



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

**ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR TIPO 1 DE
ANGIOTENSINA II Y DAÑO VASCULAR EN PACIENTES CON
NEFROPATIA SECUNDARIA A LUPUS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

PRESENTA
DR. CARLOS ALBERTO CARRANZA DE LA TORRE

TUTOR
DR. JUAN MANUEL MEJIA VILET

Ciudad de México, Julio de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR TIPO 1 DE
ANGIOTENSINA II Y DAÑO VASCULAR EN PACIENTES CON
NEFROPATIA SECUNDARIA A LUPUS**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Ricardo Correa Rotter
Jefe del departamento de Nefrología y Metabolismo mineral

Profesor titular del curso de Nefrología
Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Juan Manuel Mejia Vilet
Médico Adscrito al departamento del Nefrología y metabolismo mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Carlos Alberto Carranza de la Torre
Médico residente de tercer de la especialidad en Nefrología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INDICE

I.	RESUMEN	4
II.	ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	5
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
IV.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	16
V.	HIPÓTESIS	17
VI.	OBJETIVOS	18
VII.	METODOLOGÍA	19
VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
IX.	RESULTADOS	28
X.	DISCUSIÓN	39
XI.	CONCLUSIONES	47
XII.	PERSPECTIVAS A FUTURO	48
XIII.	BIBLIOGRAFIA	49

ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR TIPO 1 DE ANGIOTENSINA II Y DAÑO VASCULAR EN PACIENTES CON NEFROPATIA SECUNDARIA A LUPUS

I. RESUMEN

Introducción: los anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1R-AA) han sido relacionados con el desarrollo de hipertensión, inflamación vascular y aterosclerosis en varias patologías humanas. Estas inmunoglobulinas están presentes hasta en el 60% de los pacientes con nefropatía lúpica y por lo tanto el objetivo de este estudio fue encontrar una relación con el desarrollo de aterosclerosis subclínica y otros marcadores de actividad de la enfermedad.

Materiales y métodos: se reclutaron 80 con lupus eritematoso generalizado que fueron sometidos a biopsia renal, se les dio seguimiento durante 1 año con medición seriada de AT1R-AA y otros marcadores de actividad. En 23 participantes se realizó la medición del grosor de la íntima-media en las arterias carótidas mediante ultrasonido al inicio del estudio y otro comparativo al final del seguimiento.

Conclusiones: no se observó un cambio significativo en el grosor íntima-media de la pared posterior de las carótidas en pacientes con nefropatía lúpica activa durante 1 año de seguimiento, por lo anterior tampoco fue posible determinar si existe alguna relación con los niveles de AT1R-AA. Estas inmunoglobulinas tienen una buena correlación con los anti-DNA_{ds}-Ac ($r=+0.651$, $p<0.001$) y las proteínas C3 ($r= -0.289$, $p=0.009$) y C4 ($r= -0.451$, $p<0.001$) del complemento como marcadores de actividad, sin embargo, deben someterse a validación y análisis de costo-efectividad antes de utilizarlos rutinariamente. Finalmente, niveles >9.5 UI/ml tienen una sensibilidad y especificidad de 75 y 76% respectivamente para diferenciar entre pacientes con actividad renal y sin ella, lo cual comparado con otros marcadores hacen que su rendimiento como prueba de discriminación sea pobre.

II. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO:

Anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II

La angiotensina II es una hormona que interviene en la regulación del tono vascular en todo el organismo¹. Esta proteína tiene dos tipos de receptores los cuales se han clasificado como tipo 1 y tipo 2².

El receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1R) es un receptor acoplado a proteína G, conformado por 7 dominios transmembrana con 3 asas extracelulares y 3 asas intracelulares². La unión de la angiotensina II al AT1R presente en las células del endotelio vascular, ocasiona la dimerización del receptor y la activación de una cascada intracelular que culmina en vasoconstricción³.

Diversos estudios en modelos animales han demostrado la participación del sistema inmune en la generación de hipertensión arterial y de daño vascular, siendo la activación de algunos receptores mediante autoanticuerpos uno de varios mecanismos⁴.

Los anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1R-AA) son inmunoglobulinas del subtipo IgG1 e IgG3, descubiertas inicialmente en pacientes con preeclampsia, una enfermedad que se caracteriza por vasoconstricción anormal de los vasos placentarios e hipertensión arterial⁵. Su papel patológico se demostró cuando en modelos *in vitro*, estos anticuerpos generaron activación del AT1R, además al ser transferidos a ratonas embarazadas se produjo un cuadro similar a preeclampsia⁶.

La unión de estos autoanticuerpos al receptor impide la unión de la β -arrestina 1 y 2 a su porción intracelular; estas proteínas son las responsables de mediar la internalización del receptor y por lo tanto el cese de su efecto. Los AT1R que no se movilizan al citoplasma se mantienen activados de manera constante y por lo tanto se genera una vasoconstricción sostenida³.

La activación persistente del AT1R se ha relacionado con otros efectos patológicos como son inflamación microvascular, activación de la vía de coagulación a través

del factor nuclear kappa de células B (NF- κ B) y la expresión del factor tisular en células endoteliales. Adicionalmente, los AT1R-AA pueden estimular la expresión de moléculas de adhesión en la superficie del endotelio vascular e incrementar su permeabilidad⁷⁻⁹.

Actualmente se piensa que la inflamación e hipertensión generada por los AT1R-AA podría contribuir a la fisiopatogenia de la aterosclerosis, lo cual ha sido demostrado en modelo animales. Dechend *et al*¹⁰ describió la aparición de lesiones similares a aterosclerosis en las arterias espirales de la placenta en modelos murinos a los cuales se les administró AT1R-AA provenientes de mujeres con preeclampsia.

Li *et al*¹¹, generaron dos modelos de AT1R-AA en ratones ApoE $-/-$. En el primero estimularon la producción de autoanticuerpos mediante la administración exógena de un péptido del receptor y en el segundo se administró directamente los anticuerpos preformados en conejos. Independientemente del mecanismo de generación de AT1R-AA, en cortes histológicos de la aorta se encontraron lesiones tipo aterosclerosis más graves que en los ejemplares del grupo control (no expuestos a AT1R-AA). Adicionalmente se observó que la gravedad de las lesiones disminuía de forma parcial con la administración del fármaco antagonista del receptor de angiotensina II valsartán.

El AT1R también ha sido detectado en el endotelio del glomérulo. En condiciones normales se encuentra en poca cantidad¹², sin embargo, su expresión puede incrementarse con la activación del mismo, como ocurre en caso de enfermedades autoinmunes. Como hallazgo relevante, el receptor también ha sido localizado en los podocitos, es decir en las células determinantes de la barrera de filtración glomerular¹³.

Anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II en patologías renales

La expresión del receptor tipo 1 de angiotensina II en diferentes partes de la barrera de filtración glomerular (endotelio vascular y podocitos), ha motivado la investigación de la participación de los AT1R-AA en diferentes enfermedades con afección renal.

En el 2005 Dragun *et al*¹⁴, detectaron la presencia de AT1R-AA en 16 pacientes receptores de trasplante renal con rechazo agudo vascular refractario a esteroides y sin anticuerpos donador específico. Los 16 casos presentaron hipertensión maligna y 4 de ellos convulsionaron, por lo tanto, los investigadores sospecharon la presencia de estas inmunoglobulinas dada su asociación con un cuadro similar al que ocurre en preeclampsia. Los mismos autores encontraron que 10 (3.6%) de los 278 casos de rechazo diagnosticados entre el año 2000 y 2004 en su centro, fueron positivos para AT1R-AA, sin embargo, estas proteínas se encontraban presentes en el 43.5% de los casos refractarios a esteroides, lo cual resalta su importancia¹⁴. Finalmente, en este estudio, el tratamiento con plasmaféresis y losartán (antagonista del AT1R) mejoraron la sobrevida de estos injertos¹⁴.

