

Artículo Original

ISSN: 1315 2823
INDICE REVENCYT: RV0003
LATINDEX: 18219
PERIODICA
IMBIOMED

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Risk cardiovascular factors in patients with systemic lupus erythematosus

Navarro María¹, Martínez Gerardo¹, Silva Scarlet¹, Pérez-Ybarra Luis², Ruíz María³, López Mariela¹.

¹Departamento Clínico Integral.

²Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud
Sede Aragua. Universidad de Carabobo.

³Servicio de Reumatología del Hospital Central de Maracay.
marielalopezb@hotmail.com

Recibido: 09/04/2011
Aceptado: 22/04/2011

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un desorden inflamatorio crónico que está asociado con el desarrollo prematuro y severo de enfermedades cardiovasculares, las cuales constituyen una principal causa de morbi-mortalidad en esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue determinar el perfil lipídico y marcadores de inflamación (proteína C reactiva ultrasensible y fibrinógeno), como factores potenciales de riesgo cardiovascular en pacientes con LES. La muestra fue 25 mujeres con LES. Se determinó ICC, índice de masa corporal (IMC), triglicéridos (TG), colesterol total (CT), c-HDL, c-LDL, fibrinógeno y PCRus. Se realizaron estadísticos descriptivos, ANOVA; los datos fueron analizados usando SPSS 15.0. El valor promedio del ICC fue 0,84; IMC: 28,2 Kg/m²; fibrinógeno: 414,9 mg/dL; c-HDL: 31,2mg/dL y PCR: 158,7 mg/L. 60% presentaron sobrepeso u obesidad; 48% mostró ICC en riesgo. Todas las mujeres presentaron niveles elevados de PCR, mientras que 62% tuvieron elevado el fibrinógeno. Estos resultados sugieren que las pacientes con LES de esta muestra tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: LES, dislipidemias, proteína C reactiva, fibrinógeno.

Summary. Risk cardiovascular factors in patients with systemic lupus erythematosus

The systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disorder that is associated with premature and severe development of cardiovascular diseases, which constitutes a main cause from morbid-mortality in this disease. The objective of this study was to determine lipidic profile and markers of inflammation (C- reactive protein and fibrinogen) as potential risk cardiovascular factors in patients with SLE. The sample was 25 women with SLE. Were determinate waist hip ratio (WHR), body mass index (BMI), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), HDL-c, LDL-c, fibrinogen and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP). Statistical descriptive and ANOVA were realized. The data were analyzed by using SPSS 15.0. Mean WHR was 0.84; BMI: 28.2 Kg/m²; fibrinogen: 414.9 mg/dL; HDL-c: 31.2mg/dL and hsCRP: 158.7 mg/L. 60% were overweight/obesity; 48% showed WHR in risk. All the women had high levels hsCRP, while that 62% had high fibrinogen. These results suggest that patients with SLE of this sample have a high risk of suffering cardiovascular disease.

Key words: SLE, dyslipidemia, C- reactive protein, fibrinogen.

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad de etiología desconocida en la que se produce una lesión tisular y citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno. El LES puede afectar cualquier parte del organismo, siendo los sitios más frecuentes el aparato reproductor, piel, riñones, pulmones, hígado, vasos sanguíneos y sistema nervioso central. Su mayor prevalencia ocurre en mujeres (9:1) entre los 15 y 40 años de edad; sin embargo, el comienzo de la misma puede ocurrir en la infancia o la vejez. Es más frecuente en personas de raza negra que en blancos, pero también están predispuestos al LES las personas de origen hispánico y asiáticos.¹

Con respecto a las complicaciones asociadas a esta patología, las enfermedades cardiovasculares han emergido como una principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con LES, debido a un acelerado desarrollo de aterosclerosis, como también a un elevado riesgo de presentar eventos aterotrombóticos. En este sentido, la prevalencia de eventos cardiovasculares secundarios a la aterotrombosis en estos pacientes es 14,07%, en la cual 7,04% corresponden a la angina de pecho, 4,22% infarto agudo de miocardio y 2,81% accidentes cerebrovasculares.²

