

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

**“FACTORES ASOCIADOS AL SÍNDROME  
METABÓLICO EN PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO”**

TESIS

Para obtener el Grado Académico de Magister en Docencia e  
Investigación en Salud

AUTOR

Manuel Francisco Ugarte Gil

Lima – Perú

2014

## Índice General

	<b>Páginas</b>
<b>Resumen</b>	IV
<b>Abstract</b>	V
<b>Introducción</b>	1
<b>Marco Teórico</b>	5
<b>Metodología</b>	11
<b>Resultados y Discusión</b>	15
<b>Conclusiones</b>	28
<b>Recomendaciones</b>	29
<b>Referencias Bibliográficas</b>	30
<b>Anexos</b>	35

## LISTA DE CUADROS

---

	<b>Páginas</b>
<b>Cuadro 1</b> Asociación entre variables demográficas y síndrome metabólico	17
<b>Cuadro 2</b> Asociación entre factores de riesgo cardiovasculares y síndrome metabólico	18
<b>Cuadro 3</b> Asociación entre factores relacionados a la enfermedad y síndrome metabólico	20
<b>Cuadro 4</b> Asociación entre factores relacionados al tratamiento y síndrome metabólico	21

---

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Páginas</b>
<b>Figura 1</b> Relación entre edad y presencia de síndrome metabólico.	23
<b>Figura 2</b> Relación entre el nivel de ácido úrico y presencia de síndrome metabólico.	24
<b>Figura 3</b> Relación entre el porcentaje de grasa subtotal y presencia de síndrome metabólico.	24

## RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan un riesgo incrementado de morbilidad cardiovascular, relacionado a factores de riesgo cardiovasculares clásicos y factores propios de la enfermedad y del tratamiento. **Objetivo:** Determinar los factores asociados a síndrome metabólico en pacientes con LES. **Diseño:** Estudio transversal, observacional, de asociación. **Lugar:** Servicio de Reumatología, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. **Población:** Pacientes con diagnóstico de LES, atendidos en el servicio de Reumatología entre enero de 2012 y junio de 2013 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. **Intervenciones:** Se realizó una entrevista, examen físico y revisión de historia clínica, para obtener los datos de presencia o ausencia de síndrome metabólico, factores de riesgo cardiovasculares clásicos, evaluación de actividad y daño asociado a LES, y tratamientos recibidos. **Principales medidas de resultados:** Se realizó el test exacto de Fisher o la u de Mann-Whitney para determinar que variables se encuentran asociadas al síndrome metabólico. Posterior a ello, se realizó una regresión logística binaria con método de step-down. **Resultados:** Fueron incluidos 206 pacientes, 85 (41.3%) pacientes tuvieron síndrome metabólico. Luego del análisis multivariado, las variables que permanecían asociadas con el síndrome metabólico fueron la edad (OR 1.04; p: 0.004), el ácido úrico (OR 1.80, p<0.001) y un mayor porcentaje de grasa subtotal (OR 1.09, p: 0.002). **Conclusiones:** En el presente estudio se ha encontrado que la edad, el nivel de ácido úrico y el porcentaje de grasa subtotal se encuentran asociados con una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con LES.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico. Síndrome X metabólico. Enfermedad cardiovascular.

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus (SLE) patients present an increased risk for cardiovascular morbidity, related to classic cardiovascular risk factors and disease-related and treatment-related factors. **Objective:** To determine the associated factors with metabolic syndrome in SLE patients. **Design:** Cross-sectional, observational, association study. **Place:** Rheumatology Department, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. **Population:** SLE patients, who were evaluated in the Rheumatology Department since January 2012 to June 2013 and who fulfilled inclusion and exclusion criteria. **Interventions:** An interview, physical exam and medical chart review were performed in order to obtain the data of the presence or absence of metabolic syndrome and the classic cardiovascular risk factors, SLE activity and damage and medications used. **Main measures of results:** Fisher exact test or Mann-Whitney u test were performed in order to determine which variables were associated with metabolic syndrome. After that, a binary logistic regression model with step-down technique was performed. **Results:** 206 patients were included, 85 (41.3%) patients presented metabolic syndrome. After the multivariable analysis, the variables that remained associated with metabolic syndrome were age (OR 1.04; p: 0.004), uric acid (OR 1.80, p<0.001) and subtotal body fat percentage (OR 1.09, p: 0.002). **Conclusions:** Age, uric acid level and subtotal body fat percentage have been found to be associated with a higher prevalence of metabolic syndrome in SLE patients.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, metabolic syndrome, cardiovascular morbidity.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Situación problemática**

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen un riesgo incrementado de morbilidad cardiovascular, el cual se encuentra influenciado por factores de riesgo clásicos y factores propios de la enfermedad (Bruce, Urowitz, Gladman, Ibanez, & Steiner, 2003). El síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente de morbilidad cardiovascular, que se encuentra incrementado en pacientes con LES (Parker & Bruce, 2010). No existe un consenso sobre el impacto de los factores propios de la enfermedad en el riesgo de presentar síndrome metabólico.

### **1.2. Formulación del problema**

#### ***1.2.1. Problema general***

¿Cuáles son los factores asociados con el síndrome metabólico en pacientes con LES, atendidos entre enero 2012 y junio 2013 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud?

#### ***1.2.2. Problemas específicos***

¿Cuál es la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con LES, atendidos entre enero 2012 y junio 2013 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud?

¿Cuáles son los factores de riesgo cardiovascular clásicos asociados con el síndrome metabólico en pacientes con LES, atendidos entre enero 2012 y junio 2013 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud?

¿Cuáles son los factores derivados de la enfermedad asociados con el síndrome metabólico en pacientes con LES, atendidos entre enero 2012 y junio 2013 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud?

¿Cuáles son los factores relacionados con el tratamiento que se encuentran asociados con el síndrome metabólico en pacientes con LES, atendidos entre enero 2012 y junio 2013 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud?

### **1.3. Justificación Teórica**

El síndrome metabólico es una enfermedad que puede encontrarse asociado a una inflamación crónica (Monteiro & Azevedo, 2010), y esta asociación sería especialmente importante en pacientes con enfermedades inmunoinflamatorias (Sidiropoulos, Karvounaris, & Boumpas, 2008).

La prevalencia del LES se encuentra entre 20 y 90 por 100 000 personas (Danchenko, Satia, & Anthony, 2006), siendo de 2 a 4 veces más frecuente en pacientes de raza no caucásica (incluyendo la hispánica) (Pons-Estel, Alarcon, Scofield, Reinlib, & Cooper, 2010).

Los pacientes con LES tienen un riesgo incrementado de evento cardiovascular, comparado con la población general (Manzi et al., 1997). Se ha encontrado asociación de factores de riesgo cardiovasculares clásicos y con factores relacionados a la enfermedad, no obstante, estas asociaciones no han sido consistentemente demostradas en todas las poblaciones (Parker & Bruce, 2010).

### **1.4. Justificación Práctica**

A pesar del riesgo incrementado de evento cardiovascular en pacientes con LES, no existe información suficiente con la existencia de factores de riesgo modificables y no modificables para evento cardiovascular en pacientes peruanos con LES; por lo que se plantea el presente estudio para determinar los factores asociados a síndrome metabólico en LES, que tendrían implicancia en la prevalencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con LES y por lo tanto en el incremento de morbimortalidad de estos pacientes. El hospital Guillermo Almenara Irigoyen es centro de referencia nacional, con una población cautiva de aproximadamente 250 pacientes con LES, que son representativos del país, dado que son referidos de distintos centros de Lima y provincias. Además, no existen publicados estudios que utilicen la nueva definición de síndrome metabólico, la cual tiene la ventaja de diferenciar las medidas antropométricas según la raza, y no tiene la dificultad de trabajar con el índice de homeostasis de insulina, el cual puede variar racialmente y según el uso de medicamentos(Alberti et al., 2009).

