

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.**

**FACTORES AMBIENTALES EN LA ACTIVIDAD Y DAÑO ORGÁNICO  
ACUMULADO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Reumatología

María Virginia García Francis

Tutor: Martín Alberto Rodríguez Betancourt

Caracas octubre de 2016

## **ÍNDICE DE CONTENIDO**

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>MÉTODOS</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>40</b>

## RESUMEN

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: FACTORES AMBIENTALES EN LA ACTIVIDAD Y DAÑO ORGÁNICO ACUMULADO

María Virginia García Francis CI 16638356, email: [marivi.2012@gmail.com](mailto:marivi.2012@gmail.com).

Curso de especialización en Reumatología

Martín Alberto Rodríguez Betancourt CI: 3204553, email: [martinalbertove@yahoo.com](mailto:martinalbertove@yahoo.com). Especialista en Reumatología y Medicina Interna.

**Objetivo:** Identificar los factores ambientales relacionados con la actividad y daño acumulado por la enfermedad en una cohorte de pacientes con LES.

**Métodos:** Se incluyeron 106 pacientes con LES atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas. Se determinó el grado de actividad y daño orgánico de la enfermedad mediante el SLEDAI y el SDI-SLICC, respectivamente, así como eventos de vida y calidad de vida a través de la escala de Miller-Rahe y el SF32. **Resultados:** 94,3 % de los pacientes eran del sexo femenino, con una media de duración de la enfermedad de 9,48 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron alteraciones del índice de masa corporal (63,62%), hipertensión arterial (58,1%) y dislipidemia (52,8%). Se demostró mediante análisis multivariado que la hipetrigliceridemia ( $p=0,036$ ), las dimensiones de calidad de vida SF36 rol físico ( $p=0,039$ ) y emocional ( $p=0,043$ ) incidían de manera independiente en la actividad de la enfermedad. Menor edad al inicio del hábito tabáquico ( $p=0,00$ ), se correlacionaron con mayor índice de daño orgánico de la enfermedad. **Conclusiones:** Algunos factores ambientales pueden contribuir al grado de actividad clínica y a la acumulación de daño orgánico en pacientes con LES.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, SLEDAI, SDI-SLICC, eventos de vida, calidad de vida, factores ambientales en Lupus.

## ABSTRACT

### SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ROLE OF ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE CLINICAL ACTIVITY AND CUMMULATIVE ORGANIC DAMAGE

María Virginia García Francis CI 16638356, email: [marivi.2012@gmail.com](mailto:marivi.2012@gmail.com).

Specialization course in Rheumatology

Martín Alberto Rodríguez Betancourt CI: 3204553, email: [martinalbertove@yahoo.com](mailto:martinalbertove@yahoo.com). Specialist in Rheumatology and Internal medicine

**Objective:** To identify environmental factors related to the clinical activity and cummulative damage due to the disease in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus.

**Method:** 106 consecutive patients with SLE seen at the Rheumatology Division of the Hospital Universitario de Caracas, Centro Nacional de enfermedades Reumáticas were included, and the degree of clinical activity and organ damage accrual were evaluated using the SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosis Disease Activity Index) and the SDI-SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) damage index. The occurrence of life events and the quality of life were examined using the Miller-Rahe scale and SF36 (Short Form questionnaire 36), respectively. **Results:** 94.3% of patients were female, the mean disease duration was 9.48 years. The most frequent comorbidities were an altered body mass index (63,2%), hypertension (58,1%) and dyslipidemia (52.8%). It was demonstrated by the multivariate analysis that hypetrygliceridemia ( $p = 0.036$ ) physical role ( $p=0,039$ ) and emotional ( $p=0,043$ ) dimensions and independently impinged on disease activity

A lower age at onset of smoking ( $p = 0.00$ ), correlated with a higher accrual of organ damage. **Conclusions:** Some environmental factors may contribute to the degree of clinical activity and accumulation of organ damage in patients with SLE.

Keyword: systemic lupus erythematosus, SLEDAI, SDI-SLICC, life events, quality of life, environmental factors in Lupus.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se presenta con una frecuencia de 20 casos por cada cien mil, con predominancia del sexo femenino en proporción 9:1 <sup>(1)</sup>. Se caracteriza por la producción de una amplia variedad de autoanticuerpos, principalmente contra el ADN de doble cadena (anti-dsADN), activación del complemento, depósito de complejos inmunes y el consiguiente daño a múltiples órganos y sistemas <sup>(2)</sup>.

La etiología es desconocida, sin embargo se sabe que deriva de una interacción entre factores genéticos y ambientales. La concordancia de LES en gemelos monocigotos es de sólo de 20-40% <sup>(3)</sup>, lo cual indica que los factores genéticos por sí solos no explican la etiología de la enfermedad. La influencia de diversos factores ambientales puede modular la susceptibilidad a la enfermedad mediante mecanismos epigenéticos o por efectos directos sobre la inmunoregulación en estos pacientes. Se sabe que factores ambientales externos como la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta (UV), así como el tabaquismo, el grado de ingesta alcohólica, la exposición a productos químicos (sílice, silicona) o infecciones virales y bacterianas pueden participar en el disparo y la aparición de brotes de la enfermedad en el sujeto genéticamente predispuesto. Igualmente, se sabe que la ocurrencia de eventos de vida significativos, y los estados de depresión o ansiedad pueden contribuir a la patogénesis del LES. Varios estudios han demostrado que ciertas características socio-demográficas como el origen étnico, el género, el nivel socioeconómico, el grado de educación y el acceso a los servicios de salud son variables importantes que influyen en forma determinante en la evolución de la enfermedad <sup>(1,4,5)</sup>.

El ambiente puede ser entendido como el conjunto de factores, tanto del ambiente exterior como del ambiente interior, que podrían tener un efecto sobre el terreno genético de un individuo, e influir sobre la expresión de genes de susceptibilidad a enfermedad. Si bien es cierto que diversos factores ambientales externos ya han sido examinados en su posible papel patogénico en pacientes con LES, hasta donde sabemos no se ha considerado el ambiente en una dimensión más amplia, para incluir factores ambientales endógenos que reflejen el impacto de aspectos como la nutrición, el perfil lipídico, la hipertensión arterial, el metabolismo de carbohidratos, la adherencia

al tratamiento y el estado psico-emocional del paciente. Todos estos aspectos son a su vez reflejo del estilo de vida y de las circunstancias particulares para cada individuo, y cuya suma de componentes puede influir de una manera variada en la expresión de los genes de enfermedad y determinar diferencias en el curso evolutivo de la enfermedad. Hasta donde sabemos no hay un estudio previo en el cual se examine el papel del conjunto de factores ambientales externos e internos en el curso clínico y el pronóstico del paciente con LES.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica humana que afecta al paciente con una severidad variable, pero que siempre incide en mayor o menor grado sobre la calidad de vida y puede incluso comprometer la sobrevivencia del paciente. A pesar de que en las últimas décadas la expectativa de vida en los pacientes con lupus ha mejorado, sigue siendo una enfermedad con una alta morbilidad y con potencial de producir daño permanente en diversos órganos y sistemas. La acumulación de daño orgánico puede ser causada por la enfermedad en sí misma, como también por efectos adversos del tratamiento y por la existencia de condiciones co-mórbidas. Por estas razones se plantea la pregunta de cuáles y en qué grado los factores ambientales podrían influir sobre la actividad clínica y daño orgánico producido por la enfermedad. Se estudiaron pacientes consecutivos con LES que asisten a la consulta externa del Hospital Universitario de Caracas desde marzo a septiembre del 2015.

### **Justificación e importancia**

Para el desarrollo de una enfermedad autoinmune se requiere un individuo genéticamente susceptible y la interacción de sus genes con factores ambientales. La combinación de un grupo crítico de genes con determinados factores ambientales puede permitir sobrepasar el umbral de propensión necesario para el disparo y perpetuación de la enfermedad. Es posible que factores ambientales particulares influyan de manera variable en los distintos subgrupos clínicos de la enfermedad. La mayoría de los estudios epidemiológicos previos usualmente evaluaron uno o pocos factores ambientales a la vez, y no el efecto de su conjunto en la evolución de la

enfermedad. Hasta donde sabemos en Venezuela no existen estudios que demuestren el impacto de los agentes ambientales como disparadores o agravantes de la enfermedad en nuestros pacientes. Por eso hemos considerado pertinente la realización de una investigación que permita identificar los factores ambientales, tanto externos como internos, que pudiesen estar relacionados con la predisposición a brotes y a la acumulación progresiva de daño orgánico. La identificación de los factores ambientales críticos, algunos de ellos modificables en una medida variable, podría contribuir a aplicar medidas preventivas que incidan favorablemente en el pronóstico de los pacientes.

### **Antecedentes**

Diferentes estudios epidemiológicos y experimentales han establecido el rol de los factores ambientales en el desarrollo del LES. El estudio LUMINA (*Lupus in Minorities: Nature vs Nurture*) examinó la contribución relativa de los aspectos socio-económicos, demográficos, clínicos, genéticos y psicosociales en el curso y el resultado de los pacientes con LES en tres grupos étnicos en los Estados Unidos <sup>(4)</sup>. En ese estudio 65% de los pacientes estaban desempleados, mientras que un quinto eran fumadores actuales y 34 % consumían alcohol. Los mayores niveles de actividad de la enfermedad se evidenciaron en los pacientes pertenecientes al estrato social más bajo. En cuanto a la percepción de bienestar de cada individuo, posiblemente influenciada en parte por factores ambientales, y evaluada mediante el instrumento SF36 (*Short Form 36 Health Status Questionnaire*), los pacientes con LES mostraron un nivel inferior comparado con la población general, indicando una peor calidad de vida. Veintiún por ciento de los pacientes tuvieron alguna evidencia de sufrimiento psicológico, escasa habilidad para adaptarse a la enfermedad y escaso apoyo social, aunque estos factores no se relacionaron en forma directa con el nivel de actividad ni el daño acumulado <sup>(5)</sup>.

Los avances en la calidad de la atención médica han cambiado la historia natural del LES pasando a ser de una enfermedad con alta mortalidad inicial a una enfermedad crónica, de curso insidioso, que puede afectar la expectativa de vida de los pacientes al generar pérdida progresiva de funciones por daño orgánico permanente. En el

estudio de Bertoli et al. se confirmó la hipótesis de que la actividad de la enfermedad y el daño orgánico acumulado, junto a factores socioeconómicos y demográficos influyeron en el grado de discapacidad del paciente<sup>(6)</sup>.

El estudio GLADEL (*Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus*) realizado en varios países de América Latina investigó las características sociodemográficas en una cohorte de 1214 pacientes, encontrándose diferencias según la raza predominante, el estado socioeconómico y el grado de educación, favoreciendo a los pacientes de ancestro predominantemente caucásico. Las variables asociadas con actividad incrementada de la enfermedad fueron la educación formal menor de 10 años, edad mayor de 27 años y la duración de la enfermedad mayor de 32 meses. El índice de daño > 1 medido mediante el instrumento SLICC DI (del inglés *Systemic Lupus International Collaborating Clinics, Damage Index*) se asoció con un nivel socioeconómico más bajo<sup>(7)</sup>.

En la cohorte de SLICC, en pacientes caucásicos, el uso de corticosteroides y de inmunosupresores, la puntuación del índice de actividad SLEDAI-2K (del inglés *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score*) y la hipertensión se asociaron significativamente con el desarrollo y la progresión de daño, así como con el número de criterios de la ACR (del inglés *American College of Rheumatology*) y la puntuación del SDI SLICC<sup>(8)</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de LES entre los fumadores. La condición de tabaquismo actual se asoció con un mayor riesgo de LES en relación dosis-respuesta, en comparación con los nunca-fumadores<sup>(9)</sup>. En contraste, en otro estudio no hubo diferencias significativas en las puntuaciones del SLEDAI entre fumadores concurrentes, ex fumadores y nunca-fumadores<sup>(10)</sup>. Paradójicamente, los fumadores concurrentes tendían a tener una menor actividad de la enfermedad y niveles más bajos de anticuerpos contra el ADN de doble cadena que los ex-fumadores y nunca-fumadores<sup>(10)</sup>. En dicho estudio se propuso que el humo del cigarrillo podría tener un efecto inmunosupresor sobre la producción de auto-anticuerpos en pacientes con LES. Tampoco se encontró relación entre el daño permanente y el tabaquismo<sup>(10)</sup>. En contraparte, Young et al. no encontraron una

asociación clara entre el hábito tabáquico y la presencia de auto-anticuerpos en los pacientes con LES <sup>(11)</sup>; todas estas diferencias podrían encontrar explicación en diferencias en el componente genético de las distintas poblaciones estudiadas y diferencias en los protocolos clínicos.