Es importante destacar, que la prevalencia de eventos cardiovasculares en esta población es de 6-10% y la incidencia anual de aproximadamente de 1,2-1,5%.³ Comparando esta población con las mujeres que no presentan LES, éstas tienen de cinco a seis veces mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular y aquellas con LES, entre 35 a 44 años de edad tienen 50 veces más riesgo de desarrollar un evento cardiovascular.⁴ Una posible explicación al aumento del riesgo cardiovascular en LES, es un incremento de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos (hábito tabáquico, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial). En un estudio caso-control, se mostró una tasa más alta de hipertensión y de diabetes mellitus; así como, también niveles séricos aumentados de colesterol, triglicéridos y fracciones c-LDL y VLDL en pacientes con LES, en comparación con los controles, quienes además, tuvieron menos actividad física.⁵

Ahora bien, las causas de dislipidemia en LES no están muy bien establecidas, pero éstas pueden agruparse en factores relacionados a la enfermedad *per sé* o relacionados al tratamiento. Existen estudios que señalan que, autoanticuerpos a las proteínas involucradas en el metabolismo de las lipoproteínas puede ser una causa de dislipidemia en pacientes con LES. Otro factor, que puede estar relacionado en estos pacientes y contribuye a la dislipidemia, es la insuficiencia renal. Por tanto, la insuficiencia renal crónica y el síndrome nefrótico están asociados con anormalidades específicas en las lipoproteínas.⁶

Asimismo, en diversos estudios se ha encontrado que la presencia de obesidad contribuye al riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.⁷ La obesidad puede ser diagnosticada nutricionalmente a través de los indicadores antropométricos, como el índice de masa corporal (IMC) e índice cintura/cadera (ICC), los cuales se recomiendan para la vigilancia y seguimiento de enfermedades aterogénicas.⁸

La alteración de algunos factores de riesgo cardiovascular clásicos, no pueden explicar en ciertos casos el incremento de riesgo que presentan estos pacientes para sufrir algún evento cardiovascular; sin embargo, existen otros factores que se deben tomar en cuenta, tales como, tiempo de evolución de la enfermedad, menopausia temprana, uso de fármacos (corticosteroides), daño de la función renal, resistencia a la insulina, hiperhomocisteinemia, incremento de los niveles de proteína C-reactiva (PCR), concentración plasmática elevada de fibrinógeno, presencia de inmunocomplejos circulantes y/o de proteínas del complemento encontrados en esta enfermedad.^{2,9}

En este sentido, se ha demostrado que la presencia de múltiples factores en estos pacientes, aumentan el riesgo de sufrir aterosclerosis y tromboembolismo venoso, por lo que la interacción entre los mecanismos inflamatorios y de coagulación cooperan en la patogénesis de la enfermedad vascular arterial en LES.¹⁰ En mujeres con LES, se ha observado un nivel elevado de células endoteliales apoptóticas, que se correlacionan fuertemente con el daño de la función vascular y el incremento en la concentración del

factor tisular soluble, afectándose los marcadores de activación de célula endotelial (factor Von Willebrand, fibrinógeno e inhibidor del activador de plasminógeno-1).¹

Se ha evidenciado, que el LES es *per sé* un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Es evidente, que la enfermedad por sí sola, principalmente, el comprometimiento renal y su tratamiento, pueden originar el desarrollo de diferentes factores de riesgo tradicionales; aunados al estado inflamatorio crónico que genera la enfermedad, el cual es un factor fundamental en la aparición de aterosclerosis en estos pacientes. Al igual que en la población general, en los pacientes con LES, es necesario un control estricto de los diferentes factores de riesgo tradicionales, pero a una edad más temprana; además, de un control exhaustivo de la actividad de la enfermedad; por tal motivo esta investigación tuvo como objetivo principal determinar los factores de riesgo cardiovascular clásicos y proteínas de fase aguda en pacientes con LES.

Materiales y métodos

La investigación fue de tipo descriptivo, correlacional y de corte transversal.