## **1.5. Objetivos de la Investigación**

### **1.5.1. Objetivo General**

Determinar los factores asociados al síndrome metabólico en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

### **1.5.2. Objetivos Específicos**

Establecer la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes peruanos con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

Identificar los factores de riesgo cardiovascular clásicos asociados al síndrome metabólico en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

Determinar los factores derivados de la enfermedad asociados al síndrome metabólico en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

Describir los factores relacionados con el tratamiento que se encuentran asociados al síndrome metabólico en pacientes con LES del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Marco filosófico de la investigación

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares frecuentemente asociados que tienden a agregarse incrementando la mortalidad coronaria, cardiovascular y general (Garber, 2004). Previamente fue conocido como síndrome X, definición planteada por Reaven, y que incluía insulinoresistencia, hipertrigliceridemia, HDL bajo e hipertensión (Reaven, 1988), postulándose que tendría un rol significativo en el desarrollo de enfermedad de arteria coronaria. Se han planteado varias definiciones del síndrome metabólico, algunas de ellas requieren la presencia de insulinoresistencia como factor indispensable (Alberti & Zimmet, 1998; Balkau & Charles, 1999; Grundy et al., 2005), y otra requiere la presencia de obesidad central (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2006), mientras que el panel de expertos del *National Cholesterol Education Program* (Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), 2001) propone un diagnóstico basado en 5 categorías, de las cuales se deben cumplir 3, pero ninguno de ellos es indispensable; no obstante, uno de los problemas de esta definición es que no definen la obesidad central según raza. La definición propuesta por la *International Diabetes Foundation* y la *American Health Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (Alberti, et al., 2009), incluye 5 criterios, de forma similar a la del

*National Cholesterol Education Program* pero, con la ventaja de incluir la subdivisión de obesidad central según raza.

## **2.2. Antecedentes de Investigación**

La prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con LES se encuentra incrementada a comparación de la población general (16-38% versus 2.5-16%)(Azevedo, Gadelha, & Vilar, 2007; Bellomio et al., 2009; Bultink, Turkstra, Diamant, Dijkmans, & Voskuyl, 2008; Chung et al., 2007; El Magadmi et al., 2006; C. C. Mok et al., 2010; Negron, Molina, Mayor, Rodriguez, & Vila, 2008; Sabio et al., 2008; Vadacca et al., 2009) y varía según la definición utilizada, siendo la más frecuente la del tercer panel de expertos del programa de nacional control del colesterol(Ford, Giles, & Dietz, 2002). Utilizando la definición de consenso elegida para este estudio (la propuesta de consenso *International Diabetes Foundation* y la *American Health Association/National Heart, Lung and Blood Institute*), se encontró una prevalencia de síndrome metabólico en LES de 30% y 20% en controles(Parker et al., 2011).

En los pacientes con LES, los componentes del síndrome metabólico también incrementan el riesgo de presentar eventos cardiovasculares. En el estudio realizado por Petri, los niveles de colesterol mayores a 200mg/dl y con historia de hipertensión arterial tuvieron mayor riesgo de presentar enfermedad coronaria (OR 14.5 y 3.5 respectivamente), encontrando también otros factores asociados, como un mayor tiempo de enfermedad y un mayor tiempo de uso de corticoesteroides(Petri, Perez-Gutthann, Spence, & Hochberg, 1992).

No obstante, no existe acuerdo sobre los factores asociados a síndrome metabólico en pacientes con LES; de los factores relacionados a la enfermedad, lo que se encuentra en algunos estudios es una asociación con un mayor nivel de daño acumulado(Bellomio, et al., 2009; Sabio, et al., 2008;

Telles, Lanna, Ferreira, & Ribeiro, 2010). En otros estudios dicha asociación no se encuentra(Chung, et al., 2007; Parker, et al., 2011; Sabio et al., 2009).

En relación al nivel de actividad de la enfermedad también ha presentado resultados contradictorios. Existen estudios que encuentran relación(Negron, et al., 2008; M. Ugarte-Gil et al., 2008) y otros que no encuentran relación(Bellomio, et al., 2009; Chung, et al., 2007; Parker, et al., 2011; Sabio, et al., 2009; Sabio, et al., 2008). La hidroxiclороquina ha demostrado efecto protector(Bellomio, et al., 2009; Sabio, et al., 2008) y en otros no se encuentra dicho efecto(Chung, et al., 2007; Negron, et al., 2008; Sabio, et al., 2009). Los resultados de la asociación con el uso de corticoides también son contradictorios, se ha hallado relación(Bultink, et al., 2008; Negron, et al., 2008; Parker, et al., 2011), y no en otros(Bellomio, et al., 2009; Chung, et al., 2007; Sabio, et al., 2009; Sabio, et al., 2008).

## **2.3. Bases Teóricas**

### **2.3.1. *Lupus Eritematoso Sistémico***

El LES es una enfermedad inflamatoria multisistémica, que puede comprometer prácticamente cualquier órgano, y no tiene un patrón patognomónico de presentación. Tiene una prevalencia entre 20 y 90 por 100 000 personas(Danchenko, et al., 2006), con un riesgo mayor de morbilidad cardiovascular en comparación con la población general, especialmente en la población joven(Manzi, et al., 1997). Urowitz, al analizar la cohorte de Toronto plantea que existen dos picos de mortalidad, el primero, al inicio de la enfermedad, debido a actividad de la misma y/o a infecciones. El segundo, aproximadamente a los 10 años de enfermedad, relacionado a compromiso cardiovascular(Urowitz, Gladman, Abu-Shakra, & Farewell, 1997).

El riesgo de mortalidad cardiovascular está incrementado en los pacientes con LES en relación a la población general, teniendo un OR de 17.0 cuando

se le compara con la cohorte de Framingham(Esdaile et al., 2001). Además, el riesgo de enfermedad coronaria también está incrementado, teniendo un OR de 7.5 comparado con la cohorte de Framingham. El riesgo de infarto de miocardio se presenta incluso en población joven con LES, llegando a tener un OR de 52.4 cuando se compara mujeres de 35 a 44 años con LES versus la cohorte Framingham(Manzi, et al., 1997).

El riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con LES está relacionado al uso de esteroides, compromiso cardíaco por la enfermedad, dislipidemia, hipertensión, obesidad, hiperglicemia y tabaquismo(Bruce, Gladman, & Urowitz, 1998). Por otra parte, los pacientes con LES suelen tener menos factores de riesgo clásicos para el desarrollo de evento cardiovasculares que los pacientes sin LES (en mujeres 2.0 vs 2.9,  $p < 0.001$ , en varones 1.9 vs 2.7,  $p: 0.016$ )(Rahman, Urowitz, Gladman, Bruce, & Genest, 1999). El hecho de que no se pueda explicar los eventos coronarios en pacientes con LES mediante los factores de riesgo clásicos, lleva a plantear que es la misma enfermedad la que implica un mayor riesgo para presentar la enfermedad coronaria(Bruce, et al., 2003).

### **2.3.2. Síndrome Metabólico**

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares que tienden a agregarse entre sí, incrementando la morbimortalidad cardiovascular(Garber, 2004). La presencia del síndrome metabólico incrementa entre 2.2 y 2.7 (dependiendo de la definición) el riesgo de infarto de miocardio en una cohorte multiétnica(Mente et al., 2010). Se ha visto que pueden incrementar hasta 4 veces el riesgo de muerte cardiovascular, y prácticamente 2 veces la mortalidad por cualquier causa(Lakka et al., 2002).

Existen diversas definiciones de síndrome metabólico, dentro de ellas, la más actual es la propuesta de consenso de la *International Diabetes Foundation* y la *American Health Association/National Heart, Lung and Blood Institute*(Alberti, et al., 2009), que plantea 5 criterios:

1. Obesidad central: Perímetro abdominal mayor de 90cm en varones y 80cm en mujeres (en raza hispana).
2. TG $\geq$ 150mg/dl o uso de tratamiento para disminuir triglicéridos
3. HDL $<$ 50 en mujeres y  $<$ 40 en varones o tratamiento para elevar HDL
4. PA $\geq$ 130/85 o uso de antihipertensivos.
5. Glicemia en ayunas $\geq$ 100mg/dl o uso de hipoglicemiantes

De estos criterios deben estar presentes al menos 3 para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico.

### ***2.3.3. Bases Teóricas del Síndrome Metabólico y su Asociación con el Lupus Eritematoso Sistémico***

El tejido adiposo es el principal responsable del desarrollo del síndrome metabólico, el cual libera adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, entre otras), y otras citocinas que pueden ser producidas también en otros órganos (como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), entre otras) (Ronti, Lupattelli, & Mannarino, 2006). Este tejido tiene dos roles principales en el manejo de los ácidos grasos, el primero es absorber los ácidos grasos que circulan en las lipoproteínas unidas a triglicéridos en el momento post prandial y el otro es liberar los ácidos grasos en el ayuno. Uno de los principales responsables de este equilibrio es la insulina, cuya efectividad va a verse influenciada por diversos factores, dentro de ellos la obesidad, la que permite que aparezca la insulinoresistencia(Reaven, 2011). La insulina tiene dos vías principales de acción, una que es la expresión del GLUT4 que se va a asociar al ingreso de la glucosa a la célula y la otra es la quinasa ERK, que lleva a la producción de citocinas proinflamatorias. De estas dos vías, la primera se disminuye en la insulinoresistencia mientras que la segunda permanece igual(Cusi et al., 2000).

