

LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD PEQUEÑA Y Densa Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

LOW DENSITY LIPOPROTEIN AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.

María Navarro,¹ María Moreno,¹ Carlos Ramírez,¹ Hember Vicci,¹ María Lizardo,¹ Mariela López-Bordones,¹ Marqjuly Camacho,¹ Sinay Palma,² Mayra López²

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). A cardiovascular risk factor is dyslipidemia, being a frequent alteration in these patients, characterized by increase of lipoprotein of low density; whose small and dense phenotype (LDLsd) has been shown to be highly atherogenic. The aim of the present study was to evaluate the presence of LDLsd and classic cardiovascular risk factors in patients with SLE. The sample consisted of 24 patients with SLE and 24 individuals with no apparent disease. Blood pressure was measured, body mass index (BMI), waist circumference (ICC), lipid profile (total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol and triglycerides) were determined and LDLsd was detected by agarose gel electrophoresis. When comparing the SLE vs CTR group, a statistically significant difference was found with diastolic blood pressure (77.45 ± 7.98 mmHg vs 86.6 ± 9.16 mmHg, $p=0.00006$), ICC (0.82 ± 0.09 vs 0.86 ± 0.05 , $p=0.0174$), BMI (25.93 ± 5.16 vs 30.15 ± 6.64 , $p=0.036$), HDL-c (47.75 ± 7.74 mg/dL vs 53.16 ± 5.49 mg/dL, $p=0.0134$), VLDL-c (23.57 ± 13.01 vs 14.79 ± 5.47 mg/dL, $p=0.0002$) and triglycerides (117.8 ± 65.08 vs 73.95 ± 27.35 mg/dL, $p=0.0002$). The presence of LDLsd in both study groups was found lipidic profile and/or anthropometrics parameters within the reference and/or elevated values. This result suggests that an individual with SLE or not, which presents variables that constitute the lipid profile and / or anthropometric parameters within the reference values, does not exclude it from developing or presenting a cardiovascular event.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus, dyslipidemia, lipoprotein of low density, obesity.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Un factor de riesgo cardiovascular es la dislipidemia, siendo una alteración frecuente en estos pacientes, caracterizada por incremento de lipoproteínas de baja densidad; cuyo fenotipo pequeñas y densas (LDLpd) ha demostrado ser altamente aterogénico. El objetivo del presente estudio fue evaluar la presencia de LDLpd y factores clásicos de riesgo cardiovascular en pacientes con LES. La muestra estuvo constituida por 24 pacientes con LES y 24 individuos sin patología aparente (Control, CTR). Se midió la presión arterial, se determinó índice de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC), colesterol total y fraccionado, triglicéridos y se detectó LDLpd mediante electroforesis en gel de agarosa. Al comparar el grupo LES vs CTR se encontró diferencia estadísticamente significativa con presión arterial diastólica (77.45 ± 7.98 mmHg vs 86.6 ± 9.16 mmHg, $p=0.00006$), ICC (0.82 ± 0.09 vs 0.86 ± 0.05 , $p=0.0174$), IMC (25.93 ± 5.16 vs 30.15 ± 6.64 , $p=0.036$), HDL-c (47.75 ± 7.74 mg/dL vs 53.16 ± 5.49 mg/dL, $p=0.0134$), VLDL-c (23.57 ± 13.01 vs 14.79 ± 5.47 mg/dL, $p=0.0002$) y triglicéridos (117.8 ± 65.08 vs 73.95 ± 27.35 mg/dL, $p=0.0002$). La presencia de LDLpd en ambos grupos de estudio se encontró en parámetros del perfil lipídico y/o antropométricos dentro de los valores de referencia y/o elevados. Estos resultados sugieren que un individuo con LES o no, que presente variables que constituyen el perfil lipídico y/o parámetros antropométricos dentro de los valores de referencia, no lo excluye de desarrollar o presentar un evento cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: lupus eritematoso sistémico, dislipidemia, lipoproteína de baja densidad, obesidad.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso (LES) se caracteriza por un desorden inmune multisistémico e inflamatorio crónico, asociado con el desarrollo prematuro y severo

de aterosclerosis y por ende, con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), siendo ésta la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con dicha patología. La prevalencia de eventos cardiovasculares en esta población es de 6-10% y la incidencia anual de 1,2-1,5%. Las mujeres con LES tienen cinco a seis veces mayor riesgo de desarrollar ECV con respecto a las que no presentan esta enfermedad y, aquellas con edades comprendidas entre 35 a 44 años tienen 50 veces más riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Además entre 8 y 16% de pacientes con LES presentan manifestaciones clínicas de enfermedad isquémica

Recibido: 17/11/2016 Aprobado: 18/04/2017

¹Unidad de Investigación de Lípidos y Lipoproteínas. FCS, sede Aragua. Universidad de Carabobo. ²Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Servicio Médico "Elena De Cove". Laboratorio Clínico.

