.3 %), resultando el mismo significativo al realizarse análisis estadístico. La presencia de placa se observó en ambos grupos comportándose de la siguiente forma: 22 pacientes (35.5 %) y 10 controles (16.7 %), se observó, al emplearse chi-cuadrado, significación estadística de la presencia de placas en pacientes con LES.

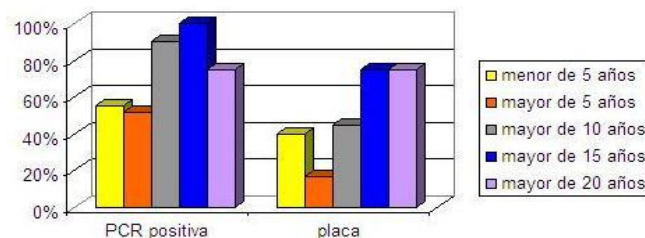
En cuanto a la relación de los valores de PCR y engrosamiento del complejo íntima media, se pudo apreciar que en dichos pacientes con mayores valores de PCR se apreciaba mayor engrosamiento por ecografía carotídea del complejo íntima media.

Gráfico no. 1: Distribución de pacientes y controles de acuerdo a valores de PCR y engrosamiento del complejo íntima media.



Se apreció PCR positiva en todos los pacientes con diagnóstico de LES, observándose cifras más elevadas en aquellos con más años de evolución de la enfermedad, los cuales a su vez presentaban mayor índice de actividad medida por MEX-SLEDAI.

Gráfico no. 2: Relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad, Proteína C Reactiva y presencia de placa aterosclerótica.



La PCR es un reactante de fase aguda que sirve como marcador inflamatorio. La concentración de PCR puede ser un predictor de aterosclerosis subclínica, ya que su concentración se correlaciona con el grosor íntima-media¹⁷ y con el grado de calcificación de las arterias. En el siguiente estudio se pudo apreciar relación de las cifras de PCR con la presencia de engrosamiento del complejo íntima media así como la presencia de placa.

Los factores de riesgo tradicionales HTA e hipercolesterolemia, en el presente estudio, fueron significativos en los pacientes con LES y presencia de aterosclerosis sintomática, observándose semejanza a estudios de cohorte internacionales.

Tabla 2. Frecuencia de aparición de los factores de riesgo tradicionales en pacientes con LES y controles

Factor de riesgo	Pacientes (n=62)		Control(n=60)		p< 0.05
	No.	%	No.	%	
HTA	24	38.7	9	15.0	0.003
DM	10	16.1	3	5.0	0.079
Hábito de fumar	9	14.5	20	33.3	0.015
Hipercolesterolemia	12	19.4	4	6.7	0.038
Hipertrigliceridemia	14	22.6	6	10.0	0.061
Sobrepeso	23	37.1	19	31.7	0.671
Etapa postmenopáusicas	19	30.6	17	28.3	0.78
Engrosamiento íntima media	24	38.7	11	18.3	0.013
Presencia de placa	22	35.5	10	16.7	0.018

En estudio de cohorte realizado en Baltimore en 229 pacientes con LES, se reportaron 29 eventos cardiovasculares en el grupo de pacientes, los cuales presentaban cifras

elevadas de colesterol, antecedentes de HTA, tiempo de evolución de la enfermedad y uso de esteroides.¹²⁻¹⁴

Un estudio longitudinal que incluyó 498 pacientes lúpicas estudiadas, reportó 33 eventos cardiovasculares, identificándose en análisis multivariado como factores de riesgo el tiempo de duración de la enfermedad, uso prolongado de esteroides, hipercolesterolemia y la etapa postmenopáusica.^{15,16}

Otros investigadores han publicado la existencia de 34 eventos vasculares a partir de 546 pacientes estudiados. Estos consistieron en: angina, IAM, intervenciones vasculares y accidente vascular encefálico.

Se identificaron, mediante análisis multivariado; la edad, el hábito de fumar, elevados niveles de proteína C reactiva y la presencia de síndrome antifosfolípidos como factores de riesgo.¹⁷⁻¹⁹

Como limitaciones del estudio, se debe tener en cuenta que dado el tamaño muestral no se tuvieron en cuenta factores inherentes al LES como los índices de actividad y daño acumulado.