Además, se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, entre otras) se encuentran incrementadas en pacientes con obesidad, y estarían asociadas a un bloqueo de la acción de la insulina en el tejido

adiposo, especialmente en la vía que permite el ingreso de la glucosa, pero no en la que induce la producción de citocinas (Harford, Reynolds, McGillicuddy, & Roche, 2011).

En los pacientes con LES, se encuentra un incremento de las citocinas inflamatorias, especialmente en los pacientes que presentan síndrome metabólico (Blazquez-Medela, Lopez-Novoa, & Martinez-Salgado, 2011; M. Y. Mok, Wu, Lo, & Lau, 2010; Sabio, et al., 2009); además, también presentan una alteración en los niveles de adipocinas, especialmente incremento de leptina, la cual se encuentra asociada con un mayor nivel de actividad y de daño producido por la enfermedad (Chung et al., 2009; Vadačca et al., 2011). Es por estas diferencias en la producción de citocinas, inducida por el LES, que se explicaría la mayor prevalencia del síndrome metabólico en estos pacientes y su asociación con una mayor severidad. Además, se ha encontrado asociación entre el síndrome metabólico y un mayor porcentaje de linfocitos CD4+ memoria y un menor porcentaje de linfocitos CD4+ naïve; esta asociación podría estar reflejando que la actividad persistente del sistema inmune en pacientes con LES lleva a inmunosenescencia y morbilidad cardiovascular (M. F. Ugarte-Gil et al., 2014).

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo y diseño de investigación**

Descriptivo, transversal, observacional, de asociación

#### **3.2. Unidad de análisis**

Pacientes con diagnóstico de LES.

#### **3.3. Población de estudio**

Pacientes atendidos en consulta externa de Reumatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, atendidos entre enero 2012 y junio 2013.

##### **3.3.1. Criterios de inclusión**

Ser mayor de 18 años al momento de la evaluación.

Cumplir al menos 4 criterios de clasificación del ACR para LES de 1982(Tan et al., 1982).

##### **3.3.2. Criterios de exclusión**

Tener diagnóstico de síndromes de sobreposición, excepto síndrome Sjögren secundario y síndrome antifosfolípido secundario.

Encontrarse gestando al momento de la evaluación.

### **3.4. Técnicas de recolección de datos**

Los pacientes fueron captados en consulta externa y citados con el investigador, quien realizó una entrevista, examen clínico y revisión de historia clínica. Además, se realizó la evaluación de distribución de grasa corporal mediante el método de absorciometría dual de rayos X.

### **3.5. Variables evaluadas**

Síndrome metabólico: Definido en base a los criterios propuestos por *International Diabetes Foundation* y la *American Health Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (Alberti, et al., 2009).

Variables demográficas: Sexo, raza, edad, nivel socioeconómico.

Factores de riesgo clásico: Uso de tabaco, alcohol, presencia de HTA, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, nivel elevado de LDL, nivel bajo de HDL, evento coronario previo, índice de masa corporal (IMC), distribución de grasa corporal medida por absorciometría dual de rayos X, medido en la cuerpo subtotal (excluyendo cabeza), tronco, muslos y la relación de grasa tronco/muslos, y niveles séricos de ácido úrico, proteína C reactiva y homocisteína.

Variables relacionadas a la enfermedad: Tiempo de enfermedad, índice de actividad SLEDAI (Bombardier, Gladman, Urowitz, Caron, & Chang, 1992), índice de daño de SLICC/ACR DI (SDI) (Gladman et al., 1996).

Relacionadas al tratamiento: Corticoides (dosis actual de prednisona, tiempo de exposición), antimaláricos (uso actual, uso pasado, tiempo de exposición), inmunosupresores (actual o pasado).

### **3.6. Análisis estadístico**

Las características son reportadas como número y porcentaje o como promedio y desviación estándar.

Para determinar los factores asociados a síndrome metabólico se realizó el test exacto de Fisher para las variables categóricas: sexo, raza, presencia de HTA, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, nivel elevado de LDL, nivel bajo de HDL y evento coronario previo. Para evaluar la asociación entre síndrome metabólico y nivel socioeconómico, uso de tabaco, alcohol, uso antimaláricos e inmunosupresores se utilizó chi cuadrado.

Para las variables continuas, se realizó la prueba u de Mann-Whitney: edad, distribución de grasa corporal medida por absorciometría dual de rayos X, tiempo de enfermedad, SLEDAI, SDI, dosis actual de prednisona, tiempo de exposición a prednisona y tiempo de exposición a antimaláricos.

Posterior a ello, se realizó un modelo de regresión logística binaria por el método de step down.

Todos los análisis se realizaron utilizando un  $p < 0.05$  como significativo. Se usó el paquete estadístico SPSS v. 15.0.

### **3.7. Consideraciones éticas**

El estudio fue conducido de acuerdo a las regulaciones aplicables y los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki. Los pacientes forman parte de la cohorte de pacientes con LES del Hospital

Almenara, EsSalud, por lo cual cuentan con un consentimiento informado firmado por cada uno de ellos, donde se expresa su autorización a participar, y la obligación por parte del investigador a respetar la confidencialidad de la información.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Presentación de Resultados

En el presente estudio fueron incluidos 206 pacientes, de ellos 192 (93.2%) de sexo femenino, con una edad promedio 42.04 (DE 12.57), 203 (98.5%) son mestizos y 3 (1.5%) son de raza negra, con un tiempo de enfermedad promedio de 7.21 (DE 6.25) años. Cuarenta y seis (22.3%) son de nivel socioeconómico medio-bajo, 81 (39.3%) de nivel medio, 74 (35.9%) de nivel medio-alto y 5 (2.4%) son de nivel alto. El número de años de instrucción promedio fue 13.02 (DE 3.36). El SLEDAI promedio fue 5.76 (DE 4.77) y el SDI fue 0.89 (DE 1.30).

Tres (1.5%) pacientes son fumadores actuales, 38 (18.4%) son ex-fumadores, 165 (80.1%) nunca han fumado, tres (1.5%) consumen actualmente alcohol, 32 (15.5%) son consumidores previos de alcohol y 171 (83.0%) no han sido consumidores de alcohol

181 (87.9%) utilizan actualmente prednisona, 21 (10.2%) utilizaron prednisona, pero actualmente no lo utiliza, 4 (1.9%) nunca utilizaron prednisona. No se utilizaban otros glucocorticoides al momento de la evaluación. La dosis actual de prednisona promedio es 8.24 (DE 5.67) mg/d, con un tiempo de exposición promedio a corticoides de 7.23 (DE 6.15) años. 159 (77.2%) utilizan actualmente antimaláricos, 31 (15.0%) utilizaron antimaláricos, pero actualmente no lo utiliza, 16 (7.8%) nunca utilizaron antimaláricos. El tiempo de exposición promedio a antimaláricos fue de 5.04 (4.77) años.

El nivel de proteína C reactiva promedio es 5.23 (DE 9.99) mg/dl, de ácido úrico promedio fue 4.60 (DE 1.45) mg/dl y el de homocisteína 9.91 (DE 3.65).

El porcentaje de grasa corporal subtotal promedio fue 36.45 (DE 7.39), el de grasa de tronco fue 34.93 (DE 9.13) y el de muslos fue 36.97 (DE 7.52) y la relación muslos tronco fue 1.62 (0.59).

El IMC promedio fue 26.95 (DE 5.33) kg/m<sup>2</sup>. Cuarenta y un pacientes (19.9%) tuvieron obesidad, definida como  $IMC \geq 30$  mg/k<sup>2</sup> y 87 (42.2%) tuvieron sobrepeso, definido como definida como  $IMC \geq 25$  y  $< 30$  mg/k<sup>2</sup>.

