

## Comorbilidad en lupus eritematoso sistémico

Eduardo Úcar Angulo y Natalia Rivera García

Servicio de Reumatología. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya. España.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) padecen una serie de afecciones asociadas con mayor incidencia que en la población general. Esta comorbilidad incluye: infecciones, arteriosclerosis, arteriopatía coronaria, osteoporosis y necrosis avascular ósea, entre las más frecuentes. En general, estas complicaciones se relacionan, sobre todo, con el grado de actividad del LES y con las dosis de corticoides diarias y acumuladas. Se trata de resaltar la importancia que tiene esta comorbilidad para el pronóstico de nuestros pacientes y que debe estar presente a la hora de establecer el tratamiento en cada una de sus visitas.

**Palabras clave:** Lupus. Comorbilidad. Infección. Arteriosclerosis. Osteoporosis.

### Comorbidity of Systemic Lupus Erythematosus

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) suffer a series of incidence-associated pathologies more frequent than general population. Comorbidity includes: infections, arteriosclerosis, coronary arteriopathy, osteoporosis, and avascular necrosis of the bone, to name the more frequent ones. In general, such complications are related, above all, to the degree of SLE activity and the dosages of daily and accumulated corticoids. It is a matter of highlighting the importance of the associated pathologies in regards to our patients' prognosis and of taking them into consideration when we establish a treatment for our patients' during each one of their visits.

**Key words:** Lupus. Comorbidity. Infection. Arteriosclerosis. Osteoporosis.

### Infecciones

El espectro de comorbilidad en LES es muy amplio<sup>1,2</sup>. Destacan por su incidencia y morbimortalidad las infecciones. La susceptibilidad a las infecciones está en rela-

ción con el grado de actividad de la enfermedad y con la dosis del tratamiento corticoideo. Los índices de actividad SLEDAI y LAI guardan una buena correlación con la incidencia de infecciones<sup>3</sup>. El tratamiento corticoideo a días alternos disminuye el riesgo de infección en relación con la pauta diaria<sup>4</sup>. Otras alteraciones como los déficit de complemento congénitos o adquiridos aumentan la susceptibilidad a las infecciones. Las localizaciones más frecuentes son el aparato respiratorio, el urinario y la piel. Las infecciones bacterianas más frecuentes son las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas* sp. Se describen infecciones con localizaciones múltiples o poli-microbianas<sup>5-7</sup>.

Los pacientes en tratamiento corticoideo son especialmente susceptibles a las infecciones oportunistas por *Herpes*, *Candida* spp., *Salmonella* spp., *Cryptococcus* spp. y *Toxoplasma* spp. El del herpes zoster es el virus más frecuente en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), sobre todo durante el tratamiento inmunosupresor. Su curso es habitualmente benigno. En los casos de linfocitopenia y tratamiento inmunosupresor intenso, son frecuentes las infecciones urogenitales por *Mycoplasma*, las neumonías por *Pneumocystis carinii*, *Influenza* y neumococo y la candidiasis oral.

La diferenciación entre infección y actividad de la enfermedad no siempre es fácil. Orientan hacia la actividad de LES concentraciones de C3 y C4 bajas. La radiografía de tórax es útil en el diagnóstico de infecciones respiratorias, aunque no siempre discrimina respecto a otras enfermedades asociadas al LES, como neumonitis, hemorragia intraalveolar, vasculitis, insuficiencia cardíaca congestiva, disnea aguda o tromboembolia pulmonar. La auscultación cardíaca y un ecocardiograma son fundamentales para descartar una endocarditis bacteriana. Ante la sospecha de infección respiratoria o cardíaca, es obligatoria la realización de un hemocultivo. En los casos de infección del tracto urinario, el urocultivo suele ser diagnóstico. Las infecciones del SNC suelen ser más difíciles de diferenciar de su afección por LES. Las meningitis virales o bacterianas, la encefalopatía viral o los émbolos sépticos por un lado y las convulsiones, el delirio o las alteraciones sensoriales por el otro pueden presentarse clínicamente de forma similar.