Por tanto, los AT1R-AA son capaces de generar hipertensión y daño vascular demostrado histológicamente en diferentes modelos animales y patologías humanas; el bloqueo del receptor mediante el uso de losartán podría disminuir la gravedad de las lesiones sin afectar los títulos séricos de estas inmunoglobulinas.

Lupus eritematoso generalizado y enfermedad cardiovascular

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune, capaz de afectar varios órganos y por lo tanto se caracteriza por un cuadro clínico heterogéneo¹⁵. La enfermedad afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad reproductiva y es más frecuente en pacientes de raza afro americana e hispana¹⁶.

La principal causa de muerte en pacientes con LEG son los eventos cardiovasculares. La prevalencia de cardiopatía isquémica en LEG se ha calculado

entre 3.8 a 16%, lo cual implica un incremento diez veces mayor que la población general y cincuenta veces mayor que las mujeres sanas en edad reproductiva¹⁶. Adicionalmente, se estima que los pacientes con LEG tienen un riesgo seis veces mayor de desarrollar lesiones ateroscleróticas en comparación con la población general¹⁷⁻¹⁸.

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con LEG, depende de la serie que se revise (año de publicación, edad y raza de la población en estudio), sin embargo, se considera que entre el 15.6 a 41% tienen obesidad, 44.1% resistencia a la insulina o diabetes, 33 a 74% hipertensión, 45% hipercolesterolemia y hasta el 71.2% fuma¹⁵.

El exceso de eventos cardiovasculares en pacientes con LEG no puede ser explicado enteramente con las características anteriores. Además, se ha demostrado que utilizar las calculadoras de riesgo recomendadas puede infraestimar el riesgo hasta en un 50%. Este error se atribuye principalmente a la edad de la mayoría de los pacientes¹⁹.

En la actualidad, se considera que el riesgo de este grupo de enfermos es resultado de la interacción entre los factores de riesgo tradicionales, factores específicos de la enfermedad (mediadores inflamatorios, grado de actividad, tipo de órganos involucrados, etc.) y factores asociados con el tratamiento empleado (dosis acumulada de esteroides, estatinas, ácido acetil salicílico, etc.)¹⁵.

Con el objetivo de lograr una mejor cuantificación del riesgo, se han buscado marcadores subrogados que tengan asociación con eventos cardiovasculares en este conjunto de pacientes. La medición del grosor de la íntima-media mediante ultrasonido Doppler en las arterias carótidas ha sido utilizado para la evaluación y seguimiento de aterosclerosis subclínica. Al tratarse de un estudio no invasivo, accesible, y que ha demostrado una buena correlación con eventos vasculares cerebrales e infarto agudo al miocardio, ha sido reconocida por la asociación americana del corazón (AHA) y el colegio americano de cardiología (ACC) como una herramienta de utilidad clínica²⁰.

Existen estudios que han demostrado la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con LEG utilizando el ultrasonido²¹⁻²³. Un metaanálisis que incluyó 80 estudios (71 de ellos evaluaron el grosor íntima-media y 44 placas carotídeas), mostró mayores índices de grosor íntima-media, así como mayor prevalencia de placas carotídeas, en pacientes con LEG respecto a los controles sanos²⁴. Es importante destacar que, en pacientes con nefropatía lúpica, se encontró un mayor grosor íntima-media en comparación con aquellos pacientes con LEG sin afectación renal.

Al comparar una cohorte realizada entre 1975 y 1987 con seguimiento hasta 1992 y otra cohorte reclutada de 1999 al 2011 y con seguimiento hasta 2016, se encontró que el tratamiento de la actividad de la enfermedad y el mejor control de los factores de riesgo clásicos disminuyó los eventos cardiovasculares en 60%²⁵. Estos hallazgos destacan la importancia de dar tratamiento oportuno a cada uno de los factores de riesgo que se han relacionado con el incremento en la mortalidad en pacientes con LEG. Por tanto, la detección temprana de aterosclerosis mediante la medición del grosor íntima-media resulta ser una ventana de oportunidad para intentar mejorar los desenlaces de este grupo de enfermos.

Anticuerpos dirigidos contra el receptor de angiotensina II en nefropatía lúpica

El LEG se caracteriza por la presencia de múltiples anticuerpos que se han relacionado con diferentes manifestaciones de la enfermedad. En el 2013 Xiong *et al*²⁶, realizaron la búsqueda de AT1R-Ab en pacientes con nefropatía lúpica y compararon su prevalencia con un grupo de pacientes sanos. El 66.29% (n=89) de los pacientes con nefritis lúpica resultó positivo para estas inmunoglobulinas en comparación con 9.64% (n=197) en pacientes sanos. Cabe mencionar 27.7% de los pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores resultaron positivos en comparación con el 76% de los enfermos sin tratamiento. Finalmente, las cifras de presión arterial en pacientes con AT1R-AA positivos resultaron más elevadas que

en los controles sanos sin poder ser clasificados como hipertensos en la mayoría de los casos.

En Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), se realizó un estudio para determinar la asociación entre la positividad de AT1R-AA (punto de corte ≥ 17 u/ml) y el desarrollo de anticuerpos donador específicos (ADE) en pacientes sometidos a trasplante renal²⁷. Se observó que el valor promedio de AT1R-AA fue de 85.1u/ml en 15 pacientes cuya etiología de enfermedad renal crónica terminal fue nefropatía lúpica, en comparación el valor promedio fue de 16.3u/ml en el resto de los pacientes incluidos en el estudio.

En conclusión, los eventos cardiovasculares son actualmente la causa más importante de muerte en pacientes con LEG. Los AT1R-AA se han relacionado con la presencia de hiperpresión, el desarrollo aterosclerosis y se han detectado en pacientes con la enfermedad, por lo tanto, se sospecha que pudiera existir una asociación entre la presencia de AT1R-AA en pacientes con LEG, el desarrollo de hipertensión y de lesiones de aterosclerosis.

AT1R-AA en pacientes mexicanos con nefropatía lúpica

En un intento de encontrar evidencia para la anterior hipótesis, en el INCMNSZ se realizó un estudio en pacientes con LEG sometidos a biopsia renal percutánea por sospecha de nefritis lúpica o por mala respuesta al tratamiento de inducción. Se determinaron los títulos en suero de AT1R-AA, otros marcadores de actividad de la enfermedad, se realizó el monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas y ultrasonido de las arterias carótidas para medición del grosor de la íntima-media.

Entre marzo del 2016 y marzo del 2018 se reclutaron 80 pacientes, de los cuales 55 (56%) tuvieron niveles de AT1R-AA mayores a 17 u/ml. Como hallazgo inesperado, 23 pacientes (23.8%) presentaba niveles por arriba del límite superior de detección del ensayo (300UI/ml). De acuerdo con lo anterior, para su estudio se consideraron como AT1R-AA negativos a aquellos pacientes con niveles por debajo del límite de

referencia, AT1R-AA elevados a aquellos con niveles $>17\text{ul/ml}$, pero aún por debajo de límite superior de detección y AT1R-AA muy elevados cuando sobrepasaban este último.

En este estudio no se observaron diferencias en antecedentes de riesgo cardiovascular e historia de actividad de la enfermedad entre pacientes AT1R-AA negativos y AT1R-AA elevados y/o muy elevados. Se observó una correlación positiva entre los niveles de AT1R-AA con un mayor puntaje en la escala de SLEDAI2K ($r= +0.226$, $p=0.044$), niveles más elevados de anticuerpos contra DNA de doble cadena ($r= +0.651$, $p<0.001$) y una correlación negativa con niveles más bajos de C3 ($r= -0.289$, $p=0.009$) y C4 ($r= -0.451$, $p<0.001$) (Figura 1).