Ochenta y cinco (41.3%) pacientes tuvieron síndrome metabólico. 182 (88.3%) presentaron obesidad central, 116 (56.3%) HDL bajo, 95 (46.1%) hipertensión, 62 (30.1%) hipertigliceridemia y 22 (10.7%) intolerancia a la glucosa. El perímetro abdominal promedio fue 93.57 (DE 11.41) cm, la presión arterial sistólica promedio fue 119.40 (DE 13.06) y la diastólica 62.6 (7.92) mmHg. Los niveles de glucosa promedio fueron 86.95 (DE 14.18), de HDL 54.92 (DE 18.07) y de triglicéridos 130.71 (DE 62.78) mg/dl.

## **4.2. Pruebas de Hipótesis**

### ***4.2.1. Hipótesis General***

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la presencia de un mayor daño acumulado se encuentran asociados a síndrome metabólico en pacientes con LES

### ***4.2.2. Hipótesis Específicas***

Un mayor puntaje en el score Framingham y un mayor nivel de grasa corporal se encuentran asociados a síndrome metabólico en pacientes con LES.

Un mayor nivel de daño acumulado se encuentra asociado a síndrome metabólico en pacientes con LES.

El uso de corticoides por tiempo prolongado es factor asociado para el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con LES.

#### **4.2.3. Pruebas de Hipótesis**

Las asociaciones univariadas con síndrome metabólico se aprecia en los cuadros 1, 2, 3 y 4, destacándose la presencia de asociación con edad, el IMC, distribución de grasa corporal, nivel de ácido úrico, los componentes del síndrome metabólico y el SDI, y una tendencia a asociación con el nivel socioeconómico.

**Cuadro 1: Asociación entre variables demográficas y síndrome metabólico**

	<b>Sin SM (121)</b>	<b>Con SM (85)</b>	<b>P</b>
<b>Género femenino, N(%)</b>	113 (93.4%)	79 (92.9%)	1.00
<b>Edad, años, promedio (DE)</b>	39.65 (11.75)	45.46 (12.97)	0.001
<b>Raza mestiza, N(%)</b>	119 (98.3%)	84 (98.8%)	1.00
<b>NSE, N(%)</b>			0.08
<b>Medio alto-Alto</b>	54 (44.6%)	25 (29.4%)	
<b>Medio</b>	44 (36.4%)	37 (43.5%)	
<b>Medio bajo-Bajo</b>	23 (19.0%)	23 (27.1%)	

SM: Síndrome metabólico. NSE: Nivel socioeconómico. N: Número DE: Desviación estándar

*Fuente.* Información propia

**Cuadro 2: Asociación entre factores de riesgo cardiovasculares y síndrome metabólico**

	<b>Sin (121)</b>	<b>SM Con (85)</b>	<b>SM P</b>
<b>Consumo de tabaco, N(%)</b>			0.11
<b>Actual</b>	0 (0.0%)	3 (3.5%)	
<b>Pasado</b>	22 (18.2%)	16 (18.8%)	
<b>Nunca</b>	99 (80.4%)	66 (77.6%)	
<b>Consumo de alcohol, N(%)</b>			0.63
<b>Actual</b>	1 (0.8%)	2 (2.4%)	
<b>Pasado</b>	18 (14.9%)	14 (16.5%)	
<b>Nunca</b>	102 (84.3%)	69 (81.2%)	
<b>HTA, N(%)</b>	26 (21.5%)	69 (81.2%)	<0.001
<b>Intolerancia a la glucosa, N(%)</b>	2 (1.7%)	20 (23.5%)	<0.001
<b>Glucosa, mg/dl, promedio (DE)</b>	84.37 (8.22)	90.60 (19.22)	0.005
<b>Hipertrigliceridemia, N(%)</b>	8 (6.6%)	54 (63.5%)	<0.001
<b>Triglicéridos, mg/dl, promedio (DE)</b>	105.28 (51.49)	166.99 (59.77)	<0.001
<b>LDL elevado, N(%)</b>	60 (49.6%)	52 (61.2%)	0.12
<b>LDL, mg/dl, promedio (DE)</b>	100.66 (30.38)	116.49 (45.95)	0.007
<b>HDL bajo, N(%)</b>	51 (42.1%)	65 (76.5%)	<0.001

<b>HDL, mg/dl, promedio (DE)</b>	57.90 (18.59)	50.63 (16.47)	0.006
<b>Obesidad central, N(%)</b>	97 (80.2%)	85 (100.0%)	<0.001
<b>Perímetro abdominal, cm, promedio (DE)</b>	90.50 (10.85)	97.84 (10.83)	<0.001
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>, promedio (DE)</b>	25.81 (4.60)	28.54 (5.88)	<0.001
<b>Evento coronario previo, N(%)</b>	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0.41
<b>Porcentaje de grasa subtotal, promedio (DE)</b>	35.10 (7.77)	38.44 (6.33)	0.01
<b>Porcentaje de grasa tronco, promedio (DE)</b>	33.44 (10.08)	37.16 (7.00)	0.003
<b>Porcentaje de grasa muslos, promedio (DE)</b>	36.30 (8.05)	37.96 (6.57)	0.35
<b>Relación grasa tronco/muslos, promedio (DE)</b>	1.55 (0.68)	1.71 (0.40)	0.001
<b>Proteína C reactiva, mg/l, promedio (DE)</b>	4.46 (6.86)	6.31 (13.17)	0.29
<b>Ácido úrico, mg/dl, promedio (DE)</b>	4.26 (1.44)	5.06 (1.35)	<0.001
<b>Homocisteína, umol/l, promedio (DE)</b>	9.72 (3.68)	10.19 (3.62)	0.43

SM: Síndrome metabólico. HTA: Hipertensión arterial. LDL: Low density lipoprotein. HDL: High density lipoprotein. IMC: Índice de masa corporal. N: Número DE: Desviación estándar

*Fuente.* Información propia

**Cuadro 3: Asociación entre factores relacionados a la enfermedad y síndrome metabólico**

	Sin (121)	SM Con (85)	SM	P
<b>Tiempo de enfermedad, años, promedio, (DE)</b>	6.83 (5.94)	7.74 (6.67)		0.42
<b>SLEDAI, promedio (DE)</b>	5.29 (3.95)	6.42 (5.69)		0.36
<b>SDI, promedio (DE)</b>	0.74 (1.29)	1.11 (1.30)		0.004

SM: Síndrome metabólico. SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. SDI: SLICC/ACR Damage Index DE: Desviación estándar

*Fuente.* Información propia

**Cuadro 4: Asociación entre factores relacionados al tratamiento y síndrome metabólico**

	<b>Sin (121)</b>	<b>SM Con (85)</b>	<b>P</b>
<b>Dosis actual de corticoides, mg/d, promedio (DE)</b>	7.86 (5.55)	8.77 (5.83)	0.18
<b>Tiempo de uso de corticoides, años, promedio (DE)</b>	6.55 (5.72)	8.22 (6.63)	0.11
<b>Uso antimaláricos, N(%)</b>			0.65
<b>Actual</b>	96 (79.3%)	63 (74.1%)	
<b>Pasado</b>	16 (13.2%)	15 (17.6%)	
<b>Nunca</b>	9 (7.4%)	7 (8.2%)	
<b>Tiempo de uso de antimaláricos, años, promedio (DE)</b>	4.78 (4.19)	5.41 (5.53)	0.81
<b>Uso de inmunosupresores, N(%)</b>	89 (73.6%)	60 (70.6%)	0.64
<b>Uso de ciclofosfamida, N(%)</b>			0.17
<b>Actual</b>	4 (3.3%)	8 (9.4%)	
<b>Pasado</b>	53 (43.8%)	37 (43.5%)	
<b>Nunca</b>	64 (52.9%)	40 (47.1%)	
<b>Uso de micofenolato, N(%)</b>			0.20
<b>Actual</b>	29 (24.0%)	13 (15.3%)	
<b>Pasado</b>	18 (14.9%)	10 (11.8%)	
<b>Nunca</b>	74 (61.2%)	62 (72.9%)	
<b>Uso de ciclosporina, N(%)</b>			0.18
<b>Actual</b>	5 (4.1%)	2 (2.4%)	