Correspondencia: sapianma2712@gmail.com

cardíaca, 38% anormalidades de perfusión, 28 a 40% aterosclerosis y adicionalmente un riesgo mayor de presentar infarto al miocardio.^{1,2,3} Asimismo, se ha reportado que mujeres con LES presentan obesidad y un índice de aterogenicidad elevado, caracterizado por concentraciones bajas de lipoproteína de alta densidad (HDL-c), lo cual conlleva a un desbalance entre el riesgo y la fracción lipídica protectora, siendo en conjunto indicativos de mayor riesgo cardiovascular en estos pacientes.⁴

Los factores clásicos de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia; tienen un papel importante en la aterogénesis y por ende en el desarrollo de las ECV; sin embargo, estos factores por sí solos, no explican la patogenia de los trastornos cardiovasculares en LES, debido a su carácter multifactorial. En efecto, existen factores de riesgo cardiovascular propios de la enfermedad que en conjunto favorecen una mayor incidencia de desarrollo de ECV en estos pacientes, entre los que destacan la duración del tratamiento con glucocorticoides, mayor edad en el momento del diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad.^{5,6,7}

Tal como se señaló, la dislipidemia aumenta el riesgo de aterosclerosis, favoreciendo el depósito de lípidos en las paredes arteriales, con la aparición de placas de ateromas.⁸ En pacientes con LES, probablemente se debe a una disminución en la actividad de lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT) y lipoproteinlipasa (LPL), enzimas claves en el metabolismo de las lipoproteínas, generando un patrón de perfil lipídico caracterizado por disminución de los niveles plasmáticos de HDL-c, elevación de triglicéridos (TG) y lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), como se ha observado en pacientes con nefritis lúpica.^{9,10}

Al respecto, estudios realizados, clasifican las LDL-c en dos fenotipos: el fenotipo A, con predominio de las partículas LDL grandes y ligeras; y el fenotipo B, con predominio de partículas LDL pequeñas y densas (LDLpd).¹¹ La concentración plasmática de éstas últimas está influenciada por factores tales como: edad, niveles plasmáticos de glucosa, índice de masa corporal y parámetros lipídicos convencionales entre otros;^{10,12} y se consideran altamente aterogénicas debido a que presentan una distribución espacial diferente de las LDL-c normales, disminuyendo su afinidad y reconocimiento por los receptores de LDL-c, prolongando su vida media en circulación y aumentando su probabilidad de ingresar al subendotelio vascular y ser oxidadas; favoreciendo su acumulación en la pared arterial y la consiguiente formación de la placa de ateroma.^{13,14,15,16}

En Venezuela, en un estudio realizado con pacientes de un centro de salud en el estado Carabobo, se determinó la concentración plasmática de LDLpd en adultos y su relación con factores de riesgo cardiovasculares, tradicionales demostrando que son más frecuentes en mujeres que en hombres y que existe asociación entre las LDLpd y el incremento en los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-c y TG y la disminución de HDL-c.¹⁷

Sobre la base de las consideraciones anteriores y teniendo en cuenta que en Venezuela no se han realizado estudios previos sobre la determinación de LDLpd, se realizó la presente investigación con el objetivo de evaluar la presencia conjunta de LDLpd y factores clásicos de riesgo cardiovascular en pacientes con LES.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La muestra estuvo constituida por dos grupos: el primero con 24 pacientes diagnosticados con LES, de ambos géneros, con edades comprendidas entre 19 y 67 años que asisten al Hospital Central de Maracay-Edo. Aragua en el período septiembre a diciembre 2014, y el segundo por 24 individuos con iguales características de género, edad y sin ninguna patología aparente (grupo control, CTR). Fueron excluidos del estudio pacientes que para el momento de la selección presentaran infección activa, cirugía reciente, trastornos hepáticos, alteraciones renales y/o embarazo. A los pacientes seleccionados se les solicitó la firma de un consentimiento informado, previamente aprobado por el comité de bioética del referido hospital y se aplicó una encuesta clínica-epidemiológica para la recolección de datos relevantes para la investigación.

A todos los participantes se les extrajo 10mL de sangre, previa asepsia de la región antebraquial por punción venosa, una fracción se añadió en un tubo con anticoagulante EDTA, obteniendo el plasma para la determinación de LDLpd; la fracción restante se colocó en tubo sin anticoagulante separando el suero requerido para la determinación del perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, triglicéridos, LDL-c y VLDL-c).