La muestra estuvo constituida por 25 pacientes del sexo femenino, con un promedio de edad $34,5 \pm 8,5$ años, que acudieron a la consulta del servicio de reumatología del Hospital Central de Maracay, estado Aragua, durante el período de junio a octubre del 2009. Se revisaron las historias clínicas de las pacientes, considerándose como criterios de exclusión, aquellas que presentaron infecciones agudas, cirugías recientes, trastornos hepáticos y embarazos. Se identificaron las complicaciones del LES, tratamiento con esteroides y evolución de la enfermedad.

La participación en el estudio, fue autorizada por cada paciente, firmando un consentimiento informado, previamente aprobado por el Comité de Bioética del mencionado hospital.

A cada paciente se le extrajo 10 mL de sangre venosa, después de un ayuno de 12 h., para las determinaciones de variables hematológicas, perfil lipídico y PCR ultrasensible (PCRus).

Medición de variables antropométricas

El peso se determinó con una balanza Health-o-Meter, previamente calibrada, con la paciente descalza y en ropa ligera; los valores obtenidos se expresaron en Kg. Para la talla se utilizó el tallímetro y las medidas obtenidas se expresaron en metros.

Se calculó el índice de masa corporal a través de la fórmula peso/talla^2 (Kg/m^2), considerándose *déficit*: $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$; *normal*: $18,5$ a $24,9 \text{ Kg/m}^2$; *sobrepeso*: 25 a $29,9 \text{ Kg/m}^2$; *obesidad*: $> 30 \text{ Kg/m}^2$.¹¹

La circunferencia abdominal se determinó con una cinta métrica no extensible, tomando como punto de referencia entre el reborde costal inferior y la cresta iliaca, por encima de la cicatriz umbilical¹²; se consideró riesgo: $> 88\text{cm}$.¹³

Para la medición de la cadera, la paciente permaneció de pie con los brazos a los lados y los pies juntos; se tomó como punto de referencia la máxima circunferencia sobre los glúteos.¹² Con ambas variables, se construyó el índice cintura-cadera (ICC); considerándose riesgo $> 0,85$.¹¹

Determinación de parámetros hematológicos

Los parámetros hematológicos se determinaron a través de un equipo automatizado (Coulter AcT8). Para la hemoglobina (Hb) se consideró normal $> 12\text{g/dL}$ y leucocitos: 3 a 10000 mm^3 . El fibrinógeno se determinó por una modificación del método de Ratnoff y Menzie.¹⁴ El valor de referencia establecido para riesgo cardiovascular fue $200\text{--}400 \text{ mg/dL}$.

Determinación del perfil lipídico

La determinación del colesterol total (CT) se realizó por el método colesterol-esterasa, colesterol oxidasa (CHOD-PAP, Bioscience), considerándose riesgo un valor $\leq 200 \text{ mg/dL}$.

El c-HDL, a través de la precipitación diferencial de las lipoproteínas de polianiones; se consideró riesgo: $< 50 \text{ mg/dL}$.¹⁵

El c-LDL colesterol y VLDL colesterol se obtuvieron mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald, con valores de referencia $\leq 150 \text{ mg/dL}$.

dL¹⁵ y ≤ 30 mg/dL, respectivamente, y para los triglicéridos a través del método G.P.O TRINDER, se consideró riesgo: > 150 mg/dL.¹³

Determinación de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus)

El nivel sérico de PCRus se determinó mediante un kit de ELISA específico para PCR en humanos, de acuerdo al protocolo recomendado por los fabricantes (DRG International). Se realizó una curva de calibración con un estándar de PCR, para así poder determinar el valor sérico de PCR a 450 nm. Se consideró normal: 1,0 mg/L- 3,0mg/L y alto riesgo: $>3,0$ mg/L.¹⁵

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo por medio del paquete estadístico SPSS 15.0, los datos se presentan como la media $\pm$ DS. Para establecer la relación de las variables se realizó un análisis de covarianza múltiple (ANOVA). Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Al evaluar las historias clínicas de las 25 pacientes, las complicaciones en orden de frecuencia fueron enfermedad renal 48% (n: 12), hipertensión arterial 36% (n: 9), osteoporosis 28% (n: 7), accidentes cerebrovasculares (ACV) y diabetes mellitus con un 20% (n: 4), alteraciones isquémicas-vasculares y afecciones dermatológicas con 10% (n: 2), para ambas complicaciones.