La frecuencia de aterosclerosis subclínica y sintomática fue superior en los enfermos con LES comparados con los controles.

En la cohorte de Toronto, en 561 pacientes estudiados, se documentó la presencia de eventos vasculares ateroscleróticos en el 9.6 %, siendo la afección neuropsiquiátrica y el hábito de fumar los factores de riesgo significativos.²⁰

Es interesante el reporte de 97 eventos vasculares en 1249 pacientes estudiados, siendo la raza blanca, la edad al diagnóstico de LES, HTA, la obesidad, el hábito de fumar e historia familiar de enfermedad arterial coronaria, los factores significativos.²¹

Estos datos reportados nos motivan a estudios futuros de elementos inherentes al LES y su asociación con la presencia de aterosclerosis como el tiempo de evolución, presencia de daño acumulado y terapéutica esteroidea.

En resumen, los resultados mostrados reflejan que la aterosclerosis y la EAC son hechos frecuentes en pacientes con LES, y que del mismo modo, factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, están ligados a la aterosclerosis subclínica en esta enfermedad. Esto nos convoca a la persistencia, por parte de los especialistas de Reumatología,

en el pesquisaje y control de los mismos en nuestros enfermos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Battagliotti CA, Kilstein J, Gentiletti AA, Pons Estel B. *Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos. 2da. Buenos Aire Ed: CB Eitores; 1998. p. 187-94.*
2. Petri M. *La cohorte de Lupus de Hopkins. Puesta al día. Clínic Rheumatic Disease of North America (Edición Española). 2000;(2):203-17.*
3. Font J, Khamashta M, Vilardell M. *Lupus Eritematoso Sistémico. Segunda parte, Capítulo VI. Barcelona: Ed. MRA, S.L; 1996. p. 73-239.*
4. Hetjmancik MR, Wright IC, Quint R, Jennings, FL *The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Am Heart J. 1964;68:119-30.*
5. Jensen G, Sigurd B. *Systemic lupus erythematosus and acute myocardial infarction. Chest. 1973;64:653-4.*
6. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA., Smythe HA, Ogryzlo MA.. *The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1976;60:221-5.*
7. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. *Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal mortality pattern revisited. QJM. 1985;55:87-98.*
8. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. *Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. J Rheumatol. 1995;22:1259-64.*
9. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. *Measurements of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. Arthritis Rheum. 1988;31:817-25.*
10. Cisternas M. *Atherosclerosis en Enfermedades Reumatológicas. ¿Mito o Realidad?. Reumatología. 2006;22(1):9-13.*
11. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. *Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. Lancet. 1996;348:1120-4.*
12. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE. *Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1997;145:408-15.*
13. Rahman P, Urowitz M, Gladman D, Bruce I, Genest J. *Contribution of traditional risk factors to coronary artery*

- disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26:2363-8.
14. Esdaile J, Abrahamowicz M, Grodsicky T, Li Y, Panaritis C, Berger RD, Senécal JL. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;(10):2331-37.
15. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
16. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:1355-74.
17. Lahoz C, Mostaza J M. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev. Esp Cardiol.* 2007;60(2):184-95.
18. Petri M, Pérez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93:513-9.
19. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr, Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al, for the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3947-57.
20. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events (AVE) in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol.* 2007;34:70-5.
21. Urowitz M. B, Gladman D, Ibañez D. Atherosclerotic Vascular Events in a Multinational Inception Cohort of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research.* 2010;62(6):881-7.

Los autores refieren no tener conflictos de intereses

Recibido: 15 de enero 2015

Aprobado: 27 de febrero de 2015

Publicado: 30 de abril de 2015

Autora para la correspondencia: Dra. Yanileydys Hernández Muñiz E-mail: Yanileydys@infomed.sld.cu
Centro de Reumatología, Calzada de 10 de Octubre No 122 esquina Agua Dulce. Cerro. La Habana, Cuba