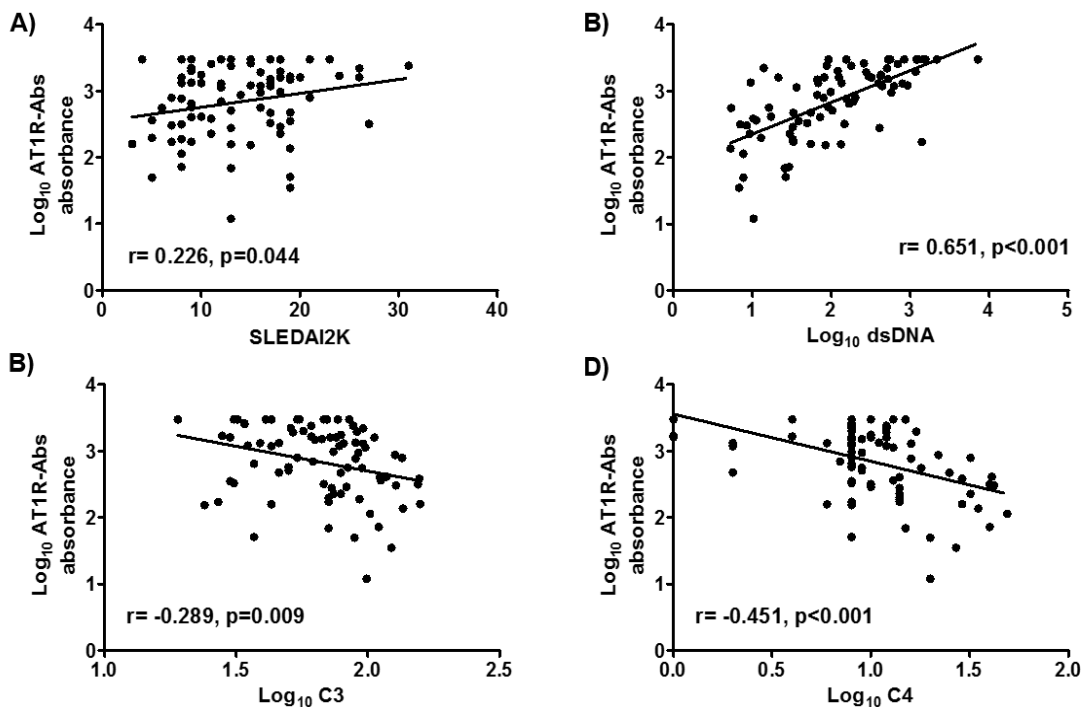


Figura 1. Correlación entre los AT1R-AA y A) puntaje de la escala SLEDAI2K, B) nivel sérico de DNAds-AA, C) nivel sérico de proteína C3 y D) nivel sérico de proteína C4.

Con respecto al monitoreo ambulatorio de la presión arterial, se consideró que el estudio fue adecuado en 52 de los 80 pacientes (65%). El hallazgo anormal encontrado con mayor frecuencia fue alteraciones en el descenso esperado de la presión arterial durante el periodo de sueño o “*dipping*”. En 30 (57.7%) pacientes se

determinó un descenso disminuido ("*mild dippers*") y en 12 (23.1%) ausencia del mismo ("*non-dippers*"). Los fenómenos de ausencia o reducción de "*dipping*" ocurrieron tanto en pacientes con historia previa de hipertensión como en aquellos sin diagnóstico previo.

El segundo fenómeno mayormente observado fue la presencia de hipertensión diastólica nocturna, observado en 21 (40.4%) pacientes, de los cuales 8 correspondieron al grupo con diagnóstico previo de hipertensión (61.5% de ellos) y 13 al grupo sin diagnóstico de hipertensión (33.3% de ellos) (Tabla 1).

Tabla 1. Estudio de Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA)

Parámetros del MAPA	Referencia (<17u/ml) n=35	Alto (17-300u/ml) n=22	Muy alto (>300u/ml) n=23	Valor p
Adecuado	23 (65.7)	16 (72.7)	13 (56.5)	0.519
Presión sistólica global	118 (109-131)	127 (118-131)	119 (107-135)	0.648
Presión sistólica despierto	120 (109-129)	127 (120-132)	121 (107-136)	0.559
Presión sistólica dormido	115 (106-127)	122 (113-128)	119 (106-137)	0.574
Presión diastólica global	72 (68-78)	79 (65-81)	71 (63-92)	0.555
Presión diastólica despierto	73 (68-80)	79 (64-82)	73 (63-93)	0.709
Presión diastólica dormido	69 (61-77)	73 (65-84)	72 (63-90)	0.695
Disminución sistólica nocturno	-3.9 (-1.8 a -8.2)	-2.9 (-7.5-+1.0)	-3.8 (-5.1 a -0.1)	0.729
Disminución diastólica	-6.3 (-0.9 a -8.9)	-3.2 (-8.5-+5.9)	-2.8 (-6.1 a +1.9)	0.364
Descenso nocturno				
Descenso normal	6 (17.1)	3 (13.6)	3 (13.0)	0.654
Descenso disminuido	13 (37.1)	8 (36.4)	9 (39.1)	
Sin descenso	4 (11.4)	5 (22.7)	3 (13.0)	

Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica

Se realizaron estudios de ultrasonido Doppler carotideo con obtención de mediciones adecuadas en 64 pacientes (80%). Se registraron mediciones de las paredes anterior y posterior de arteria carótida común (ACC), bulbo carotideo (BC) y arteria carótida interna (ACI).

De acuerdo a los valores de referencia del estudio CARMELA²⁹, se observaron valores mayores del percentil 75 en 5 (7.8%) pacientes, 3 de ellos en el grupo de AT1R-AA muy elevados (p=0.081), sin embargo, no se encontraron diferencias en

la medición de la pared posterior de la arteria carótida común ($p=0.162$) entre ambos grupos, que corresponde a la región mejor validada (Tabla 2).

Tabla 2. Mediciones de grosor íntima media entre los grupos de pacientes AT1R-AA

Parámetros del ultrasonido Doppler	Referencia (<17u/ml) n=35	Alto (17-300u/ml) n=22	Muy alto (>300u/ml) n=23	Valor p
Adecuado	29 (82.9)	18 (81.8)	17 (73.9)	0.685
Carótida anterior izquierda	0.498(0.404-0.544)	0.480 (0.414-0.502)	0.524 (0.418-0.642)	0.152
Carótida posterior izquierda	0.514 (0.457-0.600)	0.512 (0.458-0.630)	0.603 (0.495-0.699)	0.228
Bulbo anterior izquierda	0.535 (0.471-0.625)	0.536 (0.424-0.653)	0.604 (0.527-0.684)	0.348
Bulbo posterior izquierda	0.604 (0.538-0.652)	0.619 (0.482-0.746)	0.703 (0.594-0.798)	0.108
Carótida interna anterior izq.	0.446 (0.401-0.582)	0.413 (0.391-0.579)	0.567 (0.414-0.620)	0.125
Carótida interna post. izq.	0.523 (0.430-0.613)	0.502 (0.411-0.502)	0.593 (0.504-0.697)	0.076
Carótida anterior derecha	0.498 (0.423-0.529)	0.486 (0.408-0.575)	0.552 (0.432-0.606)	0.311
Carótida posterior derecha	0.513 (0.446-0.645)	0.511 (0.417-0.628)	0.611 (0.474-0.648)	0.455
Bulbo anterior derecha	0.572 (0.428-0.629)	0.510 (0.422-0.612)	0.603 (0.456-0.664)	0.352
Bulbo posterior derecha	0.605 (0.500-0.695)	0.525 (0.385-0.673)	0.626 (0.510-0.718)	0.411
Carótida interna anterior der.	0.468 (0.383-0.532)	0.479 (0.394-0.539)	0.542 (0.417-0.635)	0.211
Carótida interna post. Der.	0.503 (0.411-0.591)	0.550 (0.416-0.649)	0.602 (0.502-0.684)	0.049
Promedio de 12 mediciones	0.511 (0.484-0.582)	0.524 (0.437-0.606)	0.588 (0.537-0.659)	0.073
Prom. Carótida posterior	0.536 (0.467-0.654)	0.552 (0.457-0.619)	0.575 (0.495-0.682)	0.162
Carótida común >75th	1 (3.4)	1 (5.6)	3 (17.6)	0.081

En conclusión, de acuerdo con este estudio no existe relación entre cifras elevadas de presión arterial, grosor de la íntima-media y la positividad para AT1R-AA en pacientes con LEG y nefropatía lúpica, sin embargo, la asociación entre los niveles de estos auto anticuerpos y el desarrollo de lesiones vasculares no puede descartarse por completo ya que el desarrollo de placas de ateroma es un fenómeno que podría depender de mayor tiempo para manifestarse.