MEDICIÓN DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Para la determinación del índice de masa corporal (IMC), se determinó el peso con una balanza Health-Meter, previamente calibrada, con el paciente descalzo y en ropa ligera; los valores obtenidos se

expresaron en Kg. Para la talla se utilizó el tallímetro y las medidas obtenidas se expresaron en metros. Se calculó el IMC a través de la fórmula peso/talla² (Kg/m²), considerándose déficit: <18,5 Kg/m²; normal: 18,5 a 24,9 Kg/m²; sobrepeso: 25 a 29,9 Kg/m²; obesidad: > 30 Kg/m².¹⁸

El índice cintura/cadera (ICC) se obtuvo midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos,¹⁸ considerando normal medidas entre 0,71-0,85 para mujeres y entre 0,78-0,94 para hombres.

La medición de la presión arterial se realizó mediante el método indirecto de auscultación de la arteria braquial con un estetoscopio y un esfigmómetro anaeroide (Lumiscope), efectuándose dos mediciones, posteriormente promediadas; la primera con un descanso previo de 5 minutos y la segunda 5 minutos después. Se consideró estado de pre-hipertensión, valores de presión arterial sistólica (PAS) 120-139 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) 80-89 mmHg; y un estado de hipertensión arterial (HTA) con valores de PAS 140 mmHg o PAD 90 mmHg.¹⁸

Determinación de Perfil lipídico

La determinación del colesterol total (CT) se realizó por el método colesterol-esterasa, colesterol oxidasa (CHOD-PAP, Bioscience), considerándose riesgo un valor \geq 180 mg/dL.¹⁹

Los valores de HDL-c fueron obtenidos mediante la precipitación diferencial de las lipoproteínas de polianiones, considerando riesgo en hombres valores <55mg/dL y en mujeres <65 mg/dL.²⁰

Para las mediciones de LDL-c y VLDL-c se aplicó la fórmula de Friedwald, con valores referenciales \leq 130mg/dL y \leq 30 mg/dL respectivamente y para los triglicéridos a través del método G.P.O TRINDER se consideró riesgo a valores \leq 150mg/dL.²¹

El índice de aterogenicidad se determinó mediante las siguientes fórmulas: Colesterol total/HDLc. Valores de referencia: Mujeres <3,9; Hombres <4,5, LDL-c/HDL-c: Mujeres <3; Hombres <3,5.²²

Detección de LDL pequeñas y densas

La detección de LDLpd se realizó por electroforesis en gel de agarosa según estudios previos.²³ Para ello primero se obtuvo la LDLpd por pre-tratamiento

de 250 μ L de plasma con 500 μ L de reactivo precipitante (Bioscience), la mezcla se centrifugó a 3500 rpm por 2 minutos y se tomó el sobrenadante para realizar la determinación. Posteriormente en 2 viales se adicionó 100 μ L de plasma total (control) y 100 μ L del sobrenadante anterior, y se le agregó a cada uno 50 μ L de una solución 0,65% p/v de Sudan Black preparado con etilenglicol y 100 μ L de una mezcla de agarosa (0,6% p/v en 0,1 M Tris-HCl, pH 8,2) que fue disuelta y calentada a 56 °C y se le añadió albúmina bovina (0,2% p/v en 0,1 M Tris-HCL, pH 8,2). Para la realización del gel, se tomaron 3,5 mL de la mezcla agarosa/albúmina, descrita anteriormente y fueron ubicados sobre una lámina portaobjetos limpia, en donde se colocaron unas barras de plomo cilíndricas de 10 mm de longitud para la formación de los pozos, en donde posteriormente se adicionó 50 μ L de cada muestra.

La caracterización de las bandas de LDL se realizó con base al índice Rf o movilidad relativa. Para ello, se midieron las distancias de migración comprendidas entre el frente de corrida y VLDL densidad óptica (D0) y entre VLDL y HDL (D1) en la muestra de plasma total. En la alícuota de LDL se determinaron las distancias de migración comprendidas entre el frente de corrida y las bandas o subfracciones de LDL separadas electroforéticamente.

Se calculó el Rf de cada banda de LDL de la siguiente manera.

$$Rf \text{ de la banda de LDL} = \frac{\text{Distancia de migración entre el frente de corrida y la banda de LDL-D0}}{D1}$$

La presencia de LDLpd se estableció cuando se identificaron bandas de LDL con Rf >0,40. Los resultados de esta medición de los sujetos positivos se expresaron en porcentaje.¹⁷

Se realizó análisis estadístico de tipo descriptivo por medio del paquete estadístico PAST versión 2,17c, los datos se presentaron como la media \pm DS. Las características demográficas y clínicas se muestran como frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Para establecer las comparaciones entre los parámetros clínicos, antropométricos, bioquímicos en pacientes con LES y en el grupo control, se realizó la prueba Wilcoxon Rank. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Datos demográficos y clínicos de los pacientes con LES y grupo control

Como se muestra en la Tabla 1, se evaluaron 24 pacientes diagnosticados con LES y 24 del grupo control, con un promedio de edades de $38,3 \pm 14,2$ años y $42,1 \pm 12$ años, respectivamente; 91,7% (22/24) de género femenino y 8,3% (2/24) masculino, correspondiendo a pacientes con LES, mientras que para el grupo CTR 91,7% (22/24), correspondió al género femenino y 8,3% (2/24) al masculino. El tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo con LES osciló entre 11 y 21 años.