El tratamiento antibiótico apropiado no nos debe hacer olvidar que la enfermedad de base requiere que se siga tratándola de todos modos. Se debe evitar la utilización

Correspondencia: Dr. E. Úcar Angulo.  
Servicio de Reumatología. Hospital de Basurto.  
Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao. Vizcaya. España.  
Correo electrónico: EDUARDO.UCARANGULO@osakidetza.net

de sulfamidas y, en menor grado, tetraciclinas, dado que pueden causar fotosensibilidad, fiebre o, en ocasiones, brotes de la enfermedad. La minociclina puede inducir una reacción lupoide, hepatitis autoinmunitaria o p-ANCA (+). El ciprofloxacino raramente produce reacciones vasculíticas, artralgias o brotes de la enfermedad.

Se recomienda la vacunación contra virus *Influenza* y neumococo, que se considera segura y produce una razonable respuesta inmunitaria en los pacientes con LES<sup>8</sup>. Ante intervenciones dentales u otras quirúrgicas, se recomienda la profilaxis antibiótica con amoxicilina, eritromicina, penicilina o cefalosporinas en caso de estar en tratamiento inmunosupresor, especialmente en los portadores de anticuerpos antifosfolipídicos, por el mayor riesgo de presentar vegetaciones cardíacas.

### Arteriosclerosis prematura

La arteriosclerosis tiene una prevalencia aumentada y un desarrollo acelerado en el LES. La arteriosclerosis interviene como factor predictivo tanto de la enfermedad subclínica como de futuros episodios de enfermedad coronaria. El LES está asociado a un aumento de 5 veces el riesgo de enfermedad coronaria respecto a la población normal. Los eventos vasculares arterioscleróticos tienen una prevalencia del 10,9% en los pacientes con LES<sup>9</sup>. Las mujeres de 18 a 44 años tienen mayor riesgo de infarto de miocardio que la población sana (*odds ratio* [OR] = 2,27; intervalo, 1,8-3,46), insuficiencia cardíaca congestiva (OR = 3,8; 2,41-5,19) o ictus (OR = 2,5; 1,17-2,93)<sup>10</sup>.

En la patogenia de la arteriosclerosis acelerada intervienen los factores de riesgo tradicionales: colesterol elevado persistentemente, hipertensión, fumar, diabetes y antecedentes familiares, así como otros dependientes de la enfermedad y de la terapia: la edad avanzada en el momento del diagnóstico, la propia actividad de la enfermedad y su mayor duración y el uso prolongado de esteroides<sup>11</sup>. Otros mecanismos por los que se pueden alterar los valores lipídicos son la proteinuria, la alteración renal, la enfermedad tiroidea, la diabetes y la vida sedentaria<sup>12</sup>. Actualmente se considera que la arteriosclerosis es un proceso inflamatorio activo, en el cual los mecanismos inflamatorios sistémicos y los mediadores inmunológicos (anticuerpos circulantes, inmunocomplejos y productos de la activación del complemento) tienen parte importante en acelerar la afección endotelial vascular y la inflamación local. Se ha encontrado una estrecha relación entre los marcadores de inflamación como la PCR de alta sensibilidad (hsPCR) y el riesgo de futuros eventos cardiovasculares, aunque no se ha demostrado que la PCR fuera un factor predictivo independiente. La utilización de hidroxicloroquina tiene relación con menores cifras de colesterol total, LDL

y triglicéridos en pacientes con artritis reumatoide y LES que toman esteroides<sup>13,14</sup>. Asimismo se ha comprobado que las estatinas reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares por su acción modificadora de los mecanismos de inflamación<sup>15</sup>.