Como parte de los objetivos de éste trabajo también se realizó el análisis morfométrico de los vasos de pequeño calibre de la biopsia renal, se observó una diferencia significativa en el porcentaje de fibrosis subíntima ($p=0.025$) y en el área de hiperplasia de la capa media ($p<0.001$) entre los grupos con AT1R-AA+ y AT1R-AA- negativos (Figura 2).

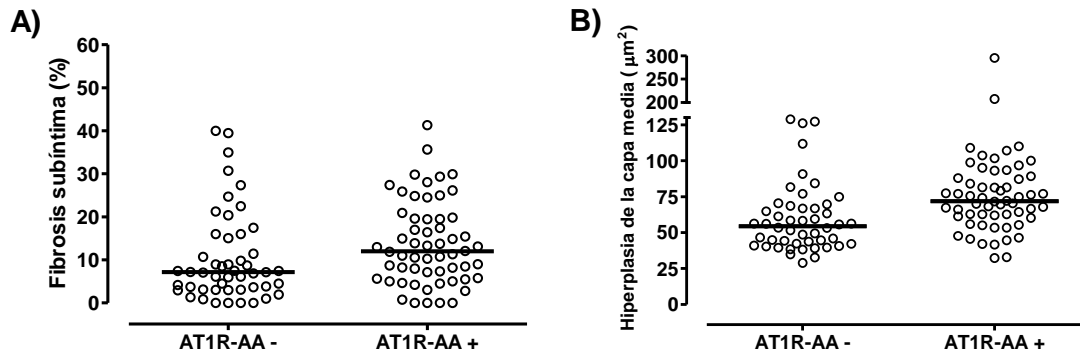


Figura 2. Mediciones morfométricas de los vasos sanguíneos observados en la biopsia renal percutánea.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Actualmente, los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte en pacientes con Lupus eritematosos generalizado. Los pacientes con LEG tienen una mayor mortalidad derivada de causas cardiovasculares que la población sana de la misma edad y sexo. Dentro de este grupo de enfermos, aquellos con nefropatía lúpica son afectados con aún mayor frecuencia que los que tienen actividad en otros órganos.

A pesar de la prevalencia de los factores de riesgo considerados “clásicos” en los afectados por LEG, estos no son suficientes para explicar por completo la incidencia de eventos cardiovasculares.

Por tanto, el estudio de nuevos mecanismos de daño en pacientes con lupus eritematoso generalizado, podría facilitar el desarrollo de tratamientos dirigidos a disminuir la mortalidad relacionada a causas cardiovasculares.

Este estudio busca encontrar una relación entre los niveles de AT1R-AA y el desarrollo de daño macro vascular en pacientes con nefropatía lúpica. En caso de demostrarse una asociación, el efecto patológico de estas inmunoglobulinas puede ser bloqueado mediante el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II, lo cual representa una oportunidad de disminuir la primera causa de muerte en este conjunto de enfermos.

Finalmente, un estudio realizado previamente en el INSSZ sugirió la posibilidad de que los AT1R-AA pudieran ser considerados como un nuevo marcador de actividad de la enfermedad dada la relación que se encontró con los antiDNAdc-Ac y las proteínas C3 y C4, indicadores ya reconocidos de gravedad de la enfermedad.

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Como se ha mencionado previamente, los pacientes con lupus eritematoso generalizado tienen un riesgo cardiovascular incrementado en comparación con personas de su misma edad y género. Se calcula que hasta 30% de estos pacientes pueden tener aterosclerosis subclínica documentada por ultrasonido Doppler de las carótidas.

Previamente en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se encontró una elevada prevalencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II en pacientes con nefropatía lúpica, sin embargo, en un estudio posterior no fue posible demostrar una asociación entre estas inmunoglobulinas y un grosor anormal de la íntima-media de las carótidas internas como dato indirecto de daño vascular.

A pesar del resultado negativo, limitantes del estudio como el tamaño de la muestra, la baja prevalencia de lesiones vasculares y el corto tiempo de seguimiento, pudieron haber influido en los resultados.

Debido a la importancia de los eventos cardiovasculares en pacientes con LES, la posibilidad de tener una nueva estrategia para prevenir el daño vascular mediante el bloqueo de los efectos de los AT1R-AA, representa una oportunidad valiosa para tratar de mejorar la supervivencia a largo plazo en este grupo de enfermos.

Adicionalmente, es importante evaluar el papel de estos anticuerpos como un nuevo marcador serológico de actividad y pronóstico de la enfermedad ya que un estudio previo demostró correlación con otras proteínas reconocidas como indicadores de gravedad (anti-DNA_{dc}-Ac, C3 y C4).

V. HIPÓTESIS:

Primaria:

- Existe una asociación positiva entre el título de anticuerpos dirigidos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II y el cambio en el grosor de la íntima media de la pared posterior de la arteria carótida común después de un año de seguimiento en pacientes con nefropatía lúpica.

Secundarias:

- Existe una correlación positiva entre el curso clínico de los anticuerpos dirigidos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II durante un año de seguimiento y los anticuerpos contra el DNA de doble cadena durante un año de seguimiento en pacientes con nefropatía lúpica.
- Existe una correlación negativa entre el curso clínico de los anticuerpos dirigidos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II y el de los niveles de las proteínas C3 y C4 del complemento durante un año de seguimiento en pacientes con nefropatía lúpica.
- Determinar el valor de los AT1R-AA como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en pacientes con nefropatía lúpica activa.

VI. OBJETIVOS:

Primario:

- Determinar la asociación entre los títulos de anticuerpos dirigidos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II y el cambio en el grosor de la íntima media de la pared posterior de la arteria carótida común después de un año de seguimiento en pacientes con nefropatía lúpica.

Secundarios:

- Determinar la correlación entre el curso clínico durante un año de seguimiento de los títulos de AT1R-AA y los anticuerpos dirigidos contra DNA de doble cadena.
- Determinar la correlación entre el curso clínico durante un año de seguimiento de los títulos de AT1R-AA y las proteínas C3 y C4 del complemento.
- Determinar el valor de los anticuerpos AT1R-AA como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en pacientes con nefropatía lúpica activa.

VII. METODOLOGÍA

Diseño general:

Se trata de la fase de seguimiento de una cohorte constituida por pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y actividad renal que fueron sometidos a biopsia renal percutánea entre marzo del 2016 y marzo del 2018.

Selección de los pacientes:

Durante la fase de reclutamiento se consideraron a los siguientes pacientes:

a) Criterios de Inclusión:

- Hombre o mujer mayor de 18 años
- Diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatólogos (ACR) o de las Clínicas de Colaboración Internacional en Lupus Sistémico (SLICC), programados para biopsia renal percutánea por indicación de su médico tratante de nefrología o reumatología, entre marzo del 2016 y marzo del 2018.
- Firma del consentimiento informado previo a la realización de cualquier procedimiento del estudio.
- Seguimiento de al menos 12 meses después del inicio del tratamiento
- Realización de un ultrasonido Doppler de calidad adecuada en ambas carótidas al momento de la inclusión al estudio y otro al completar 12 meses de seguimiento.
- Al menos 2 muestras biológicas de seguimiento incluyendo la muestra de los 12 meses.

b) Criterios de Exclusión:

- Paciente incapaz o quien no firmó el consentimiento informado.
- Diagnóstico de otra enfermedad capaz de inducir proteinuria con evidencia de daño a órgano blanco previa (p. ej. diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica).
- Diagnóstico previo de enfermedad aterosclerótica carotídea o cardíaca.
- Contraindicación para la realización de un ultrasonido Doppler carotídeo.

c) Criterios de Eliminación

- Estudio de ultrasonido Doppler inicial o al final del seguimiento considerado como incompletos.
- Evidencia de otra etiología distinta a nefritis lúpica en el análisis histopatológico de la biopsia renal percutánea.
- Ausencia de al menos 2 muestras biológicas de seguimiento incluyendo la de los 12 meses

Realización de la historia clínica y clasificación de acuerdos con las escalas SLEDAI2K y SLICC

Durante la fase de reclutamiento ocurrida entre marzo del 2016 y marzo del 2018, se incluyó a aquellos pacientes con diagnóstico de LEG que serían sometidos a biopsia renal percutánea por indicación del médico tratante de Reumatología o Nefrología. Se explicó en qué consistiría el estudio inicial y se les invitó a participar en la fase de seguimiento.