Asimismo, 62,5% (15/24) de los pacientes con LES y 83,33% (20/24) de los controles mostraron un estilo de vida sedentario, por el contrario 37,5% (9/24) y 16,6% (4/24) de ambos grupos manifestaron realizar actividad física diaria, encontrándose también que 25% (6/24) y 41,66% (10/24) consumían alimentos con altos niveles de grasa en los respectivos grupos.

Con relación a los antecedentes personales y familiares, 54,16% (13/24) de los pacientes con LES y 16,66% (4/24) de los CTR han padecido enfermedad cardiovascular (EC) tales como: infarto agudo al miocardio, isquemia, trombosis, arritmia, cardiopatía, hipertensión arterial, vasculitis cerebral, accidente cerebro vascular (ACV), derrame pericárdico.

Respecto al tratamiento de los pacientes con LES 75% (18/24) recibió esteroides (prednisona 5-50 mg/dL), de los cuales 66,67% (16/24) fueron tratados con este medicamento por más de 1 año y solo 8,33% (2/24) por menos de 1 año. Por su parte, 37,5% (9/24) fue tratado con antimaláricos, 54,16% (13/24) con antihipertensivos, 33,3% (8/24) con hipolipemiantes, mientras que el grupo control no recibió ningún tipo de tratamiento.

Factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con LES y grupo control.

En la Tabla 2, se puede observar los resultados obtenidos de la presión arterial e índices antropométricos en ambos grupos en estudio, donde los pacientes con LES presentaron valores promedios de presión arterial sistólica $122,91 \pm 18,76$ mmHg y diastólica $77,45 \pm 7,98$ mmHg. Por su parte el grupo CTR presentó una tensión arterial sistólica de $114,5 \pm 17,4$ mmHg y una diastólica de $86,6 \pm 9,16$ mmHg; se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la tensión arterial diastólica en ambos grupos, con un valor de $p=0,00006$.

Sin embargo, 54,16% (13/24) de los pacientes con LES eran hipertensos diagnosticados con tratamiento antihipertensivo.

Al analizar los resultados del ICC se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($0,82 \pm 0,09$ vs $0,86 \pm 0,005$, $p=0,0174$); sin embargo, 25% (6/24) del grupo con LES y 33,33% (8/24) del grupo CTR presentaron síndrome androide, ya que tenían un ICC $>0,85$ y $>0,94$ con respecto a mujeres y hombres respectivamente. Asimismo, 4,16% (1/24) con LES mostraron síndrome ginecoide, puesto que su ICC fue $<0,71$ y $<0,78$ respectivamente; mientras que los controles no mostraron este síndrome.

Una vez evaluados los valores obtenidos del IMC (Kg/m^2) entre ambos grupos, se obtuvo diferencia estadísticamente significativa ($25,93 \pm 5,16$ vs $30,15 \pm 6,64$, $p=0,036$) encontrando en los pacientes con LES 8,33% (2/24) y en el grupo CTR 25% (6/24) obesidad grado I ($25-29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$) mientras que 29,16% (7/24) de los pacientes con LES y 37,5% (9/24) del grupo CTR se encontró obesidad grado 2, ya que reportaron en este índice antropométrico valores $>30 \text{ Kg}/\text{m}^2$. Por otra parte, 62,5% del grupo con LES y 37,5% (9/24) del grupo control tenían un peso adecuado ($18,5-24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$).

Los valores promedio para colesterol total ($180,9 \pm 46,02$ vs $176,08 \pm 39,34$ mg/dL), triglicéridos ($117,8 \pm 65,08$ vs $73,95 \pm 27,35$ mg/dL), HDL-c ($47,75 \pm 7,74$ mg/dL vs $53,16 \pm 5,49$ mg/dL), LDL-c ($109,61 \pm 46,79$ vs $107,6 \pm 36,92$ mg/dL) y VLDL-c ($23,57 \pm 13,01$ vs $14,79 \pm 5,47$ mg/dL) se encontraron dentro de los valores de referencia tanto en los pacientes con LES como en el grupo control. Sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para las variables triglicéridos ($p=0,0002$), HDL-c ($p=0,0134$) y VLDL-c ($p=0,0002$) ya que para algunos pacientes de ambos grupos estos parámetros lipídicos se encontraron alterados (Tabla 3).