### Afección cardíaca

La prevalencia de infarto de miocardio, angina y enfermedad coronaria alcanza el 10% en la Toronto Lupus Cohort. Su tasa de infarto de miocardio era de 5/1.000 mujeres/año, comparado con el de la población general, que era de 1/1.000 mujeres, y el riesgo de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular (ACV) (isquémico o hemorragia intracerebral, no así la hemorragia subaracnoidea) es 7 veces mayor que en la población normal<sup>16</sup>. La media de edad era de 49 años, frente a 65-74 años en la población general. La incidencia de la calcificación del anillo mitral alcanza un 22,6% y la de la válvula aórtica, un 20,1%. La arteriosclerosis cardiovascular y cerebrovascular está asociada a enfermedad coronaria, hiperlipemia, anticuerpos antifosfolipídicos y fallecimiento durante el período de seguimiento<sup>17</sup>. Los trastornos del ritmo cardíaco no son frecuentes en el LES. De ellos, la taquicardia sinusal parece tener mayor incidencia que en la población general y se corrige con tratamiento esteroideo. Las arritmias y los trastornos de conducción se producen por fibrosis miocárdica secundaria a vasculitis o arteriosclerosis de los vasos cardíacos. Estas lesiones vasculares también pueden producir lesiones isquémicas que generan arritmias a través de mecanismos de automatismo ectópico<sup>18,19</sup>. En el estudio electrocardiográfico se observa una alteración en ST-T en un 38%, frente al 10% que se observa en la artritis reumatoide, y es más frecuente en los que tienen mayor dosis de esteroides acumulada. El 30% de las muertes en pacientes con LES son por enfermedad de la arteria coronaria<sup>20</sup>.

### Osteoporosis

La prevalencia de osteopenia en pacientes con LES es de un 25-46% y la de osteoporosis, un 4-23%<sup>21-23</sup>. Entre los factores de riesgo se citan la enfermedad inflamatoria en sí misma, las enfermedades intercurrentes y la terapia, especialmente los corticoides (tabla 1). La mayor parte de la pérdida de masa ósea se debe al tratamiento con corticoides. Las citocinas y otros mediadores de la inflamación intervienen en la regulación del remodelado óseo. La interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), importantes en la diferenciación y la activación de los osteoclastos, se hallan aumentadas en modelos murinos y humanos de LES. Se ha encontrado concentraciones elevadas de osteo-

**TABLA 1. Factores de riesgo de osteoporosis relacionados con el upus eritematoso sistémico**

Enfermedad activa
Escasa exposición solar
Uso crónico de glucocorticoides
Menopausia prematura secundaria a ciclofosfamida y otros tratamientos
Tratamientos asociados a osteoporosis: antiepilépticos, heparina, dosis supresoras de tirotrópina

progerina (OPG) en el LES, que alterarían el equilibrio entre RANKL y OPG, retrasando la diferenciación y activación de los osteoclastos. Ello implica, por lo tanto, un papel protector para el hueso<sup>24</sup>. Otros factores de riesgo de osteoporosis en el LES son la fotosensibilidad —que hace que los pacientes tengan una menor exposición solar (la mayor fuente de vitamina D), por lo que disminuye la absorción del calcio en el tubo digestivo y se retrasa la maduración de los osteoblastos<sup>25</sup>—, la inflamación articular y de los músculos, la atrofia muscular secundaria a los esteroides, el dolor y la astenia (que contribuyen a una menor movilidad y a reducir el ejercicio regular de carga), la frecuente alteración del metabolismo de estrógenos y andrógenos; la hiperprolactinemia en algunos casos y las alteraciones menstruales en otros contribuyen a una pérdida de masa ósea, y además la enfermedad renal puede alterar la concentración de calcitriol y causar secundariamente un hiperparatiroidismo y aumento de la reabsorción ósea. El riesgo de pérdida de masa ósea se relaciona con la dosis acumulada de corticoides, la edad por encima de 50 años y la posmenopausia. A largo plazo, en un 30-50% de los pacientes con tratamiento corticoideo se producen fracturas óseas.