El consumo de alcohol es otro de los factores que se ha asociado a la enfermedad, con un posible efecto protector. En 1998 Hardy et al, realizaron el primer estudio en el que se observó protección al desarrollo de lupus con el consumo de alcohol semanal <sup>(12)</sup>. Estos hallazgos han sido corroborados en estudios subsiguientes <sup>(3,13,14)</sup>. A su vez, Wang et al no encontraron relación entre el consumo de alcohol en fase pre-mórbida y el riesgo para el desarrollo ulterior de LES <sup>(13)</sup>.

La exposición a productos químicos utilizados en la industria o a través de la contaminación esporádica de los alimentos ha sido estudiada en enfermedades autoinmunes, así como la relación de exposición ocupacional a silicatos donde se ha descrito una media de 13,6 años de exposición a sílice antes de la aparición de una enfermedad del tejido conectivo <sup>(2)</sup>. Cooper et al, estudiaron la exposición ocupacional en relación con el riesgo de LES en 256 pacientes, encontrando un gradiente dosis-respuesta con la exposición <sup>(14)</sup>. Este resultado fue confirmado por Finckh et al en 2006, en un estudio donde se evaluó la exposición al sílice durante más de 1 año en 95 pacientes con LES, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre ese antecedente y el desarrollo de LES <sup>(15)</sup>.

Otro de los factores estudiados como posibles desencadenantes de enfermedad autoinmune, es el uso de biopolímeros o implantes con fines estéticos. En 1984 Kumagai et al describieron por primera vez la asociación entre inyección de silicona y la aparición de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, esclerosis sistémica y lupus <sup>(16)</sup>.

El estrés se ha asociado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes <sup>(17)</sup>. Los eventos de vida como desencadenantes tanto del inicio como de la exacerbación de enfermedad han sido interpretados con base en el mecanismo fisiopatológico del estrés crónico, la estimulación del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal y alteración en la liberación de neurotransmisores como dopamina y noradrenalina <sup>(18)</sup>.

Se ha demostrado una relación entre LES y el estrés. Setenta y cuatro por ciento de pacientes con LES percibieron un empeoramiento de su sintomatología clínica (pérdida de apetito, dolor en las articulaciones, malestar general, fatiga, erupciones en la piel, síntoma abdominal, dificultad para respirar) debido a los efectos del estrés diario <sup>(19)</sup>.

Acontecimientos importantes de la vida como por ejemplo, la muerte o enfermedad grave del cónyuge, la pérdida de padre o madre, el divorcio de los padres, pueden generar un impacto en el equilibrio psíquico de un individuo y conducir a un intenso y continuo desbalance de neurotransmisores mediadores del estrés, generando una disregulación de los sistemas de control de la tolerancia inmunitaria <sup>(20)</sup>. En un estudio realizado en nuestro centro en 2003 no se encontró relación entre el puntaje total de los eventos de vida medidos mediante la escala de Miller-Rahe y los niveles de actividad clínica ni el índice de daño en pacientes con LES, pero la muestra fue relativamente pequeña <sup>(21)</sup>.

### **Marco teórico**

El LES es una entidad etiopatogénicamente compleja poligénica y multifactorial. La heredabilidad se estima en un 60%, y la concordancia en gemelos monocigotos oscila entre 20 y 40 % <sup>(2)</sup>. Las moléculas principalmente involucradas en la susceptibilidad genética del lupus están ubicadas en la región HLA. Los haplotipos HLA-DRB1\*03:01 y \*15:01, está fuertemente asociados a riesgo de LES en poblaciones europeas <sup>(22)</sup>. Mediante estudios de mapeo amplio del genoma o GWAS (*Genome Wide Association Studies*) se han identificado polimorfismos en varios loci de genes no-HLA asociados con susceptibilidad para LES, entre ellos PTNP22, ITGAM, IRF5 y CTLA4, confirmándose además la importancia de los alelos HLA arriba mencionados <sup>(23)</sup>. En aquellos individuos con susceptibilidad genética a lupus la exposición a ciertos agentes ambientales puede ocasionar alteración de la homeostasis inmunitaria, con pérdida de la tolerancia que eventualmente puede conducir al desarrollo de la enfermedad <sup>(24)</sup>.

Investigaciones recientes han permitido avanzar en nuestra comprensión de los mecanismos involucrados en la pérdida de la tolerancia y el desarrollo de un estado

crónico de inflamación. La exposición a factores ambientales puede actuar como un disparador e influir en la patogénesis de una enfermedad autoinmune en el sujeto genéticamente predispuesto <sup>(25)</sup>.

Es también plausible que exposiciones ambientales puedan llevar a períodos de muerte celular defectuosa o agotamiento de los mecanismos de eliminación de detritos celulares, siendo la apoptosis deficiente uno de los mecanismos patogénicos descritos en el LES <sup>(26, 27)</sup>.

Hoy día se conocen los mecanismos responsables de los cambios no heredables en la expresión genética conocidos como epigenética, basados en modificaciones bioquímicas como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, así como la regulación negativa por la acción de los micro ARNs. Se acepta que los factores ambientales, entre ellos la exposición a la luz UV, el tipo de dieta, el estilo de vida, el tabaquismo y el alcoholismo pueden modular la expresión génica patrones a través de los mecanismos epigenéticos arriba mencionados <sup>(27)</sup>.

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético que ha sido más ampliamente estudiado en el LES <sup>(27)</sup>. En el contexto de la predisposición genética, la hidralazina y procainamida, fármacos conocidos por inducir una autoinmunidad similar al lupus, se asociaron con un aumento de 6 veces en las probabilidades de inducir lupus después del ajuste (OR 6,62; IC del 95%: 1,03, 42,74). Ambos fármacos han demostrado inhibir las células T, mediante la inhibición de la DNA metil transferasa impidiendo la adecuada metilación de genes <sup>(28)</sup>.

El tabaquismo ha sido implicado como posible factor ambiental en la susceptibilidad para desarrollar LES. El humo del cigarrillo contiene sustancias químicas nocivas y potencialmente tóxicas, muchas de las cuales son procesadas para generar metabolitos más activos. Estas toxinas podrían potencialmente interactuar con ADN, causando mutaciones genéticas y posiblemente la activación de genes conduciendo al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Es posible que las respuestas individuales a estos insultos estén determinadas genéticamente. Adicionalmente, el humo del cigarrillo puede ser sinérgico con otros factores ambientales disparadores de enfermedad autoinmune <sup>(29)</sup>. Los componentes del humo

del tabaco tienen diversos efectos en la función inmunitaria. Por ejemplo, pueden activar macrófagos en los alvéolos pulmonares, induciendo un aumento de la actividad de mieloperoxidasa y de la producción de radicales libres. A largo plazo el fumar puede disminuir la secreción de citocinas pro-inflamatorias y disminuir la actividad protectora de las células asesinas naturales predisponiendo al desarrollo de infecciones y cáncer <sup>(1)</sup>. Adicionalmente el humo del cigarrillo puede influir en la disregulación del sistema inmunitario mediante la inducción de hipoxia tisular y de necrosis celular, produciendo liberación de antígenos intracelulares modificados que pueden comportarse como neo-antígenos, así como crear un estado de remoción inadecuada de escombros antigénicos, propiciando la generación de anticuerpos anti-ADN <sup>(30)</sup>.

Otros dos estudios de la influencia de la edad de inicio de la aparición del lupus con riesgo genético total encontró que las personas con inicio de lupus temprano en la vida tienden a tener una fuerte predisposición genética a desarrollar lupus que los lupus que se presentan más tardíamente, dado que el ADN de células T se demetila progresivamente con la edad <sup>(28)</sup>. En general los agentes ambientales que causan estrés oxidativo, como la luz UV, las infecciones, y el cigarrillo, se han asociado con el riesgo de lupus o de brotes de la enfermedad <sup>(31)</sup>.

Otro de los agentes ambientales en los que ha habido controversia en cuanto a su relación con la patogenia del LES es el alcohol <sup>(13,30)</sup>. Los resultados contradictorios de diversos estudios pueden representar más las diferencias de las poblaciones estudiadas así como en los patrones diferentes de consumo y el tipo de bebidas alcohólicas predominantes. Mientras que el alcohol contiene muchos compuestos anti-inflamatorios, los mecanismos exactos por los que podría tener un efecto protector contra LES siguen siendo inciertos. Se ha descrito que el etanol tiene propiedades inmunomoduladoras dependientes de la dosis; su uso moderado se asocia con atenuación de la inflamación, pero su uso excesivo se asocia con aumento de la inflamación. Por ejemplo, el consumo moderado de alcohol inhibe la producción de la citoquina proinflamatoria IL-6, que se observa en niveles elevados en pacientes con LES y pueden estar implicados en la patogénesis de la enfermedad <sup>(3)</sup>.

Las infecciones con varios organismos potenciales pueden desencadenar respuestas inmunes en individuos genéticamente predispuestos y conducir a ruptura de la tolerancia inmunitaria en pacientes con LES <sup>(24)</sup> Los genes que codifican los receptores tipo toll intracelulares (tales como el TLR9 y el TLR7) pueden ser activados por RNA viral, provocando disparo o exacerbación de enfermedad autoinmune <sup>(24)</sup>.

Se ha demostrado la presencia de títulos elevados de anticuerpos contra el sarampión, la rubéola y el virus de Epstein-Barr (EBV) en pacientes con LES. En particular, una posible relación con EBV ha sido sugerido por un aumento de la prevalencia de la exposición previa al EBV. El mecanismo involucrado es el del mimetismo molecular mediante el cual ocurre una respuesta inmune cruzada contra un epítipo presente en el antígeno microbiano foráneo idéntico a un epítipo presente en un autoantígeno. Sin embargo, el aumento de los títulos de anticuerpos a estos agentes también podría ser el resultado de la activación de receptores tipo Toll intracelulares con la consiguiente activación de células B policlonales<sup>(33)</sup>.

Las hormonas y el sistema inmune interactúan a través de diferentes vías, y la comprensión de la interdependencia de estos sistemas es importante a fin de apreciar la contribución de factores hormonales en la patogénesis de la enfermedad autoinmune <sup>(34)</sup>.

Es actualmente conocido que el estrógeno es un inmunomodulador importante con efectos significativos sobre la proliferación celular, producción de citoquinas, y la diferenciación de las células hematopoyéticas. El estrógeno es un regulador transcripcional que al activar sus receptores los transporta al núcleo estimulando así la expresión de genes<sup>(33)</sup> .Los estrógenos también juegan un papel importante en la aparición y severidad de los brotes de la enfermedad. El estudio SELENA (del inglés *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus - National Assessment*) demostró que la terapia de reemplazo hormonal puede contribuir a un incremento de leve a moderado en el riesgo de aparición de brotes. Los niveles de estrógeno también aumentan durante el embarazo, y puede contribuir a los brotes de la enfermedad en la mujer embarazada <sup>(33)</sup>. La prolactina tiene algunos efectos que imitan el estrógeno y otros efectos opuestos. Por ejemplo, un aumento en los niveles de estrógeno o prolactina

puede romper la tolerancia inmunitaria y promover la supervivencia de células B foliculares auto-reactivas <sup>(35)</sup>.