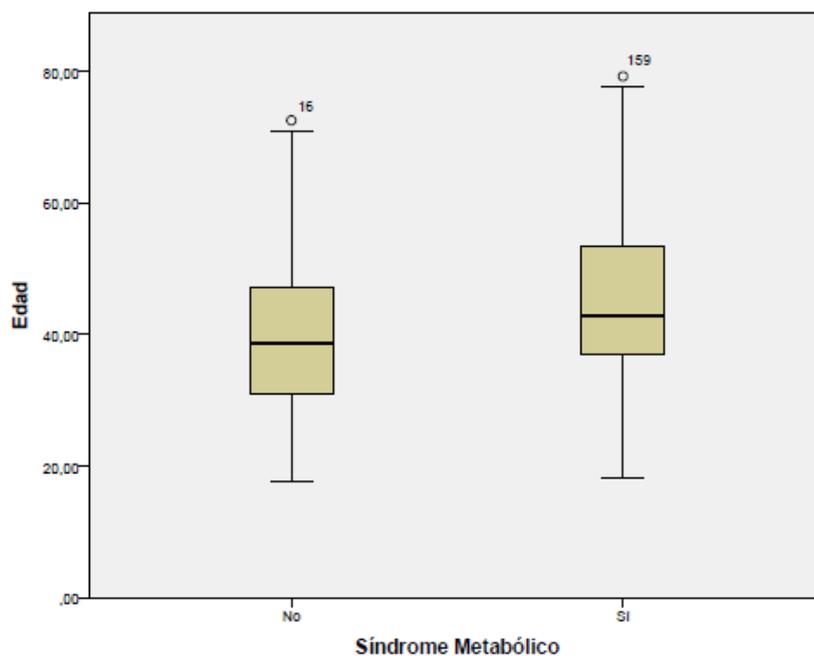
<b>Pasado</b>	7 (5.8%)	1 (1.2%)	
<b>Nunca</b>	109 (90.1%)	82 (96.5%)	
<b>Uso de tacrolimus, N(%)</b>			0.33
<b>Actual</b>	3 (2.5%)	5 (5.9%)	
<b>Pasado</b>	1 (0.8%)	0 (0.0%)	
<b>Nunca</b>	117 (96.7%)	80 (94.1%)	
<b>Uso de metotrexate, N(%)</b>			0.94
<b>Actual</b>	3 (2.5%)	2 (2.4%)	
<b>Pasado</b>	11 (9.1%)	9 (10.6%)	
<b>Nunca</b>	107 (88.4%)	74 (87.1%)	
<b>Uso de azatioprina, N(%)</b>			0.18
<b>Actual</b>	10 (8.3%)	13 (15.3%)	
<b>Pasado</b>	25 (20.7%)	12 (14.1%)	
<b>Nunca</b>	86 (71.1%)	60 (70.6%)	
<b>Uso de rituximab, N(%)</b>			0.55
<b>Actual</b>	1 (0.8%)	0 (0.0%)	
<b>Pasado</b>	5 (4.1%)	2 (2.4%)	
<b>Nunca</b>	115 (95.0%)	83 (97.6%)	

SM: Síndrome metabólico. N: Número DE: Desviación estándar

*Fuente.* Información propia

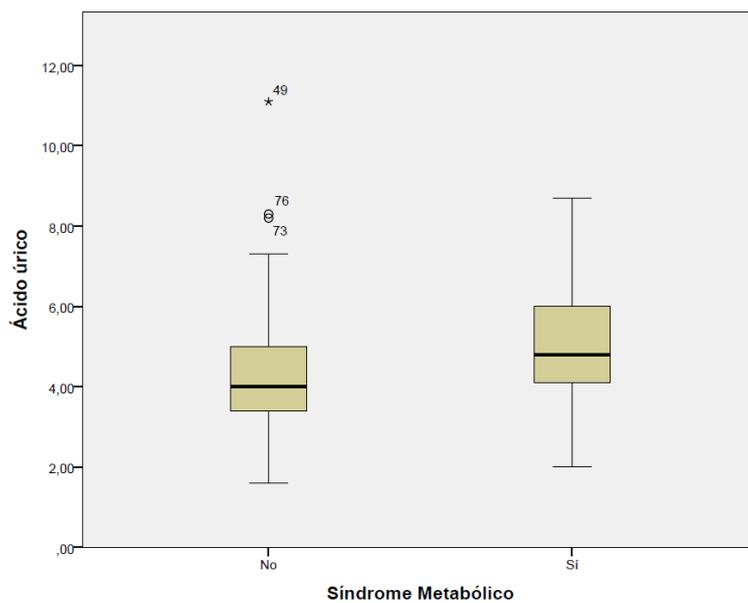
Luego de la aplicación de la regresión logística binaria con técnica de step-down, se encontró que las variables que estaban asociadas con el síndrome

metabólico fueron la edad (OR 1.04, IC95%: 1.01-10.07;  $p$ : 0.004), el ácido úrico (OR 1.80, IC95%: 1.36-2.73  $p$ < 0.001) y un mayor porcentaje de grasa subtotal (OR 1.09, IC95%: 1.03-1.15  $p$ : 0.002) (ver figuras 1, 2 y 3).



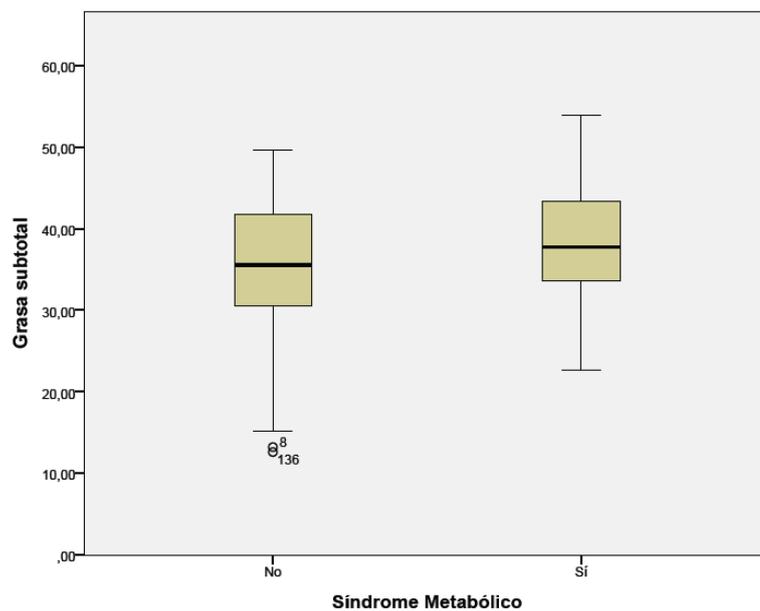
**Figura 1. Relación entre edad y presencia de síndrome metabólico.**

*Fuente.* Información propia



**Figura 2. Relación entre el nivel de ácido úrico y presencia de síndrome metabólico.**

*Fuente.* Información propia



**Figura 3. Relación entre el porcentaje de grasa subtotal y presencia de síndrome metabólico.**

*Fuente.* Información propia

### 4.3. Análisis, Interpretación y Discusión de Resultados

La alta prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población (41.3%), es mayor que la de reportes previos (16-38%) (Azevedo, et al., 2007; Bellomio, et al., 2009; Bultink, et al., 2008; Chung, et al., 2007; El Magadmi, et al., 2006; C. C. Mok, et al., 2010; Negron, et al., 2008; Parker, et al., 2011; Parker et al., 2013; Sabio, et al., 2008; Vadacca, et al., 2009), y esta diferencia podría deberse al uso de una definición distinta del síndrome metabólico. En el 2009 la definición propuesta de la International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity (Alberti, et al., 2009) es una definición más estricta. Parker, usando la misma propuesta (Parker, et al., 2013), reportó una prevalencia de síndrome metabólico de 38.2% en una cohorte multiétnica, pero, en especial, encontraron una prevalencia de 41.3% en pacientes hispánicos similar a la reportada en el presente estudio. Además, encontró un incremento de riesgo para síndrome metabólico en población hispanica con un OR de 1.79 (Parker, et al., 2013). La distribución de los criterios de síndrome metabólico mostró una alta prevalencia de obesidad central, mayor que la reportada en estudios previos (Bellomio, et al., 2009; Chung, et al., 2007; El Magadmi, et al., 2006; C. C. Mok, et al., 2010; Negron, et al., 2008; Parker, et al., 2011; Parker, et al., 2013; Sabio, et al., 2008). Esta diferencia podría ser explicada en parte por la definición usada, dado que tiene un criterio de obesidad central más estricto, pero también podría estar relacionada a factores culturales que puedan incrementar el riesgo de síndrome metabólico en hispánicos. Además, se ha planteado que el punto de corte de obesidad central en hispánicos, en particular en peruanos, podría ser distinta, recomendándose como puntos de corte 97 en varones y 87 en mujeres (Medina-Lezama et al., 2010), siendo estos puntos siete centímetros mayores que los recomendados en la definición usada

para este estudio. La prevalencia de los otros criterios fue similar a la hallada previamente (Bellomio, et al., 2009; Chung, et al., 2007; El Magadmi, et al., 2006; C. C. Mok, et al., 2010; Negron, et al., 2008; Parker, et al., 2011; Parker, et al., 2013; Sabio, et al., 2008).