Una vez firmado el consentimiento informado, se realizó una historia clínica completa a cada paciente con énfasis en los antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular, consumo de tabaco, episodios previos de actividad de lupus eritematoso generalizado, medicamentos inmunosupresores empleados anteriormente y los utilizados al momento de la biopsia.

De acuerdo con los datos colectados mediante la historia clínica y la exploración física se calculó el valor de actividad mediante la escala SLEDAI2K y de daño mediante la escala SLICC.

Obtención de muestras biológicas para estudio

El día de la biopsia renal percutánea, al momento de la colocación de la línea intravenosa (indicada como medida de seguridad para el procedimiento), se tomaron muestras de sangre a todos los pacientes. Las muestras fueron centrifugadas, se separó plasma y suero de la sangre total, se tomaron alícuotas y se almacenaron a -70°C hasta el momento de la medición de los AT1R-AA.

Para la medición de los niveles de anti-DNA_{dc}-Ac, complemento y otros estudios relevantes, se utilizaron aquellos solicitados para las consultas de vigilancia en los servicios de Reumatología o Nefrología que coincidieron +/- 15 días con los 3, 6 y 12 meses de posteriores al procedimiento.

Durante la toma de muestras para estos análisis se obtuvo sangre para realizar la determinación de los AT1R-AA de acuerdo con el protocolo del estudio. Similar a como se realizó con las muestras basales, se separó plasma y suero de la sangre total, se tomaron alícuotas y se almacenaron a -70°C hasta el momento de la medición.

Ultrasonido Doppler Carotideo

Previo o posterior a la realización del procedimiento de biopsia renal percutánea se realizó un estudio de ultrasonido Doppler carotideo inicial a todos los pacientes utilizando un equipo *Samsung MySono U6®*.

Con el paciente en decúbito supino y con el cuello rotado hacia el sitio opuesto del lado examinado. Se realizó la medición del grosor íntima-media en la pared anterior y posterior de 3 segmentos diferentes de las arterias carótidas, los segmentos utilizadas para el estudio inicial fueron la arteria carótida común, la porción que se encuentra 2cm por debajo del bulbo carotideo y la arteria carótida interna.

La medición se realizó mediante el empleo de un software especializado (*Samsung Medison Co., Ltd., Cypress CA, USA*) de manera bilateral y por triplicado para finalmente obtener un promedio.

Se consideró un grosor íntima media anormal como todo aquel mayor que el percentil 75th para población de la Ciudad de México, de acuerdo a los valores definidos en el estudio CARMELA²⁹.

Posteriormente se realizó una revisión de ambos vasos sanguíneos para descartar la presencia de placas de ateroma, definidas como un grosor íntima media mayor de 15mm o un incremento del 50% del grosor íntima-media respecto a los grosores circundantes²⁹.

Un año después de la realización de la biopsia, se realizó un nuevo ultrasonido siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. En este segundo estudio solamente se realizaron tres mediciones independientes del grosor íntima media en la pared posterior de la arteria carótida común izquierda y derecha (6 mediciones totales), ya que esta región es la que ha demostrado mayor correlación con desenlaces cardiovasculares en la literatura. Se utilizó el promedio de las tres mediciones y se comparó con el promedio de los mismos segmentos en el ultrasonido inicial.

Medición de Anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II

A partir de alícuotas de plasma de las muestras obtenidas el día del procedimiento de biopsia y durante los meses de seguimiento, se midieron los AT1R-AA mediante un inmunoensayo ligado a enzima (ELISA) comercialmente disponible (CellTre GmbH®, Luckenwalde, Germany), siguiendo las indicaciones del fabricante con diluciones de 1:1 a 1:5.

Como se mencionó anteriormente, para la inclusión al estudio los pacientes deberían tener la muestra recolectada a los 12 meses de la realización de la biopsia renal y por lo menos otra más obtenida al mes 0, 3 y/o 6 meses de seguimiento. Por lo tanto, todos los pacientes tenían un mínimo de 2 muestras para estudio y un máximo de 4.

De acuerdo a un estudio previo realizado en pacientes trasplantados renales en el INCMNSZ y estudios previos publicados en la literatura de trasplantes, se consideró un valor menor a 17u/ml como valor negativo y todo valor por encima de este punto de corte como positivo.

Citas de seguimiento

Los pacientes fueron citados a las consultas de Nefrología y/o Reumatología para revisión y toma de muestras biológicas (sangre y orina) a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. Durante estas citas se registraron las dosis de los medicamentos recibidos, adherencia al tratamiento, efectos adversos del tratamiento y se evaluó la respuesta al mismo.

Respuesta al tratamiento y desenlaces renales

Se definieron de la siguiente manera:

- Remisión completa: creatinina sérica menor de 115% de los valores iniciales con índice proteinuria-creatinuria de 24 horas menor a 0.5g/g

- Remisión parcial: creatinina sérica menor de 115% de los valores iniciales con disminución del 50% de la proteinuria inicial medida por índice proteinuria-creatinuria de 24 horas.
- Duplicación de creatinina: duplicación del valor más bajo de la creatinina sérica logrado durante el seguimiento.
- Enfermedad renal crónica terminal: requerimiento de cualquier forma de terapia de reemplazo renal de forma permanente o tasa de filtración glomerular estimada menor de 10ml/min/1.73.

Descripción de otras variables del estudio

En la Tabla 3 se describen las variables obtenidas para el estudio.

Tabla 3. Descripción de las variables

Variable	Definición	Escala
Demográficas		
Edad	Años cumplidos al momento de la biopsia	Continua
Sexo	Hombre o mujer	Nominal
Evolución de LEG	Meses del diagnóstico de LEG a la biopsia renal percutánea por nefropatía	Continua
Evolución de nefropatía	Meses desde el inicio de los síntomas/signos de nefropatía a la biopsia	Continua
Antecedentes de importancia		
Tabaquismo o historia de tabaquismo	Clasificado como "si" o "no"	Nominal
Historia familiar de diabetes	Presente o ausente en familiares de primer grado	Nominal
Historia familiar de hipertensión	Presente o ausente en familiares de primer grado	Nominal
Historia familiar de cardiopatía isquémica	Presente o ausente en familiares de primer grado	Nominal
Historia familiar de evento vascular cerebral	Presente o ausente en familiares de primer grado	Nominal
Historia familiar de dislipidemia	Presente o ausente en familiares de primer grado	Nominal
Afectación previa de la enfermedad		
Antecedente de actividad mucocutánea	Presente o ausente antes de la inclusión al estudio	Nominal
Antecedente de actividad neurológica	Presente o ausente antes de la inclusión al estudio	Nominal
Antecedente de actividad articular	Presente o ausente antes de la inclusión al estudio	Nominal
Antecedente de actividad Cardíaca	Presente o ausente antes de la inclusión al estudio	Nominal