El eje hipotalámico-hipofisario-endocrino se interconecta con el sistema inmunitario haciendo que sus alteraciones repercutan entre sí. Uno de los mecanismos que pueden perturbar el equilibrio de este eje es el estrés. El estrés se ha implicado en el inicio y/o exacerbación de numerosas enfermedades crónicas<sup>(17)</sup>. El estrés comienza con un estímulo (factor estresante) que causa una reacción en el cerebro (la percepción del estrés), que a su vez activa los sistemas fisiológicos en el cuerpo (respuesta al estrés) <sup>(36)</sup>. El hipotálamo tiene estrechas conexiones con el sistema límbico, que es el responsable de la percepción de las emociones. Una respuesta al estrés en condiciones normales resulta en la liberación de neurotransmisores y hormonas adrenales, enviándose un mensaje eferente desde el sistema nervioso central hasta la periferia, con el fin de modular la respuesta al evento estresante. Varios autores han revisado el impacto del estrés psicológico en modelos animales de enfermedades inflamatorias <sup>(37)</sup>. El estrés puede influir tanto en la actividad de la enfermedad como en la calidad de vida del paciente, dependiendo de los recursos de afrontamiento de que disponga cada individuo. De hecho, se ha podido observar que las estrategias de afrontamiento ante el estrés se asocian de manera más consistente con la calidad de vida del paciente que con el grado de actividad de la enfermedad; a su vez, el daño en los órganos parece estar menos asociado con factores psicosociales que con el grado de actividad de la enfermedad <sup>(38)</sup>.

Los eventos estresantes de vida causan un impacto físico y psicológico que para algunas personas pueden ser un punto de inflexión a partir del cual ocurre un cambio de vida importante. Tales eventos pueden también ser identificados como una oportunidad para que el individuo aprenda algo sobre sí mismo, así como el aprendizaje de un afrontamiento eficaz como estrategia y la posibilidad de derivar beneficio de una experiencia traumática. En otros casos pueden ser percibidos negativamente, especialmente si no se arman estrategias adecuadas de afrontamiento, conduciendo al paciente a un estado de estrés crónico con la posibilidad consecuente de desarrollar depresión y ansiedad <sup>(37,38)</sup>.

Acontecimientos importantes en la vida pueden conducir a una intensa y continua liberación de neurotransmisores que median la reacción de estrés <sup>(39)</sup>. Los estudios muestran una alta prevalencia de alteraciones psiquiátricas presente en el LES, incluyendo deterioro cognitivo, cuya prevalencia alcanza entre 40-80 % de los casos <sup>(40)</sup>. Igualmente, la depresión y la ansiedad, muy relacionadas al estrés crónico, se describen como manifestaciones neurológicas en el LES. Después del déficit cognitivo la depresión es la manifestación psiquiátrica más frecuente en pacientes con LES <sup>(41)</sup>. Se desconoce con exactitud su etiología, sin embargo se ha considerado que puede ser secundaria a disfunción cerebral inmuno-mediada, o como complicación del lupus en su condición de enfermedad crónica <sup>(42)</sup>. Cualquiera que sea la causa de la depresión en pacientes con LES, existe una relación entre ella, el deterioro cognitivo y el estrés, y estos a su vez ocurren en respuesta a eventos recientes de vida. La respuesta del individuo posterior a experimentar un evento estresante de vida dependerá de la importancia que le conceda al mismo y a su capacidad de afrontar positivamente la situación. Para evaluar la relación entre el evento estresante de vida y desarrollo de enfermedad en 1967 Holmes y Rahe desarrollaron un instrumento llamada la Escala de Reajuste Social que fue modificado como Cuestionario de Cambios Recientes de Vida; posteriormente en 1998 fue validado para la población venezolana en nuestro centro <sup>(43)</sup>.

La evaluación de la calidad de vida es, por tanto, una medida importante para estimar hasta qué punto el proceso de la enfermedad y su tratamiento está afectando un individuo. En el estudio LUMINA se demostró una asociación entre pobre calidad de vida y fatiga, sensación de desamparo y bajo nivel educativo <sup>(44)</sup>. Uno de los instrumentos disponibles para evaluar la calidad de vida es el SF36 (del inglés *Short Form Questionnaire*). Consta de 36 ítems sobre la salud tanto física como emocional, está validado al idioma español, fue validado en nuestro centro y es aplicable a personas mayores de 14 años y puede ser autoadministrado. Las puntuaciones van de 0 a 100, a mayor puntuación mejor estado de salud <sup>(45)</sup>.

En este estudio decidimos incluir las co-morbilidades de hipertensión arterial (HTA), diabetes, sobrepeso/obesidad, y dislipidemia como posibles variables que pudiesen incidir en la actividad de la enfermedad y/o en el índice de daño acumulado, debido a que todas ellas tienen en común desde el punto de vista fisiopatológico alteraciones del metaboloma<sup>(46)</sup>, que a su vez nosotros podemos considerar como parte del ambiente con potencial influencia sobre los genes.

El metaboloma se relaciona aguas abajo con el proteoma, transcriptoma y el genoma y por lo tanto influye en la respuesta final de los sistemas biológicos de un organismo. Sólo unos pocos estudios han evaluado las características metabólicas de LES en los seres humanos por la metabolómica <sup>(47)</sup>. El metaboloma del LES se caracteriza por un marcado estrés oxidativo, sustratos insuficientes para la biosíntesis de la energía (disminución de glicólisis, oxidación de lípidos, y ciclo de Krebs) que se traduce finalmente en una menor producción de ATP <sup>(48)</sup>.

La prevalencia de HTA en pacientes con LES es más alta que en la población general <sup>(49)</sup>. Los factores de riesgo tradicionales como el sedentarismo, la dieta con niveles elevados de sodio, el tabaquismo y la obesidad intervienen en el desarrollo de la HTA; en el LES contribuyen además el uso de esteroides, los estrógenos, la alteración de la función renal con activación del sistema renina-angiotensina y el estado de inflamación sistémica, dado por niveles elevados de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , IL7 e IL6 <sup>(48)</sup>, esta última relacionada con actividad de la enfermedad en estudios previos, aunado a que la IL6 promueve la producción de IL17 que también ha sido relacionada con la actividad en el lupus <sup>(49,50)</sup>. Estos marcadores de inflamación se encuentran elevados durante la actividad moderada a severa de la enfermedad <sup>(51,52)</sup>.

Las alteraciones del índice de masa corporal como sobrepeso y obesidad, son factores independientes de riesgo cardiovascular y se caracterizan por inflamación de bajo grado, debido al exceso de tejido adiposo y fuente de adipoquinas pro-inflamatorias. En particular, la obesidad y la diabetes tipo 2 están relacionadas con exceso de ácidos grasos, estrés oxidativo y presión arterial alta, que generalmente ocurren. La acumulación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), la lipotoxicidad, con

las alteraciones en la expresión génica y la activación de vías de señalización pro-inflamatorias conllevan a disfunción endotelial <sup>(53)</sup>.

El riesgo de enfermedad coronaria en la población general se asocia con aumento en las concentraciones de mediadores de inflamación tales como la proteína C reactiva (CRP) y la interleucina-6 (IL-6), elevadas también en la obesidad. El aumento de la inflamación en pacientes con LES y obesidad pueden contribuir al aumento asociado de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes <sup>(54)</sup>. Se ha demostrado además que la obesidad por sí sola influye en la calidad de vida de pacientes con LES, por la combinación de detrimento en la capacidad funcional y en la imagen corporal del individuo <sup>(53,55)</sup>.

La resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 se relacionan con inflamación sistémica por mecanismos que aún no están claros. En un estudio longitudinal de la cohorte SLICC encontraron que la presencia de síndrome metabólico se relacionó con una mayor actividad de la enfermedad y una mayor presencia de daño en el paciente <sup>(52)</sup>.

### **Objetivo general**

Identificar los factores ambientales relacionados con la actividad y daño acumulado por la enfermedad en una cohorte de pacientes con LES del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar la frecuencia de diversos factores ambientales potencialmente relacionados con el curso clínico de la enfermedad en pacientes con LES.
2. Relacionar el impacto de los factores ambientales en el grado de actividad clínica de la enfermedad.
3. Relacionar el impacto de los factores ambientales en la acumulación de daño orgánico en los pacientes con LES.

**Aspectos éticos**

El estudio se llevó a cabo en concordancia con los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio**

Se diseñó un estudio observacional, de corte transversal, en el cual se incluyeron pacientes con LES del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido entre marzo a septiembre 2015.

### **Población y muestra**

El estudio se realizó en 106 pacientes consecutivos con LES, mayores de 18 años, atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas, que cumplieron los criterios de clasificación diagnóstica del ACR revisados en 1982 (55). Los criterios de exclusión fueron que el paciente fuese portador de otra enfermedad del tejido conectivo distinta al LES y la no disposición a firmar el consentimiento informado.

### **Variables**

#### **Variables dependientes**

Actividad de la enfermedad medida a través del SLEDAI e índice de daño orgánico medido por el índice de daño del SLICC.

#### **Variables Independientes:**

- Tabaquismo
- Consumo de alcohol
- Exposición a biopolímeros, implantes u otros procedimientos estéticos.
- Presencia de las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial, sobrepeso, obesidad, enfermedad cardio-cerebro vascular, diabetes y neoplasias, dislipidemia
- Historia de infecciones
- Historia de hospitalizaciones
- Ocurrencia de eventos de vida
- Nivel de calidad de vida

## Procedimientos

Las pacientes fueron sometidos a revisión de historia clínica y examen físico general. Se realizó una entrevista para llenar la hoja de recolección de datos.

En cuanto a las variables dependientes :

La actividad de la enfermedad se midió a través del SLEDAI, el índice de daño orgánico acumulado mediante el índice SDI SLICC.

Se incluyeron variables independientes las cuales fueron definidas de la siguiente manera:

Hábito tabáquico se clasificó como nunca-fumador o fumador actual, ex-fumador (al menos un año sin fumar) ; en los fumadores se estimó el índice paquete año según la siguiente fórmula: número de cigarrillos diarios, dividido entre 20 por día multiplicado por años fumando.

Para el consumo de alcohol fue definido si hay consumo actual o no, como consumo pasado se definió al menos un año sin consumo de alcohol, frecuencia de exposición: ocasional (solo social), varias veces al año, así como el número de años de consumo.

En cuanto a las infecciones, se determinó sobre la base de procesos infecciosos previos según la historia, que hayan ameritado indicación de antibioticoterapia y su ubicación según el órgano comprometido.

También se interrogó si había habido algún procedimiento estético en el pasado que incluyera biopolímeros o silicona y el tiempo transcurrido desde el mismo.

Se identificó la presencia de comorbilidades correspondientes a hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, neoplasias, enfermedad cardio-cerebro vascular según antecedente de la historia clínica.

Alteraciones del índice de masa corporal, calculado mediante la fórmula: peso entra talla al cuadrado, definido sobrepeso  $>25\text{Kg}/\text{m}^2$  SC, obesidad  $>30\text{kg}/\text{m}^2$  SC.

Igualmente se estimó la ocurrencia y número de hospitalizaciones desde el comienzo de la enfermedad hasta el momento del estudio.

En cuanto a la dislipidemia fue medida como hipertrigliceridemia : triglicéridos > 150 mg/dL, hipercolesterolemia, colesterol >200 mg/dL. LDL>100 mg/dL, VLDL> 40 mg/dL, HDL<35 mg/dL

. Los eventos de vida se evaluaron usando la escala de Miller-Rahe validado en nuestro Servicio, se cuantificó los eventos de vida por las diferentes dimensiones, así como el total de unidades de cambios de vida. Y la calidad de vida mediante la aplicación del instrumento SF36 cuyas puntuaciones oscilan entre 0-100, definiéndose mejor calidad de vida a mayor puntuación.

### **Tratamiento estadístico propuesto**

La adquisición de datos se llevó a cabo mediante el llenado de un formulario. Los datos fueron vaciados en una tabla Excel. El análisis estadístico se realizó mediante la aplicación de métodos descriptivos, expresado en valores absolutos y relativos o porcentuales, y a través de gráficos y tablas de datos.

Las correlaciones de los parámetros se basaron en la prueba chi-cuadrado, correlación de Spearman, se realizó análisis de regresión lineal uni y multivariado.

Se utilizó el software SPSS 20.0. El nivel de significación estadística fue de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

### **Recursos Humanos.**

- Personal médico y de enfermería adscrito al Servicio de Reumatología.
- Personal del servicio de laboratorio del HUC
- Dr. Martín A. Rodríguez, reumatólogo, asesor experto y tutor
- Dra. Soham Al Snih, reumatólogo, asesora experta en estadística
- Dr. Omar Reyes asesor experto en metodología de la investigación y estadística.
- Dr. Ernesto Rodríguez. Psiquiatra, asesor experto.
- Personal del Departamento de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del HUC

**Recursos materiales:**

Formulario de recolección de datos

Instrumentos de evaluación impresos.