### Osteonecrosis

Incidencia: un 4-16%. En el 80% de los casos se afecta la cabeza femoral, que frecuentemente lo hace de forma bilateral<sup>26-28</sup>. Las otras articulaciones que más frecuentemente se afectan son la rodilla y el hombro. Teniendo en cuenta que el tratamiento con corticoides comenzó en la década de los cincuenta y que no se encuentran comunicaciones de osteonecrosis en LES en las publicaciones anteriores a 1960<sup>29</sup>, parece que los corticoides tienen un importante papel en su etiopatogenia. No obstante, esta relación sigue siendo controvertida por tres razones. Primero, no existen modelos animales que reproduzcan esta enfermedad vista en humanos. Segundo: no todos los pacientes con dosis altas de corticoides desarrollan necrosis avascular. Tercero: no hay consenso

sobre la dosis y duración del tratamiento esteroideo, para situarse en riesgo de osteonecrosis avascular. Por otro lado, casi todos los casos de osteonecrosis se dan en pacientes con tratamiento previo o actual con corticoides, e influyen asimismo el tiempo y la dosis administrada. Otros factores implicados parecen ser los émbolos grasos, la trombosis arterial, la oclusión venosa, las alteraciones de la coagulación, el fenómeno de Raynaud, las vasculitis de pequeño vaso, además de los ya conocidos como el abuso de alcohol, el tabaco y la enfermedad renal<sup>30,31</sup>. Ante la sospecha de esta lesión, después de la radiografía simple, el método diagnóstico de elección es la resonancia magnética, con una sensibilidad y especificidad del 99%<sup>32</sup>.

### Osteomalacia

Los factores que influyen en su desarrollo en el LES son: escasa exposición solar y baja ingesta de vitamina D. En caso de enfermedad tubulointersticial, se puede desarrollar acidosis tubular renal, lo que contribuye a aumentar la reabsorción de calcio del hueso. Asimismo algunos anticonvulsivos como el fenobarbital, la fenitoína o la carbamazepina producen degradación hepática de la 25-(OH)-Vit D. También en los casos de insuficiencia renal crónica se produce un déficit en la 1 $\alpha$  hidroxilación de 25-(OH)-Vit D.

### Osteodistrofia renal

La osteodistrofia renal puede presentarse en el LES y en la enfermedad renal terminal. Estos pacientes pueden presentar un alto recambio óseo, con hiperparatiroidismo secundario y osteítis fibrosa o escaso recambio óseo, con osteomalacia.

### Fallo ovárico

La disfunción ovárica en forma de amenorrea o menopausia precoz se atribuye al tratamiento con citotóxicos o corticoides o a la actividad de la enfermedad. No se encuentra asociación entre el uso de contraceptivos o terapia hormonal sustitutiva y la actividad del lupus<sup>33</sup>.

### Daños secundarios a corticoides

Cataratas subcapsulares posteriores, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina de pecho, osteoporosis, necrosis avascular y aumento de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, aumento de peso e hipercolesterolemia, que están en relación con las dosis altas y acumulativas de corticoides<sup>34</sup>.

## Cáncer

Su incidencia no está aumentada de forma significativa respecto a otras colagenopatías como la artritis reumatoide o la esclerosis sistémica. La tasa de incidencia estandarizada (TIE, cociente entre los casos observados y los esperados) para todos los cánceres en pacientes con LES es de 1,15. Se asocia más frecuentemente con tumores linfoproliferativos como el linfoma de Hodgkin, cuyo diagnóstico en estos casos resulta difícil, por sus múltiples manifestaciones clínicas superponibles al LES. La TIE para los cánceres hematológicos es 2,75 y para el linfoma no hodgkiniano, 3,64 (3-4 veces más frecuente que en la población general). Se ha publicado un mayor riesgo de carcinoma de pulmón (TIE = 1,37) y hepatobiliar (TIE = 2,6). La distribución histológica del cáncer de pulmón es similar a la de la población general, adenocarcinoma, de células escamosas y de células pequeñas, de mayor a menor frecuencia, y la mayoría (71%) se da en fumadores. También los cánceres de vagina y vulva tienen una ligeramente mayor incidencia entre la población con LES<sup>35-38</sup>. Los mecanismos etiopatogénicos que aclaren esta relación son hoy por hoy especulativos.