Antecedente de vasculitis	Presente o ausente antes de la inclusión al estudio	Nominal
Antecedente de actividad hematológica	Presente o ausente antes de la inclusión al estudio	Nominal
Diagnóstico previo de síndrome antifosfolípido	Diagnóstico previo de SAF por criterios de Sapporo ⁴⁶	Nominal
Historia de nefropatía		
Episodio de actividad renal	Definido como primero, segundo, tercero, etc.	Nominal
Indicación de biopsia renal percutánea	Dividido entre biopsia diagnóstica y biopsia por falta de respuesta al tratamiento	Nominal
Historia de medicamentos		
Inmunosupresión previa	Fármaco de inducción a la remisión previo	Nominal
Inmunosupresión actual	Fármacos presentes al momento del episodio de actividad renal	Nominal
Bloqueo previo del SRAA	Tratamiento presente al momento del episodio actual de actividad renal (ninguno, IECA, ARA o doble bloqueo)	Nominal
Años de tratamiento con prednisona	Años de tratamiento con cualquier dosis de prednisona	Continua
Antropometría		
Peso	Evaluado en kilogramos	Continua
Talla	Evaluado en metros	Continua
IMC	Calculado como peso/talla ²	Continua
Estudios de laboratorio basales		
Hemoglobina	Nivel de hemoglobina en plasma (g/dl)	Continua
Plaquetas	Nivel de plaquetas por mm ³	Continua
Leucopenia	Leucocitos <4000/mm ³	Nominal
Linfopenia	Linfopenia <1500/mm ³	Nominal
Trombocitopenia	Plaquetas <150,000/mm ³	Continua
Creatinina sérica	Nivel sérico de creatinina (mg/dl)	Continua
Nitrógeno ureico sérico	Nivel sérico de nitrógeno ureico (mg/dl)	Continua
Albúmina	Nivel de albúmina sérica (mg/dl)	Continua
Triglicéridos	Nivel de triglicéridos sérico (mg/dl)	Continua
Colesterol total	Nivel de colesterol sérico (mg/dl)	Continua
Colesterol HDL	Nivel de HDL sérico (mg/dl)	Continua
Colesterol no-HDL	Nivel de colesterol no-HDL (total-HDL)	Continua
Proteinuria de 24 horas	Valor de proteinuria en recolección de 24 horas	Continua
Creatinuria de 24 horas	Valor de creatinina en recolección de 24 horas	Continua
Índice Proteinuria/creatinuria	Obtenido de proteinuria y creatinuria de 24 horas (g/g)	Continua
Hematuria	Presencia o ausencia de hematuria (>5 eritrocitos/campo de alto poder) en examen general de orina	Nominal
Piuria	Presencia o ausencia de leucocituria (>5 leucocitos/campo de alto poder) en examen general de orina	Nominal
Anticuerpos contra DNA de doble cadena	Medidos mediante ELISA (u/μl)	Continua
Proteína complemento C3	Nivel sérico de proteína C3 del complemento (u/μl)	Continua
Proteína complemento C4	Nivel sérico de proteína C3 del complemento (u/μl)	Continua
Síndrome glomerular de presentación SLEDAI 2K	Nefrótico, nefrítico, anormalidades urinarias asintomáticas o enfermedad renal crónica	Nominal
SLICC	Actividad mediante escala SLEDAI2K	Ordinal
	Escala de daño previo SLICC	Ordinal
Ultrasonido Doppler carotideo		
Pared posterior carótida común	Valor promedio en mm de la pared posterior de la carótida común	Continua
Promedio de carótida común	Promedio de los valores promedio de la pared anterior y posterior de la carótida común	Continua

Promedio de bulbo carotideo	Promedio de los valores promedio de la pared anterior y posterior del bulbo carotideo	Continua
Promedio de carótida interna	Promedio de los valores promedio de la pared anterior y posterior de la carótida interna	Continua

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis, se consideró a los pacientes como AT1R-AA+ si tenían niveles en suero $>17\text{UI/ml}$ y AT1R-AA- si no sobrepasaban este nivel.

Para la descripción de las características basales se evaluó la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables se expresaron mediante número y frecuencia relativa para variables cualitativas, y como mediana y rango intercuartilar para variables cuantitativas.

Para el análisis del objetivo primario, se obtuvo el valor de cambio (delta) entre el grosor íntima media inicial y el valor en el seguimiento. Se obtuvieron los coeficientes de regresión individuales para cada paciente a partir de las muestras repetidas de AT1R-AA. Finalmente se correlacionaron ambos valores mediante correlación de Pearson.

Para el análisis de los objetivos secundarios, se obtuvieron los coeficientes de regresión individuales para cada paciente para los anticuerpos contra DNA de doble cadena, proteínas C3 y C4 del complemento, y se correlacionaron con los coeficientes de regresión de los AT1R-AA mediante correlación de Pearson.

Se evaluaron los desenlaces mediante curvas de supervivencia y los grupos fueron comparados mediante la prueba de log-rango.

IX. RESULTADOS

En la Figura 3 se muestra el esquema general del estudio. La primera fase correspondió al análisis transversal de los AT1R-AA al momento de la biopsia renal. La segunda fase correspondió al seguimiento longitudinal del curso clínico de estas proteínas. Finalmente, en la tercera fase se realizaron ultrasonidos Doppler carotídeos comparativos en un subgrupo de los pacientes que cumplieron un año de seguimiento.

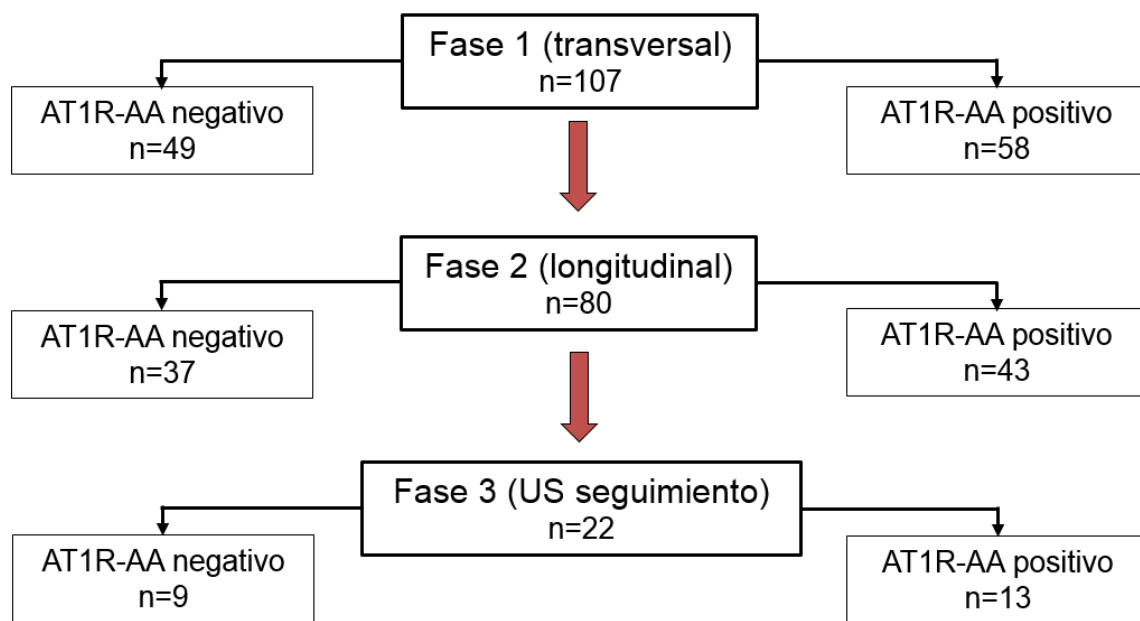


Figura 3. Descripción de las fases del estudio.

Descripción de la población en estudio

Entre marzo de 2016 y marzo de 2018 se reclutaron 107 pacientes con nefritis lúpica activa demostrada por biopsia renal percutánea. Para el grupo total, la mediana de edad fue de 30 años (RIC 24-37), 96 pacientes (90%) fueron mujeres, con una mediana de creatinina sérica de 1.1mg/dl (RIC 0.7-2.0mg/dl), tasa filtración glomerular estimada (TFGe) de 73ml/min/1.73m² (35-123) e índice proteinuria/creatinuria de 24 horas de 3.7g/g. Veinte pacientes (19%) tenía un diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica.

La población se distribuyó en 2 grupos de acuerdo a la positividad (AT1R-AA+) o negatividad (AT1R-AA-) de AT1R-AA al momento de la biopsia: 58 (54%) se clasificaron como AT1R-AA+ y 49 (46%) como AT1R-AA-.