## Resultados.

La Tabla 1 muestra las características clínicas y sociodemográficas de la población estudiada. Ciento seis pacientes fueron incluidos en el estudio, 94.3% del sexo femenino, con una media de edad de 39.76 años (20-72 años) y 9,48 años de media de duración de la enfermedad (1-32 años). En cuanto al estrato social de Graffar, 70.3 % y 21.8% pertenecían al estrato III (medio bajo) y IV (bajo), respectivamente. La media de nivel de educación fue de  $10.79 \pm 3.4$  años. La actividad de la enfermedad, medida a través del SLEDAI, fue de una media de 6,63 con rango de 0-26 y el índice de daño medido a través del SDI-SLICC, se encontró en el rango entre 0 y 8, con una media de 1. Como puede observarse en el Gráfico 1 más de la mitad de la muestra (55,6%) tenía actividad moderada (SLEDAI > 4) o severa (SLEDAI > 8). Los parámetros más frecuentes de actividad fueron alopecia, artritis y proteinuria con 42%, 36% y 34%, respectivamente (Tabla 2). El daño crónico irreversible medido a través del SDI-SLICC del SLICC, mostró como componentes en orden de frecuencia, afección renal (30,5%), compromiso cutáneo (20,8%) y ocular (16%) (Gráfico 2).

Las comorbilidades más frecuentes se muestran en la Tabla 3, siendo en orden decreciente el sobrepeso (definido como IMC entre 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup>), la hipertensión arterial y la dislipidemia. Como patologías autoinmunes co-existentes se observaron el síndrome de Sjögren (N =2), la tiroiditis autoinmune (N =3) y el síndrome antifosfolípido (N =2).

La calidad de vida global medida a través del instrumento SF36 arrojó una media de 60,73 (rango 0-100, DE 22,15). Las dimensiones de rol físico, dolor corporal, salud vital y general mostraron las puntuaciones más bajas (Tabla 4).

Los eventos de vida evaluados a través de la escala de Unidades de Cambio de Vida de Miller-Rahe dieron una puntuación global media de 314; las categorías de casa-familia y la de personal y social presentaron los mayores valores con medias de 126,55 y 111,82, respectivamente (Tabla 5). Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes acumularon más de 300 puntos en la escala, lo cual los coloca en el estrato con mayor probabilidad de enfermar en un futuro próximo (Tabla 6).

Para realizar el análisis de regresión lineal simple y múltiple, se pre-seleccionaron variables cuya correlación de Pearson sea significativa ( $P < 0,05$ ) con las variables dependientes SLEDAI y SLICC respectivamente.

En la tabla 7 se muestran para la variable dependiente SLEDAI las correlaciones que resultaron significativas ( $p < 0,01$ ) según el Test de Pearson el siguiente conjunto de variables: positivamente niveles de VSG, y negativamente las dimensiones de la escala SF36 percepción global de salud, rol físico y emocional, y con  $p < 0,05$  niveles de triglicéridos, número co-morbilidades y negativamente las dimensiones dolor corporal y función social de calidad de vida según SF36.

No se observó correlación entre los valores del SLEDAI y el puntaje total o parcial de alguna de las dimensiones de la escala Miller-Rahe (Tabla 7). Tampoco hubo asociación entre el índice de actividad de la enfermedad y variables sociales como el nivel socioeconómico, el vivir o no en pareja y el número de años de educación.

Respecto a la variable dependiente SLICC, se encontraron las siguientes correlaciones según test de Pearson con  $p < 0,01$ : negativamente para la edad de inicio de fumar, y se correlacionaron positivamente la dimensión salud de la escala Miller-Rahe y los niveles séricos de colesterol VLDL. A su vez también se correlacionó positivamente el número de comorbilidades ( $p < 0,05$ ) (Tabla 8).

Solo una paciente recibió tratamiento estético con prótesis mamaria de silicone, y no hubo correlación alguna con actividad de la enfermedad o daño orgánico acumulado.

## **Análisis de Regresión Lineal**

### **Análisis de regresión lineal simple o univariado**

Para correr los modelos de regresión lineal simple, se utilizaron ecuaciones univariantes que combinan las variables dependientes SLEDAI Y SLICC con cada una de las variables pre-seleccionadas en sus conjuntos respectivos.

Los resultados para la el índice SLEDAI revelan en todas las variables ( percepción global de salud, niveles de VSG y de triglicéridos) la presencia de signos correctos en los coeficientes con los postulados teóricos y muestran indicios de ser significativas

( $p < 0,05$ ), lo cual implica que en forma individual dichas variables explican una parte de las variaciones en las variables dependiente, en este caso el SLEDAI (Tabla 9).

### **Análisis de regresión lineal múltivariado o múltiple para la variable dependiente SLEDAI**

Los resultados del modelo de regresión lineal múltiple para el índice SLEDAI con todas las variables pre-seleccionadas se muestran en la Tabla 10, los mismos revelan que las variables triglicéridos, rol físico y rol emocional, resultaron significativas de forma individual ( $p < 0,05$ ), es decir cada una explica el comportamiento del índice. El resto de las variables estudiadas muestran no significancia ( $p > 0,05$ ).

### **Análisis de regresión univariado o simple para la variable dependiente SLICC**

Se evidencia en el análisis de regresión univariado que los niveles de colesterol VLDL, número de comorbilidades, edad de inicio de fumar y la dimensión salud de la escala Miller-Rahe resultaron estadísticamente significativas respecto al índice de daño medido por SDI-SLICC (Tabla 11).

### **Análisis de regresión lineal multivariado o múltiple para la variable dependiente SDI SLICC**

Los resultados del modelo de regresión lineal múltiple para el índice SLICC, se muestran en la Tabla 12, los mismos indican que solamente la variable edad de inicio de fumar se mantuvo estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). El resto de las variables muestra una no significancia de forma individual ( $p > 0,05$ ), es decir no explican las posibles variaciones en el índice SLICC

## Discusión

En el presente estudio se examinó la posible asociación entre diversos factores ambientales y la actividad clínica de la enfermedad y del daño orgánico producido por la misma en una muestra de pacientes con LES atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas.

En nuestro estudio 29,2% de los pacientes tenían hábito tabáquico, sin embargo no se demostró asociación entre índice paquete año con actividad de la enfermedad o con índice de daño acumulado (tablas 7 y 9); sin embargo se evidenció una correlación negativa entre la edad de inicio del hábito y el índice de daño de la enfermedad SDI-SLICC, lo cual podría explicarse por el efecto nocivo de un mayor tiempo de exposición al tabaco (tablas 11 y 12).

La asociación entre tabaquismo y los brotes de la enfermedad ha sido previamente estudiada, demostrándose ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad por Formica et al en una muestra de 64500 individuos con LES <sup>(56)</sup>. Así mismo Takvorian et al. encontraron que la condición de tabaquismo actual se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de LES, con una relación dosis-respuesta respecto a la exposición, en comparación con los nunca-fumadores <sup>(9)</sup>. Nuestros resultados son similares a los reportados por Ekblom et al, en el que se examinó la asociación con marcadores de actividad clínica y no hubo diferencias significativas en las puntuaciones del SLEDAI entre fumadores concurrentes, ex fumadores y nunca-fumadores <sup>(10)</sup>; paradójicamente, en dicho estudio los fumadores concurrentes tendían a tener una menor actividad de la enfermedad.

En relación con el consumo de alcohol no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con respecto a actividad o daño orgánico de enfermedad, a pesar de que casi la mitad de la muestra al menos consumía alcohol ocasionalmente (Tabla 1). En la literatura estos hallazgos son controversiales; en un meta-análisis <sup>(57)</sup> se observó que cuatro de siete estudios no encontraron relación alguna entre alcohol y LES, como en el estudio de Formica et al. <sup>(58)</sup> coincidiendo con nuestros resultados. Otros estudios por el contrario plantean que el consumo de alcohol en pacientes con LES disminuye el riesgo de enfermedad, como en el estudio

de Hardy et al <sup>(12)</sup>, sin embargo esta asociación no está todavía bien dilucidada, puesto que puede deberse al cambio de estilo de vida posterior a haberse hecho el diagnóstico de la enfermedad. Es posible que las diferencias en estos estudios obedezcan al diseño del estudio, a la estratificación de la población estudiada y al tamaño de las muestras.

Los factores socio-económicos y demográficos han sido relacionados de forma independiente unos de otros con actividad persistentemente alta de la enfermedad así como con predicción de daño <sup>(58)</sup>. En el estudio LUMINA el nivel de pobreza se ha visto correlacionado con una mayor actividad de la enfermedad y mediante análisis multivariante demostraron que bajo niveles de soporte social, como ausencia de seguro médico por ejemplo se relacionó de manera independiente con actividad persistente de la enfermedad <sup>(5)</sup>. Respecto al índice de daño en LUMINA encontraron el estado civil (concubinato), la pobreza y no ser propietario de la vivienda que habita como factores predictores <sup>(6)</sup>.

En la cohorte de GLADEL de pacientes latinoamericanos con lupus, se encontró que una menor educación formal, cobertura médica parcial o ausente y una mayor edad al inicio de la enfermedad se correlacionaban con niveles más elevados de actividad de la enfermedad <sup>(7)</sup>. En nuestra investigación no se demostró tal relación, sin embargo, a diferencia de GLADEL que estratificaba los pacientes de acuerdo al componente étnico predominante en cada país nosotros sólo consideramos dos opciones, mestizo (todo venezolano de padres venezolanos) y caucásicos (venezolanos o extranjeros de padres de origen europeo). Adicionalmente, nuestra muestra fue bastante menor que la estudiada en GLADEL.

La calidad de vida de un paciente es el resultado de la relación entre factores concernientes a su enfermedad y las condiciones ambientales que lo rodean. Existen instrumentos que permiten estimar este parámetro para poder establecer correlaciones con el curso clínico de la enfermedad. Nosotros utilizamos el instrumento SF36 <sup>(45)</sup> y el puntaje total obtenido por esta escala se correlacionó negativamente con la actividad de la enfermedad (tabla 7), siendo las dimensiones más afectadas, es decir

aquellas con la menor puntuación, las relacionadas con el aspecto físico (tabla 4), a su vez las dimensiones rol físico y emocional, dolor corporal y función social también se correlacionaron negativamente con la actividad de la enfermedad (tabla 7). En vista de dichos hallazgos se realizó el análisis de regresión multivariado donde el rol físico y emocional fueron estadísticamente significativos respecto a la actividad de la enfermedad, confirmando los resultados descritos previamente (tabla 10).

En el estudio LUMINA se evidenció que las puntuaciones obtenidas con el SF36 fueron más bajas en los pacientes con lupus que los encontrados en la población general, y que la fatiga se encontró consistentemente asociada a una pobre calidad de vida <sup>(44)</sup>. De igual manera, en una revisión extensa de la literatura entre los predictores de pobre calidad de vida en pacientes con LES se identificaron la edad avanzada, la fatiga y la presencia de comorbilidades, particularmente la depresión o la ansiedad <sup>(59)</sup>. Nuestros resultados se comparan con los de García Carrasco et al en la población mexicana, encontrando una puntuación global en el SF36 similar a la de nuestro estudio y una correlación negativa entre el puntaje y la actividad de la enfermedad <sup>(60)</sup>.

Es conocido que el estrés psicosocial influye en la salud del individuo. Se sabe que los eventos estresantes de vida pueden disparar y perpetuar enfermedades autoinmunes en los pacientes genéticamente predispuestos, mediante efectos sobre el sistema neuroendocrino (eje hipofisario adrenal) y el sistema inmunitario <sup>(37)</sup>.

Aunque en número limitado, los estudios realizados hasta la fecha sugieren que eventos importantes de vida en pacientes con LES y artritis reumatoide pueden, en parte, contribuir a distrés psicológico. Por ejemplo, mayores eventos estresantes de vida fueron predictores de disminución general en la capacidad funcional en los pacientes con LES <sup>(61)</sup>.