## Reacciones adversas medicamentosas

Las sulfamidas utilizadas en las infecciones urinarias pueden provocar la activación del sistema inmunitario. Los antipalúdicos pueden producir prurito, sobre todo en contacto con el agua. El ibuprofeno, utilizado en manifestaciones del aparato locomotor, puede activar la afección del SNC. Las tiacidas, utilizadas en la hipertensión, pueden causar fotosensibilidad. La fenitoína, utilizada como antiepiléptico, puede producir el clásico eritema malar. La terapia hormonal sustitutiva (THS), utilizada a veces en el fallo ovárico inducido por ciclofosfamida o como tratamiento de la osteoporosis inducida por los corticoides, a veces causa episodios de agudización del LES.

## Alergia

Los pacientes con LES y sus familiares tienen una mayor incidencia de urticaria, rinitis, faringitis, conjuntivitis, asma o alergia a alimentos, medicamentos o insectos<sup>39</sup>.

## Enfermedades autoinmunitarias

Se han comunicado muchos casos de asociación de LES con otras enfermedades autoinmunitarias como tiroiditis, psoriasis, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, etc. En algunos ca-

sos son varias las enfermedades mencionadas que concurren en el mismo paciente. La asociación de LES y psoriasis plantea problemas terapéuticos. A los antipalúdicos de síntesis se atribuyen agudizaciones de las formas más severas de psoriasis, como la generalizada, la eritrodérmica o la anular pustulosa, y los corticoides pueden causar también agudizaciones de la psoriasis al reducirse la dosis<sup>40</sup>.

## Fibromialgia

Hasta un 30% de los pacientes con LES cumplen criterios de fibromialgia, lo que hace que se superpongan síntomas de ambas enfermedades en estos casos<sup>41</sup>.

## Embarazo

Son más frecuentes la hipertensión, la preeclampsia y el crecimiento intrauterino retrasado (CIR).

## Hipertensión

Está relacionada en muchos casos con la toma de corticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

## Diabetes mellitus

Tiene una prevalencia de un 6-13% en las distintas cohortes de LES<sup>42-44</sup>.

## Mortalidad

El índice de mortalidad estandarizado (IME) es superior en los pacientes con LES<sup>2,4</sup> que en la población general. Es particularmente mayor la mortalidad en relación con enfermedad circulatoria, infecciones, afección renal, linfoma no hodgkiniano y cáncer pulmonar. Las infecciones (25%), la propia actividad del LES (26,5%) y las trombosis (26,5%) son las mayores causas de muerte en los pacientes con LES<sup>45</sup>. El riesgo aumenta en relación con el sexo femenino, la edad joven, la corta duración del LES y la raza negra/afroamericana. La mortalidad relacionada con la afección renal se ha ido reduciendo con el tiempo, no así la relacionada con enfermedades circulatorias<sup>46</sup>.

## Conclusiones

Hay que seguir insistiendo en tomar medidas para prevenir las causas de mortalidad en la medida de lo posible.

Así, dado que se detecta una arteriosclerosis precoz y mayor incidencia de infecciones en estos pacientes, hay que procurar mantener las dosis de corticoides lo más bajas que sea posible, utilizando para ello agentes ahorradores, tratar o prevenir los factores de riesgo de la arteriopatía coronaria, como la hipercolesterolemia, la obesidad, la hipertensión y la diabetes, recomendar la abstención de tabaco y el abandono de la vida sedentaria. Asimismo, la vacunación contra las infecciones causadas por *Influenza* y neumococos puede mejorar la supervivencia.