LDL pequeñas y densas (LDLpd) según perfil lipídico e índices antropométricos en ambos grupos de estudio.

La presencia de LDLpd se encontró en 29% (7/24) en ambos grupos de estudio siendo más frecuente en grupo LES y CTR con niveles elevados de colesterol, triglicéridos, LDL-c, IMC e ICC y/o con valores dentro del rango de referencia para los parámetros triglicéridos, HDL-c, IMC e ICC.

DISCUSIÓN

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con LES y grupo control.

	LES (n=24)	CTR (n=24)	P
Género (Fem)	22/24 (91,6%)	22/24(91,6%)	
Genero (Masc)	2/24 (8,3%)	2/24 (8,3%)	
Edad (años)	38,3 ± 14,2	42,1 ± 12	
Talla (mts)	1,60 ± 0,10	1,59 ± 0,05	
Peso (kg)	66,57 ± 13,06	75,29 ± 17,03	0.04*
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	11,07± 9,43	0 ± 0	
Estilo de vida:			
Sedentarios	15/24 (62,5%)	20/24(83,33%)	
Actividad física diaria	9/24 (37,5%)	4/24 (16,67%)	
Hábitos alimenticios (consumo de comidas altas en grasas)	6/24 (25%)	10/24(41,66%)	
Hábitos tabáquicos	1/24 (4,16%)	5/24 (20,83%)	
Enfermedad Cardiovascular (EC)	13/24 (54,16%)	4/24 (16,66%)	
Antecedentes familiares de EC	12/24 (50%)	8/24(33,33%)	
Diabetes mellitus	0/24 (0%)	1/24 (4,16%)	
Tratamiento con esteroides (Prednisona)			
Mayor de 1 año	18/24 (75%)	0/24(0%)	
Menor a 1 año	16/24 (66,6%)	0/24 (0%)	
Tratamiento con antimaláricos	2/24 (8,33%)	0/24 (0%)	
Tratamiento con antihipertensivo	9/24 (37,5%)	0/24 (0%)	
Tratamiento con hipolipemiantes	15/24 (54,16%)	0/24 (0%)	
	8/24 (33,3%)	0/24 (0%)	

Los valores están presentados como media ± DS, Frecuencias absolutas y relativas. Número (Nro.); Femenino/Masculino (Fem/Masc); grupo lupus eritematoso sistémico (LES), grupo control (CTR). Significancia estadística $P \leq 0,05^*$.

Tabla 2. Tensión arterial e índices antropométricos en los pacientes con LES y grupo control (CTR).

	LES (n=24)	CTR (n=24)	P
TA Sistólica (mmHg)	122,91 ± 18,76	114,5 ± 17,4	
TA Diastólica (mmHg)	77,45 ± 7,98	86,6± 9,16	0,00006*
Hipertensión	13/24(54,16 %)	5/24 (20,83%)	
Índice de cintura/cadera (ICC)			
Normal (0,71- 0,85)	0,82 ± 0,09	0,86± 0,05	0,0174*
Síndrome androide (> 0,85 para mujeres; >0,97 para hombres)	17/24 (70,83%)	16/24(66,66 %)	
Síndrome ginecoide (< 0,71 para mujeres; 0,78 para hombres)	6/24 (25%)	8/24 (33,33%)	
	1/24 (4,16%)	0/24 (0%)	
Índice de masa corporal(IMC)			
Peso insuficiente (<18,5 Kg/m ²)	25,93 ± 5,16	30,15 ± 6,64	0,036*
Peso normal (18,5- 26,9 Kg/m ²)	0/24 (0%)	0/24 (0%)	
Obesidad grado 1 (26,9- 30 Kg/m ²)	15/24(62,5%)	9/24 (37,5%)	
Obesidad grado 2 (>30 Kg/m ²)	2/24 (8,33%)	6/24 (25%)	
	7/24 (29,16%)	9/24 (37,5%)	

Los valores están presentados como media ± DS, Frecuencias absolutas y relativas. LES, grupo con lupus eritematoso sistémico; CTR, grupo control. Significancia estadística $P \leq 0,05^*$.

Tabla 3. Perfil lipídico de los pacientes con LES y grupo control.