En el estudio de Haller et al, se estudiaron pacientes con cáncer de mama y artritis reumatoide, no encontrándose diferencias entre el número de eventos de vida y la enfermedad, pero sí un impacto sobre el estado emocional del paciente, con una mayor proporción de pacientes con depresión y ansiedad <sup>(62)</sup>. En otro estudio caso-control de pacientes con psoriasis se demostró que aquellos con un score de 41-100

puntos en la escala de Miller-Rahe, tenían un OR de 1.76 de presentar brotes agudos de psoriasis gutatta <sup>(63)</sup>. Tocpu et al encontraron un mayor número de eventos de vida en pacientes con enfermedad de Graves en comparación con el grupo control <sup>(64)</sup>.

En nuestro estudio no se observó correlación entre el puntaje global de la escala de Miller-Rahe y la actividad de la enfermedad o el índice de daño orgánico (Tablas 7 y 8) <sup>(43)</sup>. Sin embargo, más de la mitad de nuestros pacientes (55.7%) obtuvo un puntaje mayor de 300 puntos en la escala de eventos de vida lo que los clasifica como individuos con probabilidad severa de enfermar en un futuro próximo (tabla 6). En nuestro caso siendo ya pacientes los individuos estudiados el alcance de esta relación sería sobre su curso clínico.

En nuestra investigación se pudo demostrar la influencia del componente de la dimensión Salud de la escala de Miller-Rahe en el índice de daño de la enfermedad SDI-SLICC a través de los resultados obtenidos por análisis de regresión lineal univariado a pesar de que no se mantuvo en el multivariado (Tablas 11 y 12). Hallazgos similares a nuestra investigación fueron encontrados por Manolache et al quienes observaron que más de la mitad (54%) de la población presentó al menos un evento de vida al inicio de la enfermedad <sup>(65)</sup>, resultados que coinciden con un estudio realizado en nuestro centro en pacientes con LES <sup>(21)</sup>. Estas diferencias pueden ser explicadas por el diseño de nuestro estudio, de corte transversal y no prospectivo.

Un objetivo de nuestro estudio fue el de examinar el posible papel de las comorbilidades en la evolución clínica de nuestros enfermos. Este aspecto es relevante al objetivo central del estudio, en tanto que las comorbilidades a su vez dependen en parte de factores tales como estilo de vida, dieta, sedentarismo y exposición a agentes ambientales. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron el sobrepeso (63,2%), la hipertensión arterial (58,1%) y la hipertrigliceridemia (35,6%) (Tabla 3).

Es conocido que la obesidad induce un estado pro-inflamatorio, y es causa de morbilidad en la población general por ser un factor contribuyente al desarrollo de aterosclerosis subclínica <sup>(66)</sup>. En investigaciones previas se ha demostrado la relación entre obesidad y daño acumulado por la enfermedad más no con la actividad en

pacientes con LES<sup>(67)</sup>. Nosotros no demostramos una asociación entre IMC y actividad o daño orgánico acumulado de la enfermedad (tablas 7 y 8). Es posible que diferencias en el tamaño de la muestra, la población estudiada y el diseño de nuestro estudio, de corte transversal expliquen las diferencias encontradas con otros estudios.

El patrón de dislipidemia descrito en pacientes con lupus se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos (TG), bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles elevados de LDL o VLDL<sup>(49)</sup> presentes en casi el 80 % de los pacientes con enfermedad activa, y en aproximadamente un tercio de pacientes inactivos<sup>(50)</sup>. Esto condiciona un estado de riesgo aterogénico en los pacientes con lupus<sup>(68)</sup>. En adición al deletéreo efecto cardiovascular ya conocido de la hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL los alto niveles de colesterol total y de triglicéridos se han asociado con mayor compromiso renal y mayor mortalidad en pacientes con LES<sup>(69)</sup>.

Nosotros observamos una correlación positiva entre niveles elevados de triglicéridos con el grado de actividad de la enfermedad (tabla 7). Resultados que se mantuvieron presentes al regresar análisis de regresión lineal uni y multivariado respecto a la actividad de la enfermedad (tablas 9 y 10). El coeficiente de 0,022 en la Tabla 10 variable triglicéridos, indica que al aumentar 1 unidad los triglicéridos se incrementa en 0,022 puntos el índice SLEDAI. Esto concuerda con lo postulado por Cheng et al en el que se asociaron las alteraciones del perfil lipídico, específicamente la hipertrigliceridemia y niveles de LDL con marcadores de inflamación<sup>(69)</sup>. En el estudio LUMINA, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre niveles de triglicéridos y presencia o no de daño cardiovascular<sup>(70)</sup>.

Como hecho interesante también se demostró influencia de niveles de VLDL en el índice de daño de la enfermedad SDI SLICC, en el análisis de regresión lineal univariado a pesar de que no se mostró en el análisis multivariado (tablas 11 y 12); estos hallazgos son similares a los encontrados por Ormseth et al<sup>(71)</sup>, en los que se demostraron niveles mayores de triglicéridos y colesterol en relación al grupo control, y su asociación con la actividad de la enfermedad; en contraste, Hua et al no

encontraron correlación entre la actividad de la enfermedad y los niveles de LDL, de hecho los niveles fueron más bajos que en grupo control <sup>(72)</sup> .

La importancia de estos hallazgos en nuestro estudio es la posibilidad de establecer a la hipertrigliceridemia como un posible biomarcador de actividad de la enfermedad y como predictor de futuros eventos cardiovasculares.

La hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más frecuentemente encontrado en pacientes con LES <sup>(73)</sup>. Más del 50% de nuestra muestra era hipertensa (58.1%). Sin embargo no se demostró en nuestra investigación asociación entre hipertensión arterial e índice de daño o actividad de la enfermedad (Tablas 7 y 8). En el estudio LUMINA tampoco se encontró una correlación entre hipertensión arterial y actividad de la enfermedad <sup>(74)</sup>.

El papel de la hipertrigliceridemia más la hipertensión arterial como componentes del síndrome metabólico ha sido ya estudiado en pacientes con LES; Ben et al demostraron en una cohorte de 1150 lúpicos que tanto los niveles altos de triglicéridos como la hipertensión incidían de manera significativa tanto en la actividad como en el daño de la enfermedad <sup>(52)</sup> . Igualmente se encontró en una cohorte de pacientes lúpicos brasileños una correlación entre niveles de triglicéridos, hipertensión arterial y actividad de la enfermedad <sup>(79)</sup> . Demir et al demostraron que tanto la hipertensión arterial y el síndrome metabólico en sí, como mayor exposición al tabaco incrementan el daño acumulado por la enfermedad <sup>(80)</sup> .

#### **Debilidades del estudio.**

1. Tamaño relativamente pequeño de la muestra
2. Diseño de tipo transversal
3. Un solo centro, que limita la generalización de los resultados

#### **Fortalezas del estudio**

1. Homogeneidad étnica de la muestra estudiada (Hispano-Amerindio)
2. Consideración del ambiente en su conjunto, exterior e interior
3. Análisis del efecto de la interacción de factores ambientales entre sí en su potencial impacto con las variables dependientes

## **Conclusiones.**

Nuestro estudio demuestra la influencia de diversos ambientales en relación unos a otros, más que de forma individual, con la actividad y el daño orgánico producido por la enfermedad en pacientes con LES.

Varios de los factores estudiados como niveles de triglicéridos, calidad de vida y edad de inicio de hábito tabáquico son total o parcialmente modificables por lo que una identificación temprana podría permitir diseñar estrategias preventivas de instalación temprana en el manejo de nuestros enfermo; de manera que influyendo sobre el ambiente se podría mitigar el efecto de la carga genética del paciente, mejorando su calidad de vida, preservando la función de sus órganos y extendiendo su sobrevida.

## REFERENCIAS

1. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Iaccarino L, Doria A. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity* [Internet]. 2005 Nov [cited 2015 Feb 28];38(7):465–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373251>
2. Edwards C. Environmental factors and lupus: are we looking too late? *Lupus* [Internet]. 2005 Jun 1;14(6):423–5. Available from: <http://lup.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/0961203305lu2106pv>
3. Takvorian S, Merola J, Costenbader K. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2014;23:537–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763538>
4. Ward MM. Education level and mortality in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence of underascertainment of deaths due to SLE in ethnic minorities with low education levels. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Aug 15 [cited 2015 Feb 28];51(4):616–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15334436>
5. Fernández M, Calvo-alén J, Li Q, Jr GM, Vilá LM, Reveille JD. LUMINA , una Cohorte de Pacientes con Lupus en Minorías Étnicas de Estados Unidos . ¿ Qué Hemos Aprendido ? LUMINA , a Multiethnic US Lupus Cohort What Have We Learned ? :1–36.
6. Bertoli A, Fernández M, Calvo-Alén J, Vilá L, Sanchez M, Reveille J, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XXXI: factors associated with patients being lost to follow-up. *Lupus* [Internet]. 2006 Jan 1;15(1):19–25. Available from: <http://lup.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/0961203306lu2257oa>
7. Pons-Estel B a, 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)* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 Jan 12];83(1):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747764>
8. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014;1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834926>

9. Takvorian SU, Merola JF, Costenbader KH. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Jan 31];23(6):537–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763538>
10. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Feb 28];34(3):341–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170320>
11. Young K a, Terrell DR, Guthridge JM, Kamen DL, Gilkeson GS, Karp DR, et al. Smoking is not associated with autoantibody production in systemic lupus erythematosus patients, unaffected first-degree relatives, nor healthy controls. *Lupus* [Internet]. 2014 Apr [cited 2015 Feb 28];23(4):360–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449338>
12. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Sutton a. J, Powell RJ. Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1998 Aug 1;57(8):451–5. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.57.8.451>
13. Wang J, Kay a B, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Alcohol consumption is not protective for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Feb 28];68(3):345–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3645850&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
14. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 Nov [cited 2015 Feb 28];49(11):2172–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2954367&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
15. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3648–54.
16. Kumagai Y. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. Observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature. *Arthritis Rheum*. 1984;1(27):1–12.
17. Rampton DS. The influence of stress on the development and severity of immune-mediated diseases. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Jan 4];88:43–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045978>

18. De Brouwer SJM, Kraaimaat FW, Sweep FCGJ, Creemers MCW, Radstake TRDJ, van Laarhoven AIM, et al. Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: a review of psychophysiological stress responses. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010 Jan;12(3):R89. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2911873&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Peralta-ramírez MI, Coín-mejías MÁ. Stress as a predictor of cognitive functioning in lupus. 2014;(2006):858–64.
20. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, et al. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: finding from KYSS study. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Jan 10];24(3):448–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252033>
21. Gast F. de vida en la aparición y / o exacerbación clínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. 2003;
22. Zhang J, González L a, Roseman JM, Vilá LM, Reveille JD, Alárcon GS. Predictors of the rate of change in disease activity over time in LUMINA, a multiethnic US cohort of patients with systemic lupus erythematosus: LUMINA LXX. *Lupus* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Feb 28];19(6):727–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3964002&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Zou Y-F, Xu J-H, Tao J-H, Xu S-Q, Liu S, Chen S-Y, et al. Impact of environmental factors on efficacy of glucocorticoids in Chinese population with systemic lupus erythematosus. *Inflammation* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Feb 28];36(6):1424–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839650>
24. Sparks J a., Costenbader KH. Genetics, Environment, and Gene-Environment Interactions in the Development of Systemic Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;40(4):637–57. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X14000660>
25. Cooper GS, Gilbert KM, Greidinger EL, James J a, Pfau JC, Reinlib L, et al. Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2008 Jun [cited 2015 Feb 28];116(6):695–702. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2430222&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

26. Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Front Immunol* [Internet]. 2016;7(February):1–12. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2016.00035>
27. Altorok N, Sawalha AH. Epigenetics in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2013;25:569–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846340>
28. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Feb 28];23(6):568–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763540>
29. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Mar [cited 2015 Feb 28];50(3):849–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022327>
30. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus* [Internet]. 2012 Mar [cited 2015 Feb 1];21(3):241–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22065092>
31. Somers EC and RB. NIH Public Access. 2015;23(6):568–76.
32. Pan H-F, Leng R-X, Wang J, Li X-P, Ye D-Q. Protective role of moderate alcohol drinking in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Feb 28];29(3):337. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039184>
33. Lockshin MD, Buyon JP. Estrogens and lupus: Bubbling cauldron or another overrated witches' brew? *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1048–50.
34. Walker SE. Estrogen and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(February 2010):60–5.
35. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2100–10.
36. Schwartz KE. Autoimmunity, dehydroepiandrosterone (DHEA), and stress. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2002 Apr;30(4):37–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X01003858>