Como puede observarse en la Tabla 4, no se observaron diferencias entre los grupos en variables demográficas, historia familiar de enfermedad cardiovascular y factores personales de riesgo cardiovascular.

En cuanto a la historia previa de lupus eritematoso, existió un mayor número de pacientes en el grupo AT1R-AA+ con historia de actividad articular (90%) en comparación con el grupo AT1R-AA- (73%, p=0.042). No se observaron otras diferencias en la historia previa de lupus o en tratamiento previo con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (Tabla 4).

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes AT1R-AA+ y AT1R-AA-.

	AT1R-AA + n=58	AT1R-AA - n=49	Valor de p
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Edad, años	30 (24-35)	31 (24-41)	0.225
Mujeres, %	52 (90)	44 (90)	0.981
HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR			
Diabetes, %	28 (48)	27 (55)	0.482
Hipertensión, %	33 (57)	27 (55)	0.852
Cardiopatía isquémica, %	8 (14)	8 (16)	0.714
Evento vascular cerebral, %	2 (3)	1 (2)	0.660
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR			
Consumo de tabaco, %	4 (7)	2 (4)	0.528
Hipertensión, %	8 (14)	12 (24)	0.157
Dislipidemia, %	6 (10)	9 (18)	0.272
LUPUS ERMATEMATOSO GENERALIZADO			
Meses desde el diagnóstico	55 (25-105)	30 (2-137)	0.389
Actividad de la enfermedad			
Mucocutánea	52 (90)	37 (76)	0.697
Neurológica	3 (5)	4 (8)	0.700
Articular	52 (90)	36 (73)	0.042
Cardiovascular	7 (12)	7 (14)	0.780
Hematológica	36 (62)	32 (65)	0.841
Síndrome antifosfolípido secundario	7 (12)	5 (10)	1.000
BLOQUEADORES DEL SISTEMA RAA			
Ninguno	17 (29)	17 (35)	0.852
IECA	18 (31)	14 (29)	
ARA II	13 (22)	12 (24)	
Doble bloqueo	10 (17)	6 (12)	

Abreviaturas: RAA, renina-angiotensina-aldosterona; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII, antagonistas del receptor de angiotensina II.

Respecto a los parámetros clínicos al momento del evento de nefritis, no se encontraron diferencias entre los grupos en presión arterial sistémica, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular ni otras variables (Tabla 5). Se observó una mayor proteinuria en el grupo AT1R-AA- (4.1g/g [2,4-6,1g/g]) en comparación con el grupo AT1R-AA+ (2.7g/g [1.8-4.9g/g], p=0.057). Además, el grupo AT1R-AA- se presentó más frecuentemente como síndrome nefrótico en comparación con el grupo AT1R-AA+ (37% Vs. 28%, p=0.025).

Tabla 5. Características del episodio de nefritis lúpica

	AT1R-AA + n=58	AT1R-AA - n=49	Valor de p
Indicación de la biopsia renal			
Diagnostica	54 (93)	40 (82)	0.083
Falta de respuesta a tratamiento	4 (7)	9 (18)	
Primer episodio de nefritis lúpica	31 (53)	23 (47)	0.751
Exploración física y estudios de laboratorio			
Índice de masa 31 corporal, kg/m ²	25.2 (23.4-27.9)	24.5 (21.2-28.0)	0.169
Presión arterial media, mmHg	93 (83-110)	97 (90-107)	0.363
Hemoglobina, g/dl	12.1 (10.5-13.6)	11.8 (10.5-13.3)	0.507
Plaquetas, mm ³	229 (161-284)	251 (169-339)	0.154
Linfopenia < 1500/mm ³ , %	23 (40)	35 (60)	0.557
Creatinina sérica, mg/dl	1.1 (0.7-2.0)	1.2 (0.7-2.1)	0.995
TFGe ml/min/1.73	73 (34-124)	73 (42-109)	0.557
Proteinuria en 24 horas, g/g	2.7 (1.8-4.9)	4.1 (2.4-6.1)	0.057
Albumina sérica, g/dl	3.0 (2.3-3.5)	2.8 (1.9-3.6)	0.657
Triglicéridos, mg/dl	223 (161-260)	177 (147-264)	0.250
Colesterol, mg/dl	205 (182-244)	220 (182-260)	0.747
Marcadores serológicos de actividad			
Anticuerpos contra DNA de doble cadena, u/ml	287 (97-814)	26 (7-82)	<0.001
Complemento C3, mg/dl	62 (43-80)	74 (50-101)	0.016
Complemento C4, mg/dl	8 (8-10)	11 (8-21)	0.001
Escalas de actividad y daño			
SLEDAI2K, puntos	15 (11-18)	13 (9-17)	0.214
SLICC, puntos	1 (0-2)	1 (0-2)	0.812
Síndrome glomerular de presentación			
Nefrótico	16 (28)	18 (37)	0.025
Nefrítico	18 (31)	11 (22)	
Nefrítico	20 (34)	10 (20)	
Alteraciones urinarias asintomáticas			
Histopatología de la biopsia renal			
Clasificación ISN/RPS			
Clase III ± V	25 (43)	10 (20)	0.013
Clase IV ± V	30 (52)	30 (61)	0.245
Clase V	3 (5)	9 (18)	0.031
Índice de actividad	5 (2-11)	2 (1-7)	0.020
Índice de cronicidad	4 (2-6)	4 (3-6)	0.875

Abreviaturas: TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada.

Se observaron diferencias entre los grupos AT1R-AA+ y AT1R-AA- en los marcadores serológicos de actividad, con títulos mayores de anticuerpos contra DNA de doble cadena (287U/ml [97-814] contra 26U/ml [7-82], $p < 0.001$), menores niveles de la proteína C3 (62mg/dl [43-80] contra 74mg/dl [50-101], $p = 0.016$) y de la proteína C4 del complemento (8mg/dl [8-10] contra 11mg/dl [8-21], $p = 0.001$) en el grupo AT1R-AA+ en comparación con el grupo AT1R-AA- respectivamente.

El 78% (72.9) del total de pacientes incluidos estaba bajo tratamiento con prednisona al momento de su incorporación. Previo a la biopsia renal, los pacientes con AT1R-AA+ habían estado expuestos por mayor tiempo a esteroides que el grupo AT1R-AA-, 2 años (RIQ 0-4) contra 1 año (RIQ 0-3), sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p=0.338$).

La indicación más frecuente para realizar la biopsia renal fue la de corroborar el diagnóstico de nefritis lúpica en ambos grupos, 93% (54) en los pacientes AT1R-AA+ y 82% (40) en los AT1R-AA-. En el total de casos, 50.5% (54) de las biopsias ocurrieron en el contexto de un primer episodio de actividad renal, para diagnóstico de un segundo episodio en el 39.3% (42) y en un episodio subsecuente en el resto.

El resultado más frecuente en ambos grupos fue la clase IV + V de la ISN/RPS³⁰, la cual se encontró en 52% (30) de los pacientes AT1R-Ab+ y en 61% (30) de los AT1R-Ab-. El segundo diagnóstico más frecuente fue la clase III + V, la cual se encontró en 43% (25) y 20% (10) respectivamente ($p = 0.013$). El resto de los casos correspondió con la clase V en ambos grupos. Como hallazgo, 6 (10%) pacientes de los pacientes del grupo AT1R-AA+ y en 3 (6%) de los enfermos del grupo AT1R-AA- se encontraron datos histopatológicos de microangiopatía trombótica ($p=0.636$).

El grupo AT1R-AA+ se presentó más frecuentemente como clase III ± V en comparación con el grupo AT1R-AA- (43% Vs. 20%, $p=0.013$). Por el contrario, un mayor número de pacientes AT1R-AA- tuvieron clase V (18% Vs. 5%, $p=0.031$).