	LES (n=24)	CTR (n=24)	P
Colesterol total	180,9±46,02	176,08 ± 39,34	
Hipercolesterolemia (≥180 mg/dL)	6/24 (25 %)	5/24 (20,83%)	
Triglicéridos (mg/dL)	117,8 ±65,08	73,95± 27,35	0,0002*
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL)	2/24 (8,33%)	0/24 (0%)	
HDL-c (H: <55 mg/dL; M: <65mg/dL)	47,75 ± 7,74	53,16 ± 5,49	0,0134*
	24/24 (100%)	24/24 (100%)	
LDL-c (>130 mg/dL)	109,61 ± 46,79	107,6± 36,92	
	7/24 (29,16 %)	5/24 (20,83%)	
VLDL-c (>30 mg/dL)	23,57 ± 13,01	14,79± 5,47	0,0002*
	4/24 (16,66%)	1/24 (4,16%)	
Índices de aterogenicidad:			
Colesterol total/ HDL (>5)	4,0 ± 1,62	3,34± 0,90	
	6/24 (25 %)	1/24 (4,16%)	
Colesterol LDL/HDL(>3,5)	2,92 ± 1,23	2,06 ± 0,83	
	8/24 (33,33 %)	2/24 (8,33%)	

Los valores están presentados como media ± DS, Frecuencias absolutas y relativas. H (Hombre), M (Mujer). HDL-colesterol (HDL c); LDL-colesterol (LDL-c); VLDL-colesterol (VLDL-c), LES vs CTR. Significancia estadística P≤0,05*.

Tabla 4. LDLpd en pacientes con LES y en grupo control con alteraciones en los parámetros del perfil lipídico y antropométricos.

Parámetros	Presencia de LDLpd	
	LES(n=7/24)	CTR(n=7/24)
Colesterol Total		
Hipercolesterolemia	5/7 (71%)	5/7 (71%)
Triglicéridos		
Normotrigliceridemia	6/7 (86%)	7/7 (100%)
Hipertrigliceridemi	1/7 (14%)	0/7 (0%)
LDL-c		
Elevada	5/7 (71%)	5/7 (71%)
HDL-c		
Normal	7/7 (100%)	7/7 (100%)
IMC		
Normal	4/7 (57%)	2/7 (29%)
Aumentado	3/7 (43%)	5/7 (71%)
ICC		
Normal	4/7 (57%)	3/7 (43%)
Aumentado	3/7 (43%)	4/7 (57%)

Los valores están presentados como frecuencias absolutas y relativas.

No existen reportes publicados en conjunto de la detección de LDLpd y factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en pacientes con LES, a pesar de que varios estudios realizados han coincidido en demostrar una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular en esta población.²⁴ Es por ello, que el propósito de esta investigación fue evaluar la presencia conjunta de LDLpd y factores clásicos de riesgo cardiovascular en pacientes con LES.

Evidencias clínicas y experimentales han demostrado que los pacientes con LES presentan un incremento de riesgo para desarrollar aterosclerosis, favorecido por la presencia de factores de riesgo convencionales como hipertensión, diabetes, dislipidemia y aumento de los índices antropométricos.^{3,24,25} Sin embargo, estos factores por sí solos no explican la patogénesis de esta enfermedad en esta población, debido a su carácter multifactorial.²⁶

Al evaluar los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la muestra en estudio, se evidenció valores de presión arterial normales, a pesar de que había pacientes diagnosticados con hipertensión arterial. Este hecho difiere de otros estudios con carácter epidemiológico, en donde la hipertensión arterial constituyó uno de los principales factores de riesgo cardiovascular que con mayor frecuencia se presentan en esta patología.^{1,25} Este resultado puede deberse a que los pacientes se encontraban bajo tratamiento con hipotensor.

Con respecto al ICC e IMC, se evidenció valores elevados de estos indicadores antropométricos en la población en estudio, los cuales son indicativos de riesgo cardiovascular y de obesidad, respectivamente. En este sentido, se ha demostrado que el incremento de estos índices, se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades coronarias en pacientes con LES e individuos aparentemente sanos, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.^{27,28}

Un factor común en los pacientes con LES es la alteración del perfil lipídico caracterizado por una hipertrigliceridemia y una dislipoproteinemia.²² Con relación a lo anterior, en la muestra en estudio se pudo evidenciar concentraciones séricas dentro del valor referencial de los parámetros que conforman el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, LDL-c, VLDL-c y HDL-c), esto puede deberse al uso de tratamiento con hipolipemiantes. Sin embargo, para algunos pacientes estas variables lipídicas se encontraron por debajo o por encima del valor referencial probablemente por el

uso de drogas esteroideas, consumo de comidas altas en grasa y un estilo de vida sedentario, los cuales son indicativos de riesgo cardiovascular.