En nuestra de casuística, dentro de los factores asociados a síndrome metabólico en pacientes con LES, se encontró una tendencia a asociación con un menor nivel socioeconómico ( $p < 0.1$ ); en otras poblaciones se encontró asociación con un menor nivel socioeconómico como un estudio en población general de China y Taiwan (Yang, Tao, Sun, & Zhan, 2012; Zhan et al., 2012) y en pacientes con LES de Puerto Rico (Negron, et al., 2008). La edad es un factor de riesgo conocido del síndrome metabólico en pacientes con LES (Bultink, et al., 2008; Negron, et al., 2008; Parker, et al., 2011; Parker, et al., 2013).

Dentro de los factores de riesgo laboratoriales se encontró una asociación con un mayor nivel de ácido úrico, el cual se ha encontrado asociado con un mayor riesgo de síndrome metabólico en población general (Mangge et al., 2013), y tendrían una relación causa-efecto bidireccional con la resistencia a la insulina (Li, Hsieh, & Chang, 2013).

Dentro de los elementos evaluados, los factores de riesgo relacionados a la enfermedad no se les halló relacionados con el síndrome metabólico. El daño ha sido asociado con síndrome metabólico por varios autores (Bellomio, et al., 2009; Parker, et al., 2013; Sabio, et al., 2008; Telles, et al., 2010), no obstante, existen otros estudios que no encuentran esta relación, de forma similar al nuestro (Chung, et al., 2007; Parker, et al., 2011; Sabio, et al., 2009). El nivel de actividad tampoco se encontró relacionado con la presencia de síndrome metabólico, de forma similar a otros estudios (Bellomio, et al., 2009; Chung, et al., 2007; Parker, et al., 2011; Sabio, et al., 2009; Sabio, et al., 2008), por el contrario, existen investigaciones en las que si encontraron relación entre síndrome metabólico y actividad (Negron, et al., 2008; M. Ugarte-Gil, et al., 2008). La explicación de la falta de asociación podría ser que la medición de la actividad se realiza de forma puntual y no acumulada durante el tiempo, excepto en un estudio (M. Ugarte-Gil, et al.,

2008) en el que se encontró asociación entre la actividad acumulada durante el tiempo y el síndrome metabólico.

No se encontró asociado el uso de corticoides con síndrome metabólico en nuestra población, de forma similar con algunos estudios (Bellomio, et al., 2009; Chung, et al., 2007; El Magadmi, et al., 2006; Sabio, et al., 2008), no obstante existen otros en los que sí se halla esta relación (Bultink, et al., 2008; Negron, et al., 2008; Parker, et al., 2011; Parker, et al., 2013; Vadacca, et al., 2009). Una de las explicaciones de esta diferencia podría ser el efecto inmunomodulador de la prednisona, que reduciría la inflamación relacionada a LES, reduciendo el riesgo de síndrome metabólico, aunque, si el nivel de prednisona es mayor de lo necesario, incrementaría el riesgo de síndrome metabólico. Además, al ser un estudio transversal, no se pudo evaluar el efecto temporal y de causa-efecto del uso de corticoides.

El uso de antimaláricos no se encontró asociado con el síndrome metabólico de manera similar a otros estudios (Chung, et al., 2007; Negron, et al., 2008; Sabio, et al., 2009), no obstante se ha encontrado un efecto protector en cohortes de Argentina y España (Bellomio, et al., 2009; Sabio, et al., 2008). Una de las explicaciones de esta diferencia podría ser el efecto tiempo-dependiente del antimalárico (Shinjo et al., 2010), y al ser medido de forma transversal se pierde el efecto temporal.

Dentro de las limitaciones del estudio estaría el ser de corte transversal, dado que varias de las variables deben ser evaluadas por su efecto continuo como la actividad o el uso del tratamiento, dentro de las variables que no pudieron incluirse por el tipo de diseño está la dosis acumulada de corticoides, que podría tener un impacto sobre la prevalencia del síndrome metabólico. Además, el diseño transversal no permite definir si la presencia del síndrome metabólico fue previo o posterior a la presentación de los factores de riesgo. Otro factor que no pudo ser evaluado por el diseño del estudio fue la actividad física, que podría afectar el riesgo al síndrome metabólico. Otra limitación es la cantidad de pacientes, podría ser necesario un número mayor de pacientes para demostrar esta asociación.

## **CONCLUSIONES**

La prevalencia de síndrome metabólico en esta población de pacientes peruanos con LES estudiados en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, en el periodo Enero 2012 a Junio 2013 es de 41%.

La edad, el nivel de ácido úrico y un mayor porcentaje de grasa corporal subtotal se encuentran asociados con una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con LES.

Luego del análisis multivariado, no se encontraron factores derivados de la enfermedad asociados a síndrome metabólico en pacientes con LES.

Después del análisis multivariado, no se hallaron factores relacionados con el tratamiento en pacientes con LES que tenían asociado síndrome metabólico.

## **RECOMENDACIONES**

Debido a la alta prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con LES, debe realizarse evaluaciones periódicas para determinar la presencia o ausencia de este síndrome.

Además, deben realizarse estudios prospectivos, para determinar de una forma más apropiada los factores de riesgo para presentar este síndrome, incluyendo la dosis acumulada de corticoides y el impacto real que tiene sobre el pronóstico de pacientes con LES

## REFERENCIAS

- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., . . . Smith, S. C., Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, *120*(16), 1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, *23*(5), 469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, *15*(7), 539-553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
- Azevedo, G. D., Gadelha, R. G., & Vilar, M. J. (2007). Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. *Annals of the rheumatic diseases*, *66*(11), 1542. doi: 10.1136/ard.2007.074583
- Balkau, B., & Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, *16*(5), 442-443.
- Bellomio, V., Spindler, A., Lucero, E., Berman, A., Sueldo, R., Berman, H., . . . Agüero, S. (2009). Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *18*(11), 1019-1025. doi: 10.1177/0961203309105876
- Blazquez-Medela, A. M., Lopez-Novoa, J. M., & Martinez-Salgado, C. (2011). Osteoprotegerin and diabetes-associated pathologies. *Current molecular medicine*, *11*(5), 401-416.
- Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D., & Chang, C. H. (1992). Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis and rheumatism*, *35*(6), 630-640.
- Bruce, I. N., Gladman, D. D., & Urowitz, M. B. (1998). Detection and modification of risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study. *Clinical and experimental rheumatology*, *16*(4), 435-440.

- Bruce, I. N., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Ibanez, D., & Steiner, G. (2003). Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis and rheumatism*, *48*(11), 3159-3167. doi: 10.1002/art.11296
- Bultink, I. E., Turkstra, F., Diamant, M., Dijkmans, B. A., & Voskuyl, A. E. (2008). Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*, *26*(1), 32-38.
- Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., Pendergrass, M., Patti, M. E., Pratipanawat, T., . . . Mandarino, L. J. (2000). Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *The Journal of clinical investigation*, *105*(3), 311-320. doi: 10.1172/JCI7535
- Chung, C. P., Avalos, I., Oeser, A., Gebretsadik, T., Shintani, A., Raggi, P., & Michael Stein, C. (2007). High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Annals of the rheumatic diseases*, *66*(2), 208-214. doi: 10.1136/ard.2006.054973
- Chung, C. P., Long, A. G., Solus, J. F., Rho, Y. H., Oeser, A., Raggi, P., & Stein, C. M. (2009). Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus*, *18*(9), 799-806. doi: 10.1177/0961203309103582
- Danchenko, N., Satia, J. A., & Anthony, M. S. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, *15*(5), 308-318.
- El Magadmi, M., Ahmad, Y., Turkie, W., Yates, A. P., Sheikh, N., Bernstein, R. M., . . . Bruce, I. N. (2006). Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *33*(1), 50-56.
- Esdale, J. M., Abrahamowicz, M., Grodzicky, T., Li, Y., Panaritis, C., du Berger, R., . . . Senecal, J. L. (2001). Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, *44*(10), 2331-2337.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). (2001). *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *285*(19), 2486-2497.
- Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *287*(3), 356-359.
- Garber, A. J. (2004). The metabolic syndrome. *The Medical clinics of North America*, *88*(4), 837-846, ix. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.001
- Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., . . . Zoma, A. (1996). The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, *39*(3), 363-369.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., . . . Costa, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific

- Statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
- Harford, K. A., Reynolds, C. M., McGillicuddy, F. C., & Roche, H. M. (2011). Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 70(4), 408-417. doi: 10.1017/S0029665111000565
- Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., & Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 288(21), 2709-2716.
- Li, C., Hsieh, M. C., & Chang, S. J. (2013). Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Current opinion in rheumatology*, 25(2), 210-216. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
- Mangge, H., Zelzer, S., Puerstner, P., Schnedl, W. J., Reeves, G., Postolache, T. T., & Weghuber, D. (2013). Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity*, 21(1), E71-77. doi: 10.1002/oby.20061
- Manzi, S., Meilahn, E. N., Rairie, J. E., Conte, C. G., Medsger, T. A., Jr., Jansen-McWilliams, L., . . . Kuller, L. H. (1997). Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *American journal of epidemiology*, 145(5), 408-415.
- Medina-Lezama, J., Pastorius, C. A., Zea-Diaz, H., Bernabe-Ortiz, A., Corrales-Medina, F., Morey-Vargas, O. L., . . . Chirinos, J. A. (2010). Optimal definitions for abdominal obesity and the metabolic syndrome in Andean Hispanics: the PREVENCIÓN study. *Diabetes care*, 33(6), 1385-1388. doi: 10.2337/dc09-2353
- Mente, A., Yusuf, S., Islam, S., McQueen, M. J., Tanomsup, S., Onen, C. L., . . . Anand, S. S. (2010). Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(21), 2390-2398. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.053
- Mok, C. C., Poon, W. L., Lai, J. P., Wong, C. K., Chiu, S. M., Lun, S. W., . . . Lam, C. S. (2010). Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of rheumatology*, 39(1), 42-49. doi: 10.3109/03009740903046668
- Mok, M. Y., Wu, H. J., Lo, Y., & Lau, C. S. (2010). The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 37(10), 2046-2052. doi: 10.3899/jrheum.100293
- Monteiro, R., & Azevedo, I. (2010). Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*, 2010. doi: 10.1155/2010/289645
- Negron, A. M., Molina, M. J., Mayor, A. M., Rodriguez, V. E., & Vila, L. M. (2008). Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus*, 17(4), 348-354. doi: 10.1177/0961203307086645
- Parker, B., Ahmad, Y., Shelmerdine, J., Edlin, H., Yates, A. P., Teh, L. S., & Bruce, I. N. (2011). An analysis of the metabolic syndrome phenotype in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 20(14), 1459-1465. doi: 10.1177/0961203311416695
- Parker, B., & Bruce, I. N. (2010). The metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 36(1), 81-97, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.004

- Parker, B., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Lunt, M., Bae, S. C., Sanchez-Guerrero, J., . . . Bruce, I. N. (2013). Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, *72*(8), 1308-1314. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202106
- Petri, M., Perez-Gutthann, S., Spence, D., & Hochberg, M. C. (1992). Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*, *93*(5), 513-519.
- Pons-Estel, G. J., Alarcon, G. S., Scofield, L., Reinlib, L., & Cooper, G. S. (2010). Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*, *39*(4), 257-268. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.007
- Rahman, P., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Bruce, I. N., & Genest, J., Jr. (1999). Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *26*(11), 2363-2368.
- Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, *37*(12), 1595-1607.
- Reaven, G. M. (2011). Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *The Medical clinics of North America*, *95*(5), 875-892. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002
- Ronti, T., Lupattelli, G., & Mannarino, E. (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical endocrinology*, *64*(4), 355-365. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x
- Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J., Zamora-Pasadas, M., Mediavilla, J. D., Navarrete, N., Ramirez, A., . . . Jimenez-Alonso, J. (2009). Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *36*(10), 2204-2211. doi: 10.3899/jrheum.081253
- Sabio, J. M., Zamora-Pasadas, M., Jimenez-Jaimez, J., Albadalejo, F., Vargas-Hitos, J., Rodriguez del Aguila, M. D., . . . Jimenez-Alonso, J. (2008). Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*, *17*(9), 849-859. doi: 10.1177/0961203308093554
- Shinjo, S. K., Bonfa, E., Wojdyla, D., Borba, E. F., Ramirez, L. A., Scherbarth, H. R., . . . Pons-Estel, B. A. (2010). Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis and rheumatism*, *62*(3), 855-862. doi: 10.1002/art.27300
- Sidiropoulos, P. I., Karvounaris, S. A., & Boumpas, D. T. (2008). Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis research & therapy*, *10*(3), 207. doi: 10.1186/ar2397
- Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., McShane, D. J., Rothfield, N. F., . . . Winchester, R. J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, *25*(11), 1271-1277.
- Telles, R., Lanna, C., Ferreira, G., & Ribeiro, A. (2010). Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus*, *19*(7), 803-809. doi: 10.1177/0961203309359781
- Ugarte-Gil, M., Pastor-Asurza, C., Acevedo-Vasquez, E., Alfaro-Lozano, J., Sanchez-Torres, A., Perich-Campos, R., . . . Zevallos-Miranda, F. (2008). El síndrome metabólico está asociado a un mayor nivel de actividad de enfermedad durante el tiempo en

- pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista peruana de reumatología*, 14(2), 47-51.
- Ugarte-Gil, M. F., Sánchez-Zúñiga, C., Gamboa-Cárdenas, R. V., Aliaga-Zamudio, M., Zevallos, F., Tineo-Pozo, G., . . . Pastor-Asurza, C. A. (2014). Circulating naive and memory CD4+ T cells and metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: data from a primarily Mestizo population. *Rheumatology*. doi: 10.1093/rheumatology/keu434
- Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Abu-Shakra, M., & Farewell, V. T. (1997). Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *The Journal of rheumatology*, 24(6), 1061-1065.
- Vadacca, M., Margiotta, D., Rigon, A., Cacciapaglia, F., Coppolino, G., Amoroso, A., & Afeltra, A. (2009). Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *The Journal of rheumatology*, 36(2), 295-297. doi: 10.3899/jrheum.080503
- Vadacca, M., Zardi, E. M., Margiotta, D., Rigon, A., Cacciapaglia, F., Arcarese, L., . . . Afeltra, A. (2011). Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Internal and emergency medicine*. doi: 10.1007/s11739-011-0726-0
- Yang, X., Tao, Q., Sun, F., & Zhan, S. (2012). The impact of socioeconomic status on the incidence of metabolic syndrome in a Taiwanese health screening population. *International journal of public health*, 57(3), 551-559. doi: 10.1007/s00038-012-0347-z
- Zhan, Y., Yu, J., Chen, R., Gao, J., Ding, R., Fu, Y., . . . Hu, D. (2012). Socioeconomic status and metabolic syndrome in the general population of China: a cross-sectional study. *BMC public health*, 12, 921. doi: 10.1186/1471-2458-12-921

## ANEXOS

### Anexo 1

#### FICHA LUPUS

##### DATOS DE FILIACIÓN

Apellidos y nombres

NSS

Teléfono fijo

Dirección

Fecha de evaluación

Médico tratante

##### DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de nacimiento

Años de instrucción

Estado civil

Raza

##### HABITOS NOCIVOS

Tabaco

Alcohol

##### ANTECEDENTES

##### GINECOOBSTÉTRICOS

Menarquia

Menopausia

##### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Dx

HTA

DM

Falla cardíaca

Enfermedad hepática

CCI

VIH

Leucemia/Linfoma

NM

EPOC

Hipotiroidismo

Hipertiroidismo

Fractura por fragilidad

### Ficha de Recolección de datos

_____		HCL	_____	F	M
_____		Celular		_____	
_____		Entrevistador			
_____		_____			
_____		Lugar de nacimiento			
_____		_____			
S	C	Conv	Sep	D	V
B	M	I	N	A	O
		Actual		Pasado	Nunca
		Actual		Pasado	Nunca
Menarquia		Fórmula obstétrica			
Menopausia		Sí	No	FUR	_____
Dx					
HTA	Sí	No			
DM	Sí	No	Daño de órgano blanco		Sí No
Falla cardíaca	Sí	No			
Enfermedad hepática	Sí	No	Leve	Moderada/severa	
CCI	Sí	No			
VIH	Sí	No			
Leucemia/Linfoma	Sí	No			
NM	Sí	No	metástasis	Sí	No
EPOC	Sí	No			
Hipotiroidismo	Sí	No			
Hipertiroidismo	Sí	No			
Fractura por fragilidad	Sí	No			