37. McCray CJ, Agarwal SK. Stress and autoimmunity. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Feb [cited 2014 Dec 14];31(1):1–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21094920>
38. Hassett AL, Clauw DJ. The role of stress in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jan 10];12(3):123. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2911881&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Rinaldi S, Ghisi M, Iaccarino L, Zampieri S, Ghirardello A, Sarzi-Puttini P, et al. Influence of coping skills on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Jun 15 [cited 2015 Jan 10];55(3):427–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16739209>
40. Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani a, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* [Internet]. 2013 Apr [cited 2015 Feb 28];22(5):409–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23427220>
41. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus . Part 1 . Clinical syndromes : a literature investigation. 2002;605–18.
42. Petri M, Naqibuddin M, Carson K a, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2015 Jan 12];37(10):2032–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634244>
43. Arias I, Rodri E. Translation to Spanish , Reproducibility , and Cross-Cultural Adaptation of the Miller – Rahe Recent Life Change Questionnaire in Venezuela. (2):287–93.
44. Alarcón GS, McGwin G, Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2015 Feb 28];51(3):465–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15188335>
45. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135–50.
46. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, et al. Prevalence of and factors associated with

- hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1026–32.
47. Yan B, Huang J, Zhang C, Hu X, Gao M, Shi A, et al. Serum metabolomic profiling in patients with systemic lupus erythematosus by GC/MS. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2016;1–25. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14397595.2016.1158895>
  48. Wu T, Xie C, Han J, Ye Y, Weiel J, Li Q, et al. Metabolic disturbances associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2012;7(6):1–9.
  49. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, D??az-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2014;66(10):1528–35.
  50. Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011.
  51. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, Gladman DD. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? A critical appraisal. *Elsevier*; 2014;43:521–5.
  52. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae S, et al. Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;74:1530–6. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2014/04/01/annrheumdis-2013-203933.full.pdf>  
<http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-203933>
  53. Abu Bakar MH, Sarmidi MR, Cheng K-K, Ali Khan A, Suan CL, Zaman Huri H, et al. Metabolomics - the complementary field in systems biology: a review on obesity and type 2 diabetes. *Mol Biosyst* [Internet]. Royal Society of Chemistry; 2015;11:1742–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919044>
  54. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005;52(11):3651–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21400>
  55. 1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology Revised Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus Criterion. *Am Coll Rheumatol* [Internet]. 1997;1–2. Available from:

[https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Classification/Classification\\_Criteria\\_for\\_Rheumatic\\_Diseases/](https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Classification/Classification_Criteria_for_Rheumatic_Diseases/)

56. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, Mcalindon TE. Smoking , Alcohol Consumption , and Risk of Systemic Lupus Erythematosus in the Black Women ' s Health Study. 2003;30(6).
57. Wang J, Pan H-F, Ye D-Q, Su H, Li X-P. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2015 Feb 28];27(12):1557–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795396>
58. Alarcón GS, Friedman a. W, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2015 Feb 28];8(3):197–209. Available from: <http://lup.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/096120399678847704>
59. Schmeding a, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jun [cited 2015 Feb 15];27(3):363–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238693>
60. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Cardiel MH, Méndez-Martínez S, García-Villaseñor a, Jiménez-Hernández C, et al. Health related quality of life in Mexican women with systemic lupus erythematosus: a descriptive study using SF-36 and LupusQoL(C). *Lupus* [Internet]. 2012;21:1219–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875651>
61. Kozora E, Ellison M, Waxmonsky J, Wamboldt F, Patterson T. Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2005 May 1;14(5):363–72. Available from: <http://lup.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/0961203305lu2094oa>
62. [impacto d evetos d vida n ar.pdf](#).
63. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001;44:433–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962201372924>
64. Topcu CB, Celik O, Tasan E. Effect of stressful life events on the initiation of graves' disease. *Int J Psychiatry Clin Pract* [Internet]. 2012;16(September 2011):307–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136213>

65. Manolache L, Petrescu-Seceleanu D, Benea V. Life events involvement in psoriasis onset/recurrence. *Int J Dermatol* [Internet]. 2010;49:636–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618467>
66. Sacre K, Escoubet B, Zennaro M-C, Chauveheid M-P, Gayat E, Papo T. Overweight Is a Major Contributor to Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus Patients at Apparent Low Risk for Cardiovascular Disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015;94(48):e2177. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0005792-201512010-00017>
67. Katz P, Yazdany J, Julian L, Trupin L, Margaretten M, Yelin E, et al. The Impact of Obesity on Functioning among Women with SLE. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(10):1357–64.
68. Borba EF, Carvalho JF, Bonfá E. Mechanisms of Dyslipoproteinemias in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2006;13(December):203–8.
69. Chung CP, Oeser A, Solus J, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Inflammatory mechanisms affecting the lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* [Internet]. 2007;34:1849–54. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-35948962240&partnerID=tZOtx3y1>
70. Pons-Estel GJ, González L a, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vilá LM, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology* [Internet]. 2009;48(May):817–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2722811&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
71. Ormseth MJ, Swift LL, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Solus JF, et al. Free fatty acids are associated with metabolic syndrome and insulin resistance but not inflammation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2013;22:26–33. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84871562911&partnerID=tZOtx3y1>
72. Hua X, Su J, Svenungsson E, Hurt-Camejo E, Jensen-Urstad K, Angelin B, et al. Dyslipidaemia and lipoprotein pattern in systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE-related cardiovascular disease. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2009;38(16):184–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165647>
73. Sinicato N a, da Silva Cardoso P a, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2013;9:15–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463953>

74. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Roseman JM, McGwin G, Apte M, Durán S, et al. African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007;66:618–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1954629&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta M a. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69:20–8. Available from: [papers3://publication/doi/10.1136/ard.2008.101766](http://papers3://publication/doi/10.1136/ard.2008.101766)
76. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus* [Internet]. 2012;21:1178–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641182>
77. Gwin GMC, Danila MI, Pons-estel GJ, Alarco GS. Protective Effect of Hydroxychloroquine on Renal Damage in Patients With Lupus Nephritis : LXV , Data From a Multiethnic US Cohort. 2009;61(6):830–9.
78. Calvo-Alén J, Toloza SM a, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Jul [cited 2015 Feb 28];52(7):2060–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986376>
79. Medeiros MMDC, Xavier de Oliveira ??Dila Mont???Alverne, Ribeiro ??Dilla Thaysa Mendes. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. *Rheumatol Int* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2016;36(1):117–24. Available from: ["http://dx.doi.org/10.1007/s00296-015-3316-z](http://dx.doi.org/10.1007/s00296-015-3316-z)
80. Demir S, Artim-Esen B, Sahinkaya Y, Pehlivan O, Alpay-Kanitez N, Omma a, et al. Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: a cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus*. 2015;177–84.

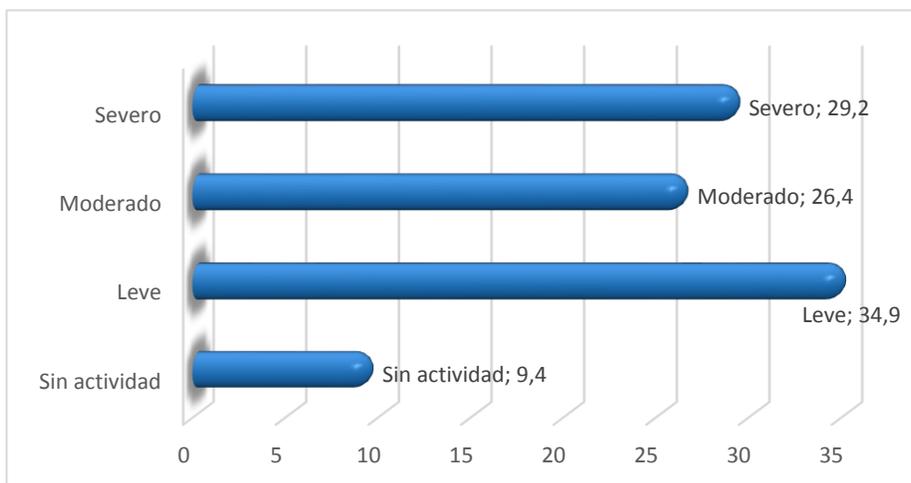
## ANEXOS

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas (N = 106)

Variables	Frecuencia	%	Media	DE	Mínimo	Máximo
Muestra	106	100				
Sexo femenino	100	94.3				
Edad			39,76	11,51	20	72,00
Años de Educación			10,79	3,42	3,42	18
Sin pareja	56	47,2				
Duración de la enfermedad			9,48	7,48	1	32
SLEDAI			6,63	5,16	0	32
SLICC			1,52	1,814	0	8
Índice de masa corporal	6	5,6				
Bajo peso <18	39	36.4				
Normal (18-25)	40	37.4				
Sobrepeso (>25-30)	21	19.6				
Obesidad (>30)						
Tabaquismo						
Ex fumador	31	29.2				
Fumador actual	22	70.96				
Índice paquete/año	9	29,04	5,72	4,98		18,00
Consumo de alcohol	49	46.2				
Varias veces al año	32	65.3				
Uso de anticonceptivos orales						
Uso previo	68	65.4				

<b>Actuales</b>	8	7,54				
<b>Estrógeno</b>	55	80.9				
<b>Infecciones</b>	93	87.7				
<b>Urinaria</b>	55	51.8				
<b>Pulmonar</b>	25	23.5				
<b>Piel</b>	7	6.61				
<b>Gastrointestinal</b>	3	2.83				
<b>Viral: Herpes</b>		2.83				
<b>Zoster</b>						
<b>Hospitalizaciones</b>	92	86.7	2,36	1,48	1	11