Diversos estudios han demostrado que las LDLpd son un fenotipo altamente aterogénico.^{13,14} En esta investigación se encontró la presencia de LDLpd, en la muestra en estudio, que presentó un IMC e ICC con valores normales o aumentados, lo que concuerda con lo reportado.^{29,30} Esto puede deberse a que la grasa intra-abdominal se caracteriza por generar un estado hiperlipolítico, causado por la disminución de la acción de la insulina sobre dicho tejido, lo que conduce al aumento de ácidos grasos libres a nivel hepático, induciendo la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y enriquecidas con triglicéridos (VLDL-c).³⁰

Es probable que la alta prevalencia de LDLpd en la muestra estudiada sea reflejo del consumo por estos pacientes de dietas hipercalóricas ricas en azúcares refinados, por lo económicas que resultan. Se ha propuesto que el tamaño de las LDL está inversamente relacionado con la ingesta dietética de carbohidratos, ya que la prevalencia del fenotipo B de LDL se incrementa en forma directa con el grado de la grasa dietaria reemplazada por carbohidratos.³¹

Datos reportados indican el predominio de LDLpd en sujetos con hipertrigliceridemia, LDL-c elevada y HDL-c baja sin patología aparente.^{17,32} Los resultados de esta investigación confirman mencionado hallazgo, sólo con hipertrigliceridemia y LDL-c elevada en ambos grupos de estudio. Se ha reportado que un aumento de triglicéridos y descenso de HDL colesterol influyen en la frecuencia de las partículas de LDLpd y a menudo coexisten en individuos con insulinoresistencia, síndrome metabólico y LES. Valores elevados de triglicéridos en sangre están asociados a un fenotipo aterogénico que incluye reducción del nivel de HDL colesterol, predominio de LDLpd y en determinadas circunstancias, sobreproducción de apolipoproteína B, situación que se explica a través de un ciclo anormal de intercambio de lípidos entre VLDL y LDL que propicia la formación de una población de LDLpd pobre en lípidos.³³

Asimismo, las LDLpd se encontraron con parámetros antropométricos normales o elevados, HDL-c normal, hipercolesterolemia y normotrigliceridemia. Este resultado sugiere que un individuo con patología inflamatoria o no, que presente las variables que constituyen el perfil lipídico y/o parámetros antropométricos dentro de los valores de referencia, no lo excluye de desarrollar o presentar un evento cardiovascular. En tal sentido, es necesario realizar

estudios prospectivos donde se determine LDLpd en individuos con LES y sin factores de riesgo cardiovascular para evaluar a futuro el desarrollo o no de este tipo de eventos.

Por otra parte, se hace necesario en estudios posteriores investigar la asociación entre las LDLpd y la administración de glucocorticoides, ya que, largos tratamientos con corticoides son responsables de inducir un perfil lipídico aterogénico en pacientes con LES, caracterizado por niveles elevados de LDL-c y disminución de HDL-c, a la vez que se incrementan indirectamente factores clásicos de riesgo cardiovascular como: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad^{34,35} y posiblemente LDLpd.

En la actualidad existen estudios que revelan la frecuencia de LDLpd en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares y síndrome metabólico en la población venezolana.^{17,36} No obstante, no existen estudios en el país que relacionen la presencia de LDLpd en los pacientes con LES, por lo que nuestro estudio se puede considerar novel en tal sentido. Esto es de gran importancia porque aportaría datos relevantes en el mecanismo complejo de las ECV.