**EXÁMENES  
AUXILIARES**

**Hemograma**

Hemoglobina \_\_\_\_\_

WBC \_\_\_\_\_

Linfocitos \_\_\_\_\_

Neutrófilos \_\_\_\_\_

Plaquetas \_\_\_\_\_

Orina \_\_\_\_\_

**Examen de orina**

Leucocitos \_\_\_\_\_

Hematies \_\_\_\_\_

Cilindros celulares \_\_\_\_\_

Proteinuria \_\_\_\_\_

Depuración de creatinina \_\_\_\_\_

**Bioquímica**

Creatinina \_\_\_\_\_

Glucosa \_\_\_\_\_

Triglicéridos \_\_\_\_\_

Colesterol \_\_\_\_\_

LDL \_\_\_\_\_

HDL \_\_\_\_\_

Albúmina \_\_\_\_\_

TGO \_\_\_\_\_

TGP \_\_\_\_\_

Homocisteína \_\_\_\_\_

PCR \_\_\_\_\_

VSG \_\_\_\_\_

Acido úrico \_\_\_\_\_

Perfil de coagulación \_\_\_\_\_

TP \_\_\_\_\_

TTPa \_\_\_\_\_

TTPa corregido \_\_\_\_\_

**Inmunológico**

AntiDNAds \_\_\_\_\_

C3 \_\_\_\_\_

C4 \_\_\_\_\_

**Composición corporal**

Grasa subtotal \_\_\_\_\_

Grasa de muslos \_\_\_\_\_

Grasa de tronco \_\_\_\_\_

## Anexo 2 Índice de actividad SLEDAI

PESO	VARIABLE	DEFINICIÓN
8	CONVULSIONES	De inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.
8	PSICOSIS	Capacidad alterada para desarrollar actividades cotidianas debido a disturbio severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o conducta catatónica. Excluir uremia y causas secundarias a drogas.
8	SINDROME ORGÁNICO CEREBRAL	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función intelectual de inicio rápido y características clínicas fluctuantes, incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente, más por lo menos dos de los siguientes: alteración en la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
8	TRANSTORNO VISUAL	Cambios retinianos por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragia coroidea o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o causas secundarias a drogas
8	TRANSTORNO DE NERVIOS CRANEANO	Inicio de neuropatía sensitiva o motora que involucra nervios craneanos. Incluye vértigo debido a Lupus
8	CEFALEA POR LUPUS	Cefalea severa, persistente; puede ser tipo migraña, pero NO DEBE responder a analgésicos narcóticos.

8	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	De inicio reciente: Excluir arteriosclerosis.
8	VASCULITIS	Ulceras, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infarto periungueal, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
4	ARTRITIS	> o Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (sensibilidad, tumefacción o derrame).
4	MIOSITIS	Debilidad y dolor muscular proximal con CPK/aldolasa elevados o cambios de EMG o biopsia que indican miositis
4	CILINDROS URINARIOS	Cilindros granulares O eritrocíticos
4	HEMATURIA	Más de 5 G por campo. Excluir cálculos u otros
4	PROTEINURIA	Mayor de 0,5 g/24h. de inicio reciente o incremento > de 0,5g/24h
4	PIURIA	Más de 5 leucocitos por campo. Excluir infecciones.
2	RASH	De inicio reciente o recurrencia de rash de tipo inflamatorio.
2	ALOPECIA	De inicio reciente o recurrencia de pérdida de cabello anormal en parche o difuso.
2	ÚLCERA DE MUCOSAS	De inicio reciente o recurrencia de úlcera nasal u oral.
2	PLEURESÍA	Dolor pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2	PERICARDITIS	Dolor pericárdico y por lo menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por EKG o ecocardiograma
2	HIPOCOMPLEMENTEMIA	Disminución en CH50, C3, C4 por debajo de límite inferior normal del laboratorio.

2	ACTIVIDAD DEL ADN	Actividad > del 25% por prueba de Farr o por encima del rango normal de laboratorio
1	FIEBRE	> 38° C Excluir causa infecciosa
1	TROMBOCITOPENIA	< 100,000/mm <sup>3</sup> . Excluir causas secundarias a drogas
1	LEUCOPENIA	< 3000/mm <sup>3</sup> . Excluir causas secundarias a drogas.
TOTAL		

### Anexo 3 Índice de daño para lupus eritematoso sistémico: SLICC / ACR DI

(Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology)

**Daño:** Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso.

Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.

ITEM		Valor	Puntuación
<i>Ocular (cualquier ojo, por evaluación clínica)</i>			
	• Catarata <sup>1</sup>	1	
	• Cambios en la retina o atrofia óptica <sup>2</sup>	1	
<i>Neuro psiquiátrico</i>			
	• Afectación cognitiva <sup>3</sup> (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor <sup>4</sup>	1	
	• Convulsiones <sup>5</sup> que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
	• ACV <sup>6</sup> (valor 2 si >1)	1 (2)	
	• Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) <sup>7</sup>	1	
	• Mielitis transversa <sup>8</sup>	1	
<i>Renal</i>			
	• Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
	• Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
	• Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3	
<i>Pulmonar</i>			

	• Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
	• Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
	• Pulmón encogido (Rx)	1	
	• Fibrosis pleural (Rx)	1	
	• Infarto pulmonar (Rx)	1	
	• Resección por causa distinta de neoplasia	1	
<i>Cardio vascular</i>			
	• Angina o <i>bypass</i> coronarios	1	
	• Infarto de miocardio (valor 2 si > 1)	1 (2)	
	• Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
	• Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	
	• Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<i>Sistema Vascolar Periférico</i>			
	• Claudicación durante 6 meses	1	
	• Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
	• Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Valor 2 si > 1 localización	1 (2)	
	• Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
<i>Gastro intestinal</i>			
	• Infarto o resección de duodeno “terminal”, bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Valor 2 si > 1	1 (2)	
	• Insuficiencia mesentérica	1	
	• Peritonitis crónica	1	
	• Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<i>Músculo esquelético</i>			
	• Atrofia muscular o debilidad	1	

	• Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
	• Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
	• Necrosis avascular. Valor 2 si > 1	1 (2)	
<i>Cutáneo</i>			
	• Alopecia crónica cicatricial	1	
	• Cicatrices extensas	1	
	• Ulceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
<i>Insuficiencia gonadal prematura</i>		1	
<i>Diabetes Mellitus (indistintamente del tratamiento)</i>		1	
<i>Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si &gt;1</i>		1 (2)	
<b>Total</b>			

<sup>1</sup> **Catarata:** Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por examen oftalmoscópico.

<sup>2</sup> **Cambios en la retina:** Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. **Atrofia óptica:** Documentada por examen oftalmoscópico.

<sup>3</sup> **Afectación cognitiva:** Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.

<sup>4</sup> **Psicosis mayor:** Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

<sup>5</sup> **Convulsiones:** Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

<sup>6</sup> **ACV:** Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.

<sup>7</sup> **Neuropatía:** Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

<sup>8</sup> **Mielitis transversa:** Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal.

**Anexo 4: Estratificación social según escala de Graffar**

	<b>Puntaje</b>
<b>Profesión</b>	
Universitaria	1
Técnicos	2
Empleados	3
Obreros especializados	4
Obreros no especializados	5
<b>Nivel de instrucción</b>	
Universitaria	1
Secundaria completa	2
Secundaria incompleta	3
Alfabetas	4
Analfabetas	5
<b>Fuente de ingreso</b>	
Rentas	1
Ganancias	2
Sueldo	3
Salario	4
Donaciones	5
<b>Condiciones de alojamiento</b>	
Óptimas condiciones en ambientes de lujo	1
Óptimas condiciones sanitarias sin lujo	2
Buenas condiciones sanitarias	3
Deficiencia de algunas condiciones sanitarias	4
Condiciones sanitarias inadecuadas	5

<b>Total</b>	
--------------	--

**Clasificación**

<b>Puntaje</b>	<b>Denominación</b>
4-6	Clase alta
7-9	Clase media alta
10-12	Clase media
13-16	Clase media baja
17-20	Clase baja