En relación al tratamiento con esteroides, 88% (n: 22) de la muestra recibió prednisona en una dosis de 5-50 mg/d. Además, se evidenció que las pacientes recibieron Cellcept 25% (n: 5), Plaquenol 20% (n: 4) y complejos vitamínicos 40% (n: 10).

En la tabla 1 se muestra los valores promedios, rango máximo y mínimo de las variables estudiadas. Se observa que las mujeres se encontraban en sobrepeso; además, eran anémicas. Los valores promedios de fibrinógeno, colesterol, HDL y PCR estaban alterados, así como el ICC.

Tabla 1. Valores promedios, rango máximo y mínimo de las variables evaluadas

Variables evaluados	X	DE	Rango mínimo	Rango máximo
Edad	34,6	8,8	18	49
IMC (Kg/mm ²)	28,2	6,8	19,68	42,41
ICC	0,84	0,84	0,74	0,96
Hemoglobina (g/dL)	10,8	1,2	7,2	13,5
Fibrinógeno (mg/dL)	414,9	175,5	82,9	763,8
Colesterol (mg/dL)	179,6	50,8	70	277
c-HDL (mg/dL)	31,2	15,9	10	60
c-LDL (mg/dL)	126	49,4	15	253
Triglicéridos (mg/dL)*	111,5	42,4	25	188
PCRus (mg/L)	158,7	87,6	20	339,2

IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura cadera; PCRus (PCR ultrasensible)

Valores expresados en promedios y desviación estándar

*ANOVA $p < 0,05$

La tabla 2 reporta la distribución de frecuencia del IMC, ICC, c-HDL, c-LDL, colesterol y fibrinógeno de la muestra evaluada. El 60% de las mujeres presentaron sobrepeso u obesidad; el 48% mostró ICC en riesgo y más de la mitad de la muestra reportaron valores alterados tanto del c-HDL como fibrinógeno. Todas las pacientes presentaron valores elevados de PCR y el 40% leucopenia (datos no mostrados en tabla).

Tabla 2. Distribución de frecuencia del IMC, ICC, c-HDL, colesterol y fibrinógeno de la muestra evaluada.

Variables	n	%
IMC		
- Normal	9	40,9
- Sobrepeso	4	18,2
- Obesidad	9	40,9
ICC		
- Normal	13	52
- En riesgo	12	48
c-HDL		
- Normal	5	20
- En riesgo	20	80
Colesterol		
- Normal	16	64
- En riesgo	9	36
Fibrinógeno		
- Normal	8	38,1
- En riesgo	13	61,9

IMC (n:22); ICC (n:25); c-HDL (n:25); colesterol (n:25); fibrinógeno (n:21)

Discusión

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica autoinmune crónica heterogénea, la cual afecta principalmente a las mujeres (90%). El tratamiento *per sé* ha mejorado gradualmente, las tasas de mortalidad han disminuido y la comorbilidad cardiovascular ha crecido como un problema clínico; sin embargo, las enfermedades circulatorias son hoy en día una causa de mortalidad entre los pacientes con LES.¹⁶

Los factores clásicos de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemias tienen un papel importante en la aterogénesis y en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, estos factores por sí solos no explican la patogénesis de esta enfermedad en esta población, debido a su carácter multifactorial.¹⁷

Los resultados de esta muestra arrojaron que las principales manifestaciones fueron renales, cardiovasculares y metabólicas. Jiménez y col,¹⁸ realizaron un meta-análisis, reportando que existen estudios en los cuales han evaluado los factores tradicionales de riesgo en pacientes con LES y enfermedad cardiovascular clínicamente establecida, aunque las cohortes estudiadas difieren en sus características étnicas. La edad avanzada en el momento del diagnóstico y la hipercolesterolemia, se encontraron significativamente asociadas con la enfermedad cardiovascular, así como también la duración de la enfermedad, la duración del tratamiento con glucocorticoides y la hipertensión arterial.¹⁸