Es importante mencionar, que a diferencia de estudios internacionales en los que se han mostrado resultados en términos del diámetro de las partículas de LDL-c y del predominio de LDLpd, este estudio sólo incluyó la detección de la presencia de LDLpd en plasma. Por otra parte, tampoco fue posible establecer relación entre los factores de riesgo cardiovascular estudiados y las LDLpd debido al número de pacientes que conformó la muestra. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, este estudio representa un importante avance para la estimación de la LDLpd en los pacientes con LES y en pacientes aparentemente sanos. Es por ello que se necesitan otros estudios, en los cuales se aumente el número de pacientes, para así ampliar los resultados obtenidos y que al mismo tiempo continúen el desarrollo, estandarización y aplicación de metodologías que permitan valorar cuantitativamente las partículas de LDLpd.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Bruce IN, Urowitz MB, Gladman D. Risk factors for coronary heart disease in women with Systemic Lupus Erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheumatology* 2003; 48 (11):3159-167.
- 2) Bruce IN. Atherogenesis and autoimmune disease: the model of lupus. *Lupus* 2005; 14:688-690.
- 3) Zeller C y Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: The role of traditional and lupus related risk factors. *Current Cardiology Reviews* 2008; 4: 116-122.
- 4) Navarro M, Acevedo Y, Castillo A, López M, Ruíz M, Bofelli C, et al. Factores de riesgo convencionales, no convencionales y lúpicos para aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Comunidad y Salud*. 2014; 12 (1): 11-19.
- 5) Gladman D, Stafford B, Urowitz M. Lupus retinopathy: patterns associations and prognosis. *Arthritis and Rheumatism*.1988; 31: 1105-1110.
- 6) Fostegard J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus* 2008; 17(5): 364.
- 7) Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*.1999; 42: 51-60.
- 8) Soca M. El síndrome metabólico: un alto riesgo para individuos sedentarios. *Acimed*. 2009; 20 (2).
- 9) Sappati R, Putka B, Mullen K. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010; 4 (6): 478-482.
- 10) Manabe Y, Morihara, R, Matsuzono K, Nakano Y, Takahashi Y, Narai H, et al. Estimation of the presence of small dense lipoprotein cholesterol in acute ischemic stroke. *Neurology International*. 2015; 7 (5973): 15-18.
- 11) Austin M, King M, Vranizan K. Atherogenic lipoprotein phenotype a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*; 1990; 82: 495-506.
- 12) Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008; 196:489-96
- 13) Rizzo M y Berneis K. Low density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *The Quarry Managers Journal*. 2006; 99: 1-14.
- 14) Pierre A, Cantin B, Dageanis G, Mauriege P, Bernard P, Després J. (2005). Low-Density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart up data from the quebec cardiovascular study. *Artheroscler Thrombosis and Vascular Biology*. 2005; 25: 553-559.
- 15) Hirano T, Nohtomi K, Sato Y, et al. Small dense LDL-cholesterol determined by a simple precipitation assay for screening familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2009; 205: 603-7.
- 16) Nishikura T, Koba S, Yokota Y, Hirano T, Tsunoda F, Shoji M, et al. Elevated small dense low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2014; 21 (8): 755-767.
- 17) Castillo V, Colina F, Barrios E, Espinoza M, Leal U, Ruiz N. LDL pequeñas y densas en adultos y su relación con factores de riesgo cardiovascular tradicionales. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2011; 9 (2): 1690-3110.
- 18) OMS. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS. Serie de InformesTécnicos 1990; 797.
- 19) Allain C, Poon L, Chan C, Richmond P. Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol. *Clin. Chem*; 1974; 20: 470-475.
- 20) Lu B, Zhang S, Wen J, Yang Y, Yang G, Zhang Z et al. The New Unified International Diabetes Federation/ American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Metabolic Syndrome Definition: Does it correlate better with C-reactive protein. *J Int Med Res*. 2010; 38:1923-32.
- 21) Adult Treatment Panel III Expert panel on detection. Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults.executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). *JAMA*. 2001; 285: 2486-496.
- 22) Santos M, Vinagre F, Da Silva J, Gil V, Fonseca J. Cardiovascular risk profile in sistemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port*. 2010; 35: 325-332.
- 23) Camejo G, Cortez M, López C, Mosquera B. Photometric measurement of lipoprotein-cholesterol after agarose electrophoresis: comparison with single spin ultracentrifugal analysis. *Clin. Chem*. 1981; 111, 239-245.
- 24) Navarro M, Martínez G, Silva S, Pérez-Ybarra L, Ruíz M, López M. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Risk cardiovascular factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Odous Cientifica*, 2011;12 (1): 13-19.
- 25) Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swaton J, Isenberg D, Gordon C, et al. Prevalence of conventional and lupus specific risk factors for cardiovascular disease in patient with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care and Research)*. 2006; 55 (6):892-899.

- 26) Sahena H, Bruce I. Terapia de penetración: Lupus Eritematoso Sistémico como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Clin. Pract. Cardiovasc. Nat. Med.* 2005; 2(8): 423-30.
- 27) Sánchez C, Pichardo E, López P. Epidemiología de la obesidad. *Gac. Med. Mex.* 2004; 140 (2):S3-19. 8.
- 28) Oviedo G, Moron A, Solano L. Indicadores antropométricos de obesidad y su relación con la enfermedad isquémica coronaria. *Nutr. Hosp.* 2006; 21(6):695-98.
- 29) Williams PT. y Krauss RM. Associations of age, adiposity, menopause, and alcohol intake with low-density lipoprotein subclasses. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.* 1997; 17: 1082-1090.
- 30) Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes.* 2003; 52: 172-9.
- 31) Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Annual Review of Nutrition.* 2001; 21: 283-95.
- 32) Tsimihodimos V, Gazi I, Kostara C, Tselepis AD, Elisaf M. Plasma lipoproteins and triacylglycerol are predictors of small, dense LDL particles. *Lipids.* 2007; 42: 403-409.
- 33) Rizzo M. y Berneis K. Who needs to care about small, dense low-density lipoproteins. *International Journal of Clinical Practice.* 2007; 61: 1949-1956.
- 34) Mac Gregor A, Dhillon V, Binder A, Forte C, Knight B, Betteridge D. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factor for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1992: 51: 152-5.
- 35) Borda E, Bonfa E, Vinagre C, Ramires J, Maranhao R. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1033-40.
- 36) Espinoza M, Figueira D, Cid S, Barrios E, Ruíz N, Leal U, et al. Caracterización fenotípica de lipoproteínas de baja densidad y su relación con el síndrome metabólico. *Salus Online.* 2012; 16 (2): 63-74.