**Gráfico 1. Distribución del índice de actividad de la enfermedad según la escala SLEDAI.**

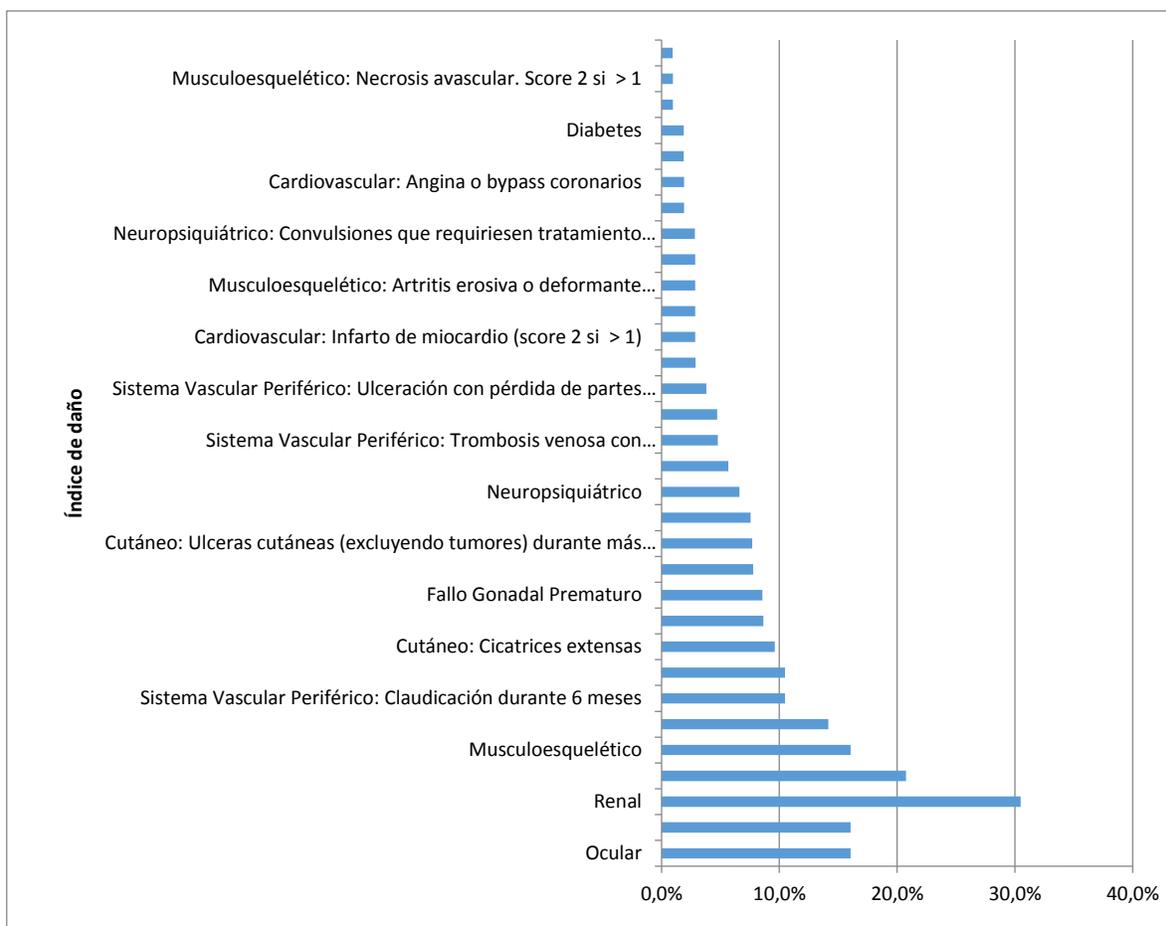


SLEDAI >8 severo, 4-7 moderado, 1-3 Leve, 0 sin actividad

**Tabla 2. Frecuencia de los componentes del índice de actividad de la enfermedad.**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Alopecia	42	39,6
Artritis	36	34
Proteinuria	34	32,1
Exantema nuevo	24	22,6
Hematuria	21	19,8
Anti DNA	20	18,9
Complemento	14	13,2
Úlceras orales	11	10,4
Piuria	11	10,4
Cilindros urinarios	9	8,5
Fiebre	5	4,7
Leucopenia	5	4,7
Cefalea lúpica	2	1,9
Trombocitopenia	2	1,9
Síndrome orgánico cerebral	2	1,9
Alteraciones visuales	2	1,9
Psicosis	2	1,9
Vasculitis	1	0,9
Miositis	1	0,9

**Gráfico 2. Índice de daño orgánico de la enfermedad mediante la escala SDI-SLICC**



### 3. Tabla 3. Frecuencia de comorbilidades asociadas.

Comorbilidad	n	%
Alteraciones de peso IMC >(25kg/m)	67	63,2
Sobrepeso	46	43.4
Obesidad	21	19.8
HTA	61	58,1
Hipertrigliceridemia	37	35,6
Hipercolesterolemia	17	17,2
Diabetes Mellitus	4	3,8
Hipotiroidismo	3	2,8
SAF	2	1,9
Enfermedad coronaria	2	1,9
Síndrome de Sjogren	2	1,9
Epilepsia	2	1,9
Malinidad (cáncer de tiroides y lesión intraepitelial de alto grado en cuello uterino)	2	1,9
Osteopenia	1	0.9
Asma	1	0.9

**Tabla 4. Dimensiones de calidad de vida mediante el instrumento SF36**

	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Función física	65,50	25,01	5,00	100,00
Transición de salud	61,40	31,61	,00	100,00
Rol físico	52,69	44,14	,00	100,00
Dolor corporal y salud general y vital	56,32	19,78	9,55	96,36
Función social	62,10	24,28	4,78	100,00
Rol emocional	60,67	42,34	,00	100,00
Salud mental	66,47	19,07	8,00	100,00
Percepción global de salud	60,73	22,15	14,14	98,94

**Tabla 5. Distribución de las unidades de cambio de vida Miller-Rahe**

	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Puntuación global	314	153	0,00	1154
Salud	65,75	59,32	0,00	221,00
Trabajo	50,07	53,62	0,00	219,00
Casa y familia	126,55	115,33	0,00	571,00
Personal y social	111,82	107,29	0,00	428,00
Finanzas	47,03	47,69	0,00	184,00

**Tabla 6. Probabilidad de enfermar en un futuro próximo según escala Miller-Rahe.**

<b>Probabilidad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Baja	20	18,9
Moderada	27	25,5
Severa	59	55,7
Total	106	100,0

**Tabla 7. Matriz de Variables según Test de Pearson en relación al Índice de actividad de la enfermedad medido por SLEDAI.**

	<b>Correlación de Pearson</b>	<b>p Sig. (bilateral)</b>
<b>SLEDAI</b>	1	
IMC	-,062	,526
Número de criterios clasificación ACR LES	,142	,149
Duración de la enfermedad en años	-,066	,504
Graffar	-,027	,792
Años de Educación	,089	,371
Edad de inicio de fumar	-,154	,407
Índice paquete año	-,122	,571
Hipertensión arterial	,030	,762
Número de Infecciones	,075	,475
Número de comorbilidades	,196*	,044
Dosis acumulada de prednisona	-,095	,348
Dosis acumulada de hidroxicloroquina	-,062	,564
Triglicéridos	,232*	,018
VSG	,263**	,007
Colesterol Total	-,042	,679
Colesterol LDL	-,020	,848
Colesterol HDL	-,037	,707
Colesterol VLDL	-0,91	,379
Percepción global de salud. SF36	-,286**	,003

Función física SF36	-,120	,221
Rol Físico SF 36	-,257**	,008
Dolor corporal SF36	-,208*	,032
Función social SF36	-,191*	,050
Rol Emocional SF36	-,249**	,010
Salud Mental	-,110	,263
Rahe Miller global	,133	,174
Salud	,088	,372
Trabajo	,135	,166
Casa y familia	,090	,361
Personal y social	,116	,236
Finanzas	,117	,231

\*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). \*\*La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 8. Matriz de Variables según Test de Pearson en relación al Índice de daño e la enfermedad medido por SLICC.**

	<b>Correlación de Pearson</b>	<b>p Sig. (bilateral)</b>
<b>SLICC</b>	1	
IMC	-,036	,716
Número de criterios clasificación ACR LES	,157	,114
Duración de la enfermedad en años	,120	,228
Graffar	-,038	,111
Años de Educación	,138	,170
Edad de inicio de fumar	-,494**	,006
Índice paquete año	0,37	,863
Hipertensión arterial	,030	,762
Número de Infecciones	,021	,843
Número de comorbilidades	,250*	,011
Dosis acumulada de prednisona	,157	,124
Dosis acumulada de hidroxycloquina	-,116	,286
Triglicéridos	,179	,074
VSG	,190	,057
Colesterol Total	,105	,308
Colesterol LDL	,085	,418
Colesterol HDL	-,056	,576
Colesterol VLDL	-,277**	,077
Percepción global de salud. SF36	-,070	,482
Función física SF36	,028	,780

Rol Físico SF 36	-,039	,692
Dolor corporal SF36	-,009	,932
Función social SF36	-,0,32	,746
Rol Emocional SF36	-,134	,178
Salud Mental	,023	,817
Rahe Miller global	,168	,091
Salud Miller-Rahe	,304**	,002
Trabajo Miller-Rahe	,102	,307
Casa y familia Miller-Rahe	,009	,928
Personal y Social Miller-Rahe	,159	,108
Finanzas Miller-Rahe	,127	,200

Variable significativa al 5%\*, variable significativa al 1%\*\*

**Tabla 9. Análisis de regresión lineal univariado o simple para la actividad de la**

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>P coeficiente</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Triglicéridos	0,022	0,004; 0,040	0,018*	0,054
VSG	0,068	0,019; 0,117	0,007**	0,060
Percepción global	-0,067	-0,110; -0,023	0,003**	0,073
Rol físico	-0,030	-0,052; -0,008	0,008**	0,066
Dolor corporal	-0,054	-0,104; -0,005	0,032*	0,043
Función social	-0,041	-0,081; -0,000	0,049*	0,037
Rol emocional	-0,030	-0,053; -0,007	0,010**	0,062
Número de comorbilidades	0,678	1,020; 1,335	0,044*	0,039

**enfermedad medido por SLEDAI**

\* Variable significativa al 5%    \*\* Variable significativa al 1%

**Tabla 10. Análisis de regresión lineal múltiple o multivariado para la variable dependiente índice de actividad de la enfermedad medido por SLEDA**

Modelo	Coeficientes B	IC de 95,0%		p
		Límite inferior	Límite superior	
(Constante)	5,757	1,416	,010	10,097
Triglicéridos	,113	,109	,238	,036*
VSG	,049	-,003	,062	,100
Percepción_global	-,014	-,244	,906	,216
Rol_físico	-,003	-,056	-,901	,049*
Dolor_corporal	-,047	-,163	,429	,070
Función_social	,018	-,065	,672	,100
Rol_emocional	-,011	,055	,631	,033*
Número de comorbilidades	,373	-,433	,361	1,179

F =2,393 SIG=0,022. R<sup>2</sup>=0,172

. El valor del R2 indica que 17,2% de las variaciones en el índice SLEDAI son explicadas por el modelo en su conjunto.

**Tabla 11 Análisis de regresión lineal univariado o simple para la variable dependiente índice de daño medido por SDI-SLICC**

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>p coeficiente</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Edad_inicio_fumar	-0,191	-0,061-0,320	0,006**	0,244
Dimensión Salud Escala Miller-Rahe	0,009	0,004; 0,015	0,002**	0,093
Número de comorbilidades	0,305	0,072; 0,538	0,011*	0,062
Colesterol VLDL	0,024	0,007; 0,041	0,007**	0,077

\* Variable significativa al 5% \*\* Variable significativa al 1%

**Tabla 12 Análisis de regresión lineal multivariado o múltiple para la variable dependiente índice de daño medido por SDI-SLICC.**

	Coeficientes	Intervalo de confianza de 95%		p
		Límite inferior	Límite superior	
(Constante)	4,705	1,787	7,623	,003
Edad_inicio de fumar	-,202	-,342	-,063	,006*
Miller-Rahe Salud	,007	-,001	,014	,082
Número de comorbilidades	,002	-,415	,419	,992
Colesterol VLDL	-,011	-,040	,018	,433

F =3,112 SIG=0,034. R<sup>2</sup>=0,342

El valor del R2 indica que 34,2% de las variaciones en el índice SLICC son explicadas por el modelo en su conjunto.

**Consentimiento informado.** Investigadores: Dra. María Virginia García F. Dr. Martín A. Rodríguez Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad del sistema inmunitario causada por la interacción de factores ambientales con genes de predisposición, que puede producir inflamación en diversos órganos y sistemas del cuerpo y que sin tratamiento puede producir daño irreversible de los mismos.

Se sabe que diversos factores ambientales como el hábito de fumar, ingesta alcohólica abusiva, el uso de anticonceptivos a base de estrógenos, la exposición directa y prolongada a los rayos solares, el nivel socio-económico y los eventos estresantes de vida pueden causar el inicio y el mantenimiento en el tiempo de la enfermedad. Más recientemente, se ha sopechado que la exposición a la silicona y biopolímeros pudiera también contribuir al desarrollo de la enfermedad.

En Venezuela existen pocos estudios que aborden la influencia de estos factores en los pacientes con LES. El identificar estos factores ambientales de riesgo podría permitir la prevención de la enfermedad en las personas a riesgo de la misma, y mejorar su curso en aquellos pacientes que ya la tienen.

En este estudio se busca conocer la influencia de factores ambientales en el desarrollo o agravamiento de la enfermedad en los pacientes con LES que acuden a la consulta de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas. Su participación es voluntaria y consistirá en ser entrevistado por el investigador para saber si ha estado expuesto(a) a alguno de los factores ambientales de riesgo arriba mencionados. Los datos recogidos en esa entrevista pasarán a una base de datos general, en donde la confidencialidad de su participación está garantizada.

Confirmando que el objetivo y el procedimiento de participación en este estudio me han sido claramente explicados por los investigadores, por lo que estoy de acuerdo con mi participación en el mismo.