Casi la mayoría de las mujeres de este estudio, recibían tratamiento con corticoides, condición que puede favorecer la aparición de la arteriosclerosis, aumentando o favoreciendo el desarrollo de tres factores tradicionales de riesgo, como son la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la obesidad. En una investigación realizada por Petri y col, mostraron una asociación entre el aumento del colesterol total, de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con los esteroides, debido a que el metabolismo de estos fármacos se realiza a nivel hepático; esta asociación se observó con dosis de glucocorticoides superiores a 10 mg/d.¹⁹

Sin embargo, existen otros estudios que demuestran que en el LES, se generan alteraciones en el metabolismo lipídico que no se relacionan con el tratamiento glucocorticoide ni con la presencia de enfermedad renal. Esta dislipemia, se caracteriza por elevación de VLDL y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de la apolipoproteína A1.²⁰

Con respecto al ICC e IMC, se evidenció que las mujeres presentaron valores elevados de estos indicadores antropométricos, los cuales son indicativos de riesgo cardiovascular y de obesidad respectivamente. En este sentido, se ha demostrado que el incremento de estos índices, se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades coronarias en personas con LES, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.^{7,8}

Las dislipidemias fueron el principal hallazgo que caracterizó a esta muestra, ya que se encontraron valores incrementados de colesterol, c-LDL y una disminución de c-HDL. Estos resultados son similares a los reportados por Nutall y col, en un estudio en 53 mujeres con LES, el cual se evidenció un perfil lipídico aterogénico, caracterizado por concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol y c-LDL.²¹

En otro sentido, es importante resaltar el papel de la inflamación en las enfermedades cardiovasculares, el LES es una enfermedad inflamatoria crónica, por lo que es probable que los mecanismos inflamatorios contribuyan a la aterogénesis, en la cual, la respuesta celular mediada por monocitos/macrófagos y células T, produce lesiones a nivel del endotelio favoreciendo de esta manera el desarrollo, progresión y ruptura de la placa aterotrombótica.²² Los macrófagos en el subendotelio, internalizan grandes cantidades de LDL-oxidada y cambian a células espumosas, lo que genera una respuesta inflamatoria que conlleva a la producción de citocinas pro-inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), IL-1 β , IL-6 y proteínas de fase aguda (PCR y fibrinógeno), las cuales son consideradas factores de riesgo cardiovascular.²³⁻²⁵

En el presente estudio se evidenció un estado pro-inflamatorio en las pacientes, corroborado por los niveles elevados de los marcadores de inflamación.

El fibrinógeno contribuye a la patogénesis vascular, ya que tiene efecto sobre la función de las células endoteliales, la permeabilidad vascular y en el tráfico de células inflamatorias,²⁶⁻²⁹ contribuyendo de esta manera al daño endotelial.

Al respecto, Manzi y col,²⁷ han mostrado la asociación entre arteriosclerosis y marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Los complejos inmunes, presentes en el LES, fijan C1q que al unirse a los receptores de C1q endoteliales, provocan la expresión de moléculas de adhesión como P-selectina, E-selectina, VCAM-1 e ICAM-141, lo que origina la adhesión de leucocitos y monocitos que se diferenciarán a macrófagos. Estos fagocitarán a las LDL oxidadas, formándose las células espumosas y/o placa grasa, fase inicial en la formación de la placa de ateroma.

Todos estos resultados sugieren que las pacientes con LES de esta muestra, tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que se sugiere que en la evolución de esta patología, es necesario realizar un control protocolizado, no sólo de la enfermedad en sí, sino también de los diferentes factores de riesgo cardiovasculares asociados, ya que el diagnóstico temprano de la aterosclerosis podría disminuir la morbi-mortalidad por complicaciones cardiovasculares que presentan los pacientes afectados con LES.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo financiero otorgado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH-UC). A todos los pacientes que conformaron la muestra; a la colaboración prestada por el personal médico y de enfermería del servicio de reumatología del Hospital Central de Maracay, Dra. Yanira Martínez (Jefa del Servicio de Reumatología), a las Licenciadas en Bioanálisis: Milai Salazar Dulce Henríquez y Ariyuri Borges del Laboratorio de Análisis Especiales de la Escuela de Bioanálisis.