## Bibliografía

- Gladman DD, Urowitz MB. (). Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987;14 Suppl 13:223-6.
- Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg MC. Morbidity of systemic lupus erythematosus: Role of race and socioeconomic status. *Ann J Med*. 1991;91:345-53.
- Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol*. 1992;19:1559-65.
- Formiga Pérez F, Moga Sampere I, Canet González R, Pac Ferraz M, Mitjavila Villero F, Fernández Nogués F. Infection and systemic lupus erythematosus: analysis of a series of 145 patients. *Rev Clin Esp*. 1993;193:105-9.
- Blanco FJ, Gómez-Reino JJ, De La Maza J, Corrales A, Rodríguez-Valverde V, Rosas JC, et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7:159-63.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Aydinoglu AO, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)*. 1999;78:167-75.
- Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum*. 1982;25:612-7.
- Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CGM, Bijl M. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: Safe and protective? *Autoimmun Rev*. 2007;6:300-5.
- Urowitz MB, Ibáñez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: Prevalence and risk factors. *J Rheumatol*. 2007;34:70-5.
- Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:338-46.
- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:51-60.
- Leona KH, Koh ET, Fena PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994;21:1264-7.
- Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: Effects on lipid metabolism. *Am J Med*. 1990;89:322-6.
- Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:780-5.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: A pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2006;5:331-7.
- Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2005;118:e1-7.
- Molad Y, Levin-Laina N, Vaturi M, Sulkes J, Sagie A. Herth valve calcification in young patients with systemic lupus erythematosus: A window to premature atherosclerotic vascular morbidity and risk factor for all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2006;185:406-12.
- Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;17:126-41.
- Lazzerini PE, Capecci PL, Guideri F, Acampa M, Galeazzi M, Laghi Pasini F, et al. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: An overview. *Autoimmun Rev*. 2006;5:306-13.
- Abu-Shraka M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. I. Causes of death. *J Rheumatol*. 1995;22:1259-64.
- Fen D, Keen RW. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and therapy. *Lupus*. 2001;10:227-32.
- Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, Strauss B, Littlejohn G, Morand E. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheumatol*. 2007;24:1922-8.
- Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:274-6.
- Ramsey-Goldman R, Mamzi S. Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2338-41.
- Manalagas SC, Jilka R. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332:303-11.
- Velayos EE, Leidholt JD, Smyth CJ, Priest R. Arthropathy associated with steroid therapy. *Ann Intern Med*. 1966;64:759.
- Williams PL, Corbett M. Avascular necrosis of bone complicating corticosteroid replacement therapy. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:276-9.
- Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: An update. *Arthritis Care Res*. 1995;8:137-45.
- Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1960;174:108.
- Sheik JS, Retzinger GS, Hess HV. Association of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus with abnormalities of fibrinolysis. *Lupus*. 1998;7:42-8.
- Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Wang P, Hungerford DS, Petri M. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:654-62.
- Blueinke DA, Petri M, Zerhouni EA. Femoral head perfusion and composition: MR imaging and spectroscopic evaluation of patients with systemic lupus erythematosus and at risk for avascular necrosis. *Radiology*. 1995;197:433-8.
- Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gil Keson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: Results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1830-9.
- Zonana-Nacach A, Barr S, Magder L, Petri M. Damage in SLE and its association with prednisone [resumen]. *Arthritis Rheum*. 1998;41 Suppl:S218.
- Bernatsky S, Boivin J, Rajan J, Zoma A, Manzi S, Ginzler E, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1481-90.
- Bin J, Bernatsky S, Gordon C, Boivin J, Ginzler E, Gladman D, et al. Lung cancer in systemic lupus erythematosus. *Lung Cancer*. 2007;56:303-6.
- Bjornadal L, Lofstrom B, Yin L, Lundberg I, Ekblom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:66-71.
- Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus*. 2001;10:394-400.
- Sequeiro JF, Cestic D, Keser G, Bukelica M, Karanagnostis S, Khamashtam MA, et al. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Allergol Immunol (Madr)*. 1985;13:323-6.
- Gauchá S, Hamzaoui S, Abdallah M, Bouslama K, Harmel A, Ennaffa M, et al. Association lupus érythémateux systémique et psoriasis. À propos d'une observation. *J Rev Med*. 2005;26:431-3.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicentre Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-72.
- Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987;14 Suppl 13:223-6.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte C, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:408-15.
- Petri M, Pérez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93:513-9.
- Cervera R; on behalf of the members of the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimm Rev*. 2006;5:180-6.
- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2550-7.