Paciente: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

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

Fecha:

Sitio:

## FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente: \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ N: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ I.M.C: \_\_\_\_\_  
P.A.S: \_\_\_\_\_ P.A.D: \_\_\_\_\_  
Tabaquismo Actual: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Alcoholismo: SI \_\_\_ - NO \_\_\_ Edad de inicio: \_\_\_\_\_ tiempo de consumo \_\_\_\_\_  
N: de cigarrillos por día: \_\_\_\_\_ Tiempo de consumo: \_\_\_\_\_  
Hipertensión: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Tratamiento que recibe: \_\_\_\_\_  
Diabetes Mellitus: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Tratamiento que recibe: \_\_\_\_\_  
Dislipidemia: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Tratamiento que recibe: \_\_\_\_\_  
Enfermedad cerebro-cardiovascular: si \_\_\_ NO \_\_\_  
Biopolímeros SI \_\_\_ NO \_\_\_ Tiempo de exposición \_\_\_\_\_  
Procedimientos estéticos: SI \_\_\_ NO \_\_\_ Tiempo de exposición \_\_\_ Cual \_\_\_\_\_  
Uso de ACO: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Historia familiar de LES: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Parentesco: \_\_\_\_\_

Rash malar: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Lupus discoide: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Fotosensibilidad: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Ulceras orales: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Artritis: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Serositis: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Alteraciones renales: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Alteraciones neurológicas: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Alteraciones hematológicas: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
DNA: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
Sm: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
ACA: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
ACL: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
ANA: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
N: de criterios acumulados: \_\_\_\_\_  
Duración de la enfermedad: \_\_\_\_\_  
Edad del Diagnostico: \_\_\_\_\_

SLEDAI: \_\_\_\_\_  
SLICC: \_\_\_\_\_  
Uso de esteroides: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Tipo: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

Tiempo de uso: \_\_\_\_\_  
 Cloroquina: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Hidroxicloroquina: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Azatioprina: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Metotrexate: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Ciclofosfamida: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Rituximab: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Tasa de filtración glomerular: \_\_\_\_\_  
 Proteinuria en 24 hrs: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Valor: \_\_\_\_\_  
 Biopsia renal: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
 Clase histopatológica: \_\_\_\_\_  
 Hospitalizaciones SI \_\_\_ NO \_\_\_  
 Infecciones SI \_\_\_ NO \_\_\_ Órgano: piel \_\_\_ SNC \_\_\_ Pulmón \_\_\_ GI \_\_\_  
 OSTEOARTICULAR \_\_\_ RENAL \_\_\_

Laboratorios actuales:

ANA: :Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 DNA: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 Sm: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 ACA IgG: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 ACA IgM: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 B2GPI IgG: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 B2GPI IgM: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 ACL: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 RNP: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 Ro: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 La: Positivo: \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_  
 C3: \_\_\_\_\_ C4: \_\_\_\_\_  
 Hb: \_\_\_\_\_ Hcto: \_\_\_\_\_ Plaq: \_\_\_\_\_ VSG: \_\_\_\_\_  
 GB: \_\_\_\_\_ Neu: \_\_\_\_\_ Linf: \_\_\_\_\_ Eos: \_\_\_\_\_  
 Bas: \_\_\_\_\_ Glic: \_\_\_\_\_ Ur: \_\_\_\_\_ Creat: \_\_\_\_\_  
 TGO : \_\_\_\_\_ TGP : \_\_\_\_\_ BT : \_\_\_\_\_ BD : \_\_\_\_\_  
 BI : \_\_\_\_\_ PT : \_\_\_\_\_ Alb : \_\_\_\_\_ Glob : \_\_\_\_\_  
 PCR : \_\_\_\_\_

## **Cuestionario de Salud SF-36**

### **MARQUE UNA SOLA RESPUESTA**

1. En general, usted diría que su salud es: **SF1**

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año? **SF2**

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

### **LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.**

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores? **SF3**

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora? **SF4**

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra? **SF5**

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco

- 3 No, no me limita nada
6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera? **SF6**
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera? **SF7**
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse? **SF8**
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más? **SF9**
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)? **SF10**
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)? **SF11**
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo? **SF12**
- 1 Sí, me limita mucho

- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

**LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.**

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física? **SF13**

- 1 Sí
- 2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física? **SF14**

- 1 Sí
- 2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física? **SF15**

- 1 Sí
- 2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física? **SF16**

- 1 Sí
- 2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)? **SF17**

- 1 Sí
- 2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)? **SF18**

- 1 Sí

2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)? **SF19**

1 Sí

2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas? **SF20**

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas? **SF21**

1 No, ninguno

2 Sí, muy poco

3 Sí, un poco

4 Sí, moderado

5 Sí, mucho

6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)? **SF22**

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

**LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS.**

**EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.**

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad? **SF23**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso? **SF24**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle? **SF25**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo? **SF26**

- 1 Siempre

- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía? **SF27**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste? **SF28**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado? **SF29**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz? **SF30**

- 1 Siempre

- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado? **SF31**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)? **SF32**

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.**

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas. **SF33**

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera. **SF34**

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta

- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar. **SF35**

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente. **SF36**

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

## Escala Rahe Miller de eventos de vida.

MESES	(0-6)	(7-12)	(13-18)	(19-24)	Unidad cambio vida
<b>CASA Y FAMILIA</b>					
Durante los últimos dos años ha tenido:					
_Un cambio importante en las condiciones de vida (mejoría o empeoramiento en su casa o vecindario).	( )	( )	( )	( )	48
Cambio de residencia					
_Mudanza dentro del mismo pueblo o ciudad.	( )	( )	( )	( )	38
_Mudanza a diferente pueblo, ciudad, o estado.	( )	( )	( )	( )	44
_Un cambio en la reunión de la familia.	( )	( )	( )	( )	42
_Un cambio importante en la salud o el comportamiento de un miembro de la familia (enfermedad, accidente, drogas, mal comportamiento, etc.).	( )	( )	( )	( )	60
_Matrimonio.	( )	( )	( )	( )	50
_Embarazo.	( )	( )	( )	( )	46
_Aborto.	( )	( )	( )	( )	45
Incorporación de un nuevo miembro a la familia					
_Nacimiento de un hijo.	( )	( )	( )	( )	67
_Adopción de un hijo.	( )	( )	( )	( )	56
_Un familiar que se mudó a su casa.	( )	( )	( )	( )	38
_Su pareja comenzó o finalizó un trabajo fuera del hogar.	( )	( )	( )	( )	40
Un hijo se marchó de la casa					
_Para estudiar en otro sitio.	( )	( )	( )	( )	45
_Debido a que contrajo matrimonio.	( )	( )	( )	( )	44
_Por ruptura en las relaciones con su pareja.	( )	( )	( )	( )	52
_Por conflictos con la familia de la pareja.	( )	( )	( )	( )	38
_Por alguna otra razón.	( )	( )	( )	( )	37
Un cambio en el estado civil de los padres					
_Se divorciaron.	( )	( )	( )	( )	45
_Volvieron a contraer matrimonio.	( )	( )	( )	( )	39

MESES	(0-6)	(7-12)	(13-18)	(19-24)	Unidad cambio vida
<b>SALUD</b>					
Durante los dos últimos años le ocurrió:					
_Una enfermedad o lesión tan importante que lo haya obligado a estar en cama 1 semana o más, o haya tenido que acudir al hospital.	( )	( )	( )	( )	51
_Una enfermedad menos seria que la anterior.	( )	( )	( )	( )	32
_Un trabajo dental importante.	( )	( )	( )	( )	34
_Un cambio importante en su alimentación.	( )	( )	( )	( )	31
_Un cambio importante en las actividades recreativas.	( )	( )	( )	( )	32
_Un cambio importante en sus hábitos de dormir.	( )	( )	( )	( )	41
<b>TRABAJO</b>					
Durante los últimos dos años le ocurrió:					
_Un cambio a un trabajo nuevo.	( )	( )	( )	( )	47
_Un cambio en las horas o condiciones de trabajo.	( )	( )	( )	( )	33
Un cambio en cuanto a las responsabilidades en su trabajo					
_Más responsabilidades.	( )	( )	( )	( )	47
_Menos responsabilidades.	( )	( )	( )	( )	32
_Promoción.	( )	( )	( )	( )	44
_Transferencia.	( )	( )	( )	( )	38
Problemas en su trabajo					
_Con su jefe.	( )	( )	( )	( )	33
_Con sus compañeros de trabajo.	( )	( )	( )	( )	31
_Con personas bajo su supervisión.	( )	( )	( )	( )	29
_Otros problemas en su trabajo.	( )	( )	( )	( )	25
_Reajuste importante en sus negocios.	( )	( )	( )	( )	47
_Jubilación.	( )	( )	( )	( )	41
Pérdida del trabajo					
_Por renuncia.	( )	( )	( )	( )	45
_Por despido.	( )	( )	( )	( )	49
_Ha realizado algún curso para mejorar en su trabajo.	( )	( )	( )	( )	45

MESES	(0-6)	(7-12)	(13-18)	(19-24)	Unidad cambio vida
Ha habido separación de su pareja					
_Debido al trabajo.	( )	( )	( )	( )	43
_Por problemas maritales.	( )	( )	( )	( )	47
_Divorcio.	( )	( )	( )	( )	52
_¿Le nació un nieto?	( )	( )	( )	( )	42
_¿Murio su pareja?	( )	( )	( )	( )	65
_¿Murio algún otro familiar?					
_Hijo.	( )	( )	( )	( )	98
_Hermano.	( )	( )	( )	( )	69
_Padre.	( )	( )	( )	( )	69
<b>PERSONAL Y SOCIAL</b>					
Durante los últimos dos años Ud. ha tenido:					
_Cambio en los hábitos personales (vestido, amigos, estilo de vida, etc.).	( )	( )	( )	( )	43
_¿Ha comenzado o terminado la escuela o la universidad?	( )	( )	( )	( )	46
_Cambio de escuela o universidad.	( )	( )	( )	( )	31
_Cambios en las creencias políticas.	( )	( )	( )	( )	24
_Cambios en las creencias religiosas.	( )	( )	( )	( )	26
_Cambios en las actividades sociales (clubes, cines, visitas, etc.).	( )	( )	( )	( )	31
_Vacaciones.	( )	( )	( )	( )	40
_¿Ha hecho una relación personal nueva importante?	( )	( )	( )	( )	49
_Compromiso de boda.	( )	( )	( )	( )	36
_Problemas con el novio (a).	( )	( )	( )	( )	32
_Dificultades sexuales.	( )	( )	( )	( )	44
_Ruptura de una relación personal importante.	( )	( )	( )	( )	46
_Un accidente.	( )	( )	( )	( )	53
_Una infracción menor de la ley (tránsito, etc.).	( )	( )	( )	( )	18
_¿Ha estado en la cárcel?	( )	( )	( )	( )	44
_Muerte de un amigo cercano.	( )	( )	( )	( )	56
_¿Ha tomado una decisión importante referida al futuro inmediato?	( )	( )	( )	( )	59
_Tuvo un gran logro personal.	( )	( )	( )	( )	61
Ha sufrido en los últimos dos años					
_Robo de una propiedad importante (carro, casa, etc.).*	( )	( )	( )	( )	44
_Asalto.*	( )	( )	( )	( )	43
_Asalto y agresión física.*	( )	( )	( )	( )	51
_Agresión física en disturbios sociales.*	( )	( )	( )	( )	36

MESES	(0-6)	(7-12)	(13-18)	(19-24)	Unidad cambio vida
<b>FINANZAS</b>					
Durante los últimos dos años Ud. ha tenido un importante cambio financiero como:					
_Aumento de los ingresos.	( )	( )	( )	( )	54
_Disminución de los ingresos.	( )	( )	( )	( )	60
_Inversión y/o dificultades de créditos.	( )	( )	( )	( )	53
_Pérdida o daño de una propiedad importante.	( )	( )	( )	( )	46
_Compra moderada (p.e., un carro).	( )	( )	( )	( )	48
_Compra grande (p.e., una casa).	( )	( )	( )	( )	71
_Finalización del pago de una hipoteca o préstamo importante.	( )	( )	( )	( )	53

\* Items added to the Recent Life Change Questionnaire Spanish version.