Referencias

1. Meester E, Hjalmar H, Spronk H, Hamulyak K, Rosing J, Rowshani A et al. The inflammation

and coagulation cross-talk in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2007; 18:21-8.

2. Alvarenga F. Lupus Eritematoso Sistémico, nuevos marcadores de riesgo para Aterotrombosis. *Arch Bras Cardiol*. 2006; 87 (3):300-6.
3. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:2331-37.
4. Freire de Carvalho J, Hanaoka B, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. C reactive protein and its implications in systemic lupus erythematosus. *Acta Reum Port*. 2007; 32:317-22.
5. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD. Risk factors for coronary heart disease in women with Systemic Lupus Erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(11):3159-167.
6. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallet DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1999; 43:924-9.
7. Sánchez-Castillo C, Pichardo-Ontiveros E, López P. Epidemiología de la obesidad. *Gac. Med. Mex*. 2004; 140 (2):S3-19.
8. Oviedo G, Moron de Salim A, Solano L. Indicadores antropométricos de obesidad y su relación con la enfermedad isquémica coronaria. *Nutr. Hosp*. 2006; 21(6):695-98.
9. Soubrier, M, Sylvain M, Dubost JJ. Atheroma and systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2007; 74:566-70.
10. Prandoni, P., Bilora, F., Marchiori, A., Bernardi, E., Petrobelli, F., Lensing A.W. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348:1435-41.
11. OMS. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS. Serie de Informes Técnicos 1990; 797.

12. Gibson R. Principles of nutritional assessment. Oxford University Press USA; 1990.
13. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-496.
14. Ratnoff, O., Calvin, M. A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. J. Lab. Clin. Med. 1951; 37:516-20.
15. Lu B, Zhang S, Wen J, Yang Y, Yang G, Zhang Z et al. The New Unified International Diabetes Federation/American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Metabolic Syndrome Definition: Does it correlate better with C-reactive protein. J Int Med Res 2010; 38: 1923 - 32.
16. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei G et al Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. Arthritis Research & Therapy 11(6): 186-93.
17. Sahena H, Bruce I. Terapia de penetración: Lupus Eritematoso Sistémico como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Clin. Pract. Cardiovasc. Nat. Med. 2005; 2(8): 423-30.
18. Jiménez S, Font J, Ingelmo I. Lupus eritematoso sistémico y enfermedad cardiovascular. Med Clin (Barc.). 2002; 119(18):699-706.
19. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D.W. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1994; 96:254-9.
20. Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1994; 21:1264-7.
21. Nuttall L, Heaton S, Piper M, Martin U, Gordon C. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: evidence of increased oxidative stress and dyslipidemia. Rheumat. 2003; 42:758-62.
22. Fostegard J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. Lupus 2008; 17(5), 364.
23. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000; 342:836-43.
24. Pepsys M, Hirschfield J. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003; 111:1805-12.
25. Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, Lyrenas L, Huang Y, Wiman B. Interleukin-6 serum levels and genotypes influences the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis. 2003; 171:359-67.
26. Nikpour M, Gladman D, Ibañez D, Urowtz MB. Variability and correlates of high sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. University of Toronto Lupus Clinic and Rheumatic Disease. 2009; 18 (11): 966-73.
27. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2009; 42:51-60.
28. Levi M, Keller TT, Van Gorp E, Ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. Cardiovasc. 2003; 60:26-39.
29. Guo F, Liu J, Wang C, Liu N, Peipe L. Fibrinogen, fibrin and FDP induce C-reactive protein generation in rat vascular smooth muscle cells: Pro-inflammatory effect on atherosclerosis. Biochemical and Biophysical research communications. 2009; 390:942-46.