El índice de actividad³¹ promedio en el grupo de AT1R-AA+ fue de 5 puntos (RIC 2-11), el cual resultó significativamente mayor ($p= 0.020$) que el promedio en el grupo de AT1R-AA- (2 puntos [RIC 1-7]). No se encontraron diferencias en el índice de cronicidad que en promedio fue de 4 puntos en ambos grupos.

Fase de seguimiento longitudinal

En total, se siguieron 80 pacientes por un mínimo de 12 meses. Los pacientes fueron distribuidos en 4 grupos de acuerdo a su curso clínico mediante análisis de grupos como se muestra en la figura 3. Se identificaron 4 grupos: 1) pacientes con AT1R-AA- quienes permanecieron con anticuerpos negativos durante el seguimiento, 2) pacientes con AT1R-AA- inicialmente que se volvieron positivos en el seguimiento, 3) pacientes con AT1R-AA+ que se volvieron negativos en el seguimiento y 4) pacientes con AT1R-AA+ que se mantuvieron positivos durante el seguimiento (Figura 4).

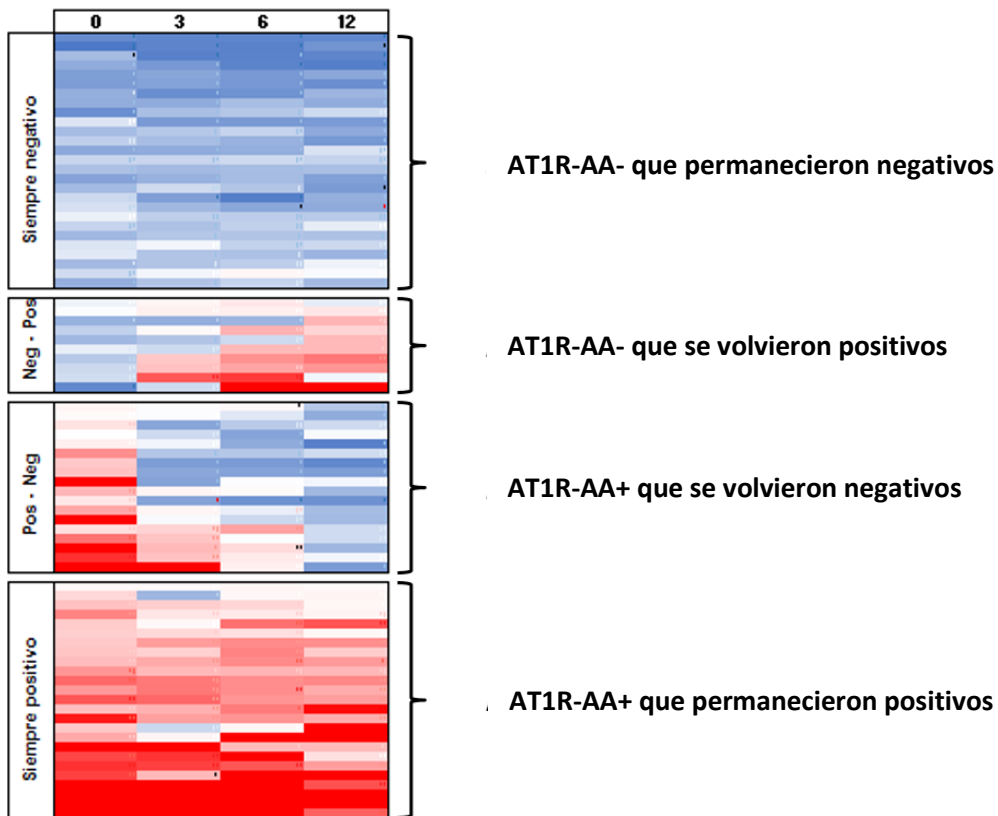


Figura 4. Análisis de grupos de pacientes incluidos en la fase de seguimiento.

Curso Clínico de los AT1R-AA

En los 80 pacientes con seguimiento longitudinal, se observó una correlación positiva entre los AT1R-AA y los títulos de anticuerpos contra DNA de doble cadena ($r= +0.454$, $p<0.001$); así como una correlación negativa entre los AT1R-AA y los niveles de proteínas C3 ($r= -0.185$, $p=0.099$) y C4 ($r= -0.281$, $p=0.013$) del complemento (Figura 5).

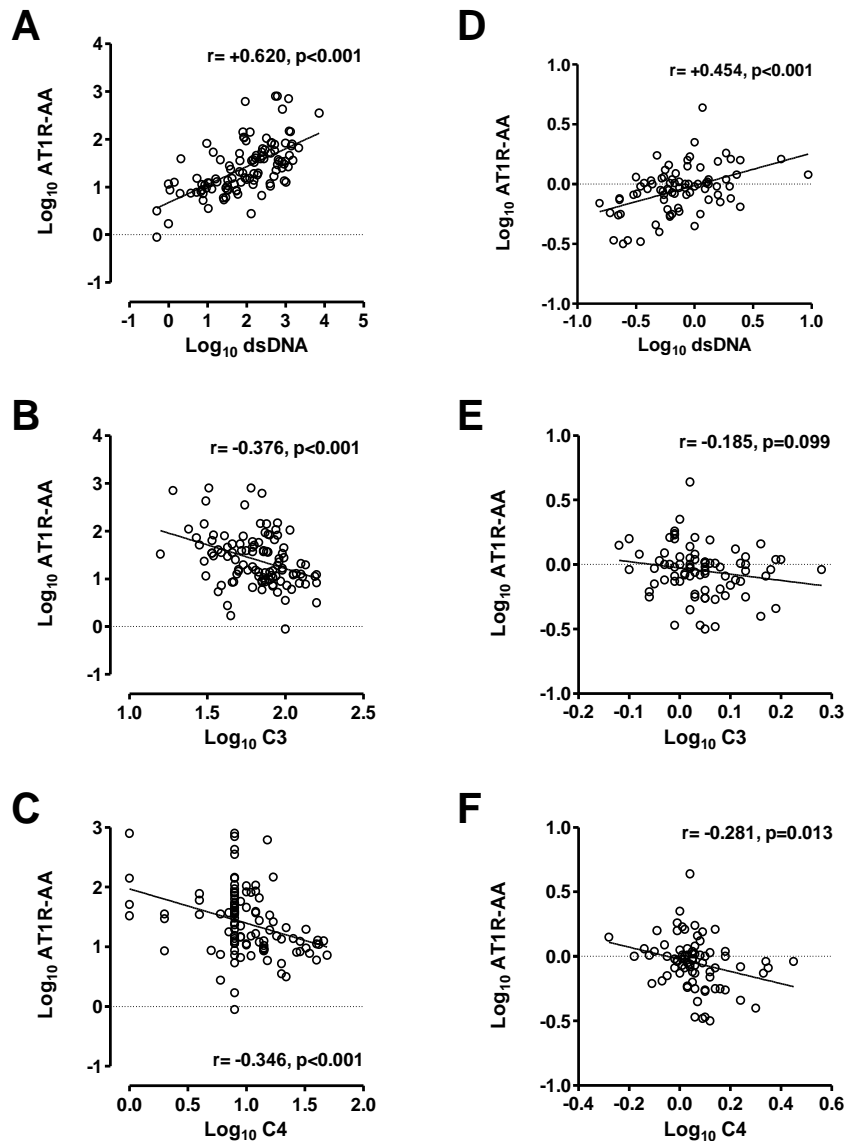


Figura 5. Correlación entre los títulos de AT1R-AA y los niveles de anticuerpos contra DNA de doble cadena (A,D), niveles de complemento C3 (B,E) y niveles de complemento C4 (C,F) al momento del diagnóstico (A,B,C) y en el seguimiento (D,E,F).

Respuesta al tratamiento

Tras 12 meses de seguimiento, se observó respuesta completa en 19 pacientes (24%), respuesta parcial en 22 pacientes (28%) y no hubo respuesta en 39 pacientes (49%).

Como se muestra en la Figura 6, no se encontraron diferencias en el análisis de tiempo de respuesta al tratamiento entre aquellos pacientes AT1R-AA+ al momento de la biopsia renal y aquellos AT1R-AA- ($p=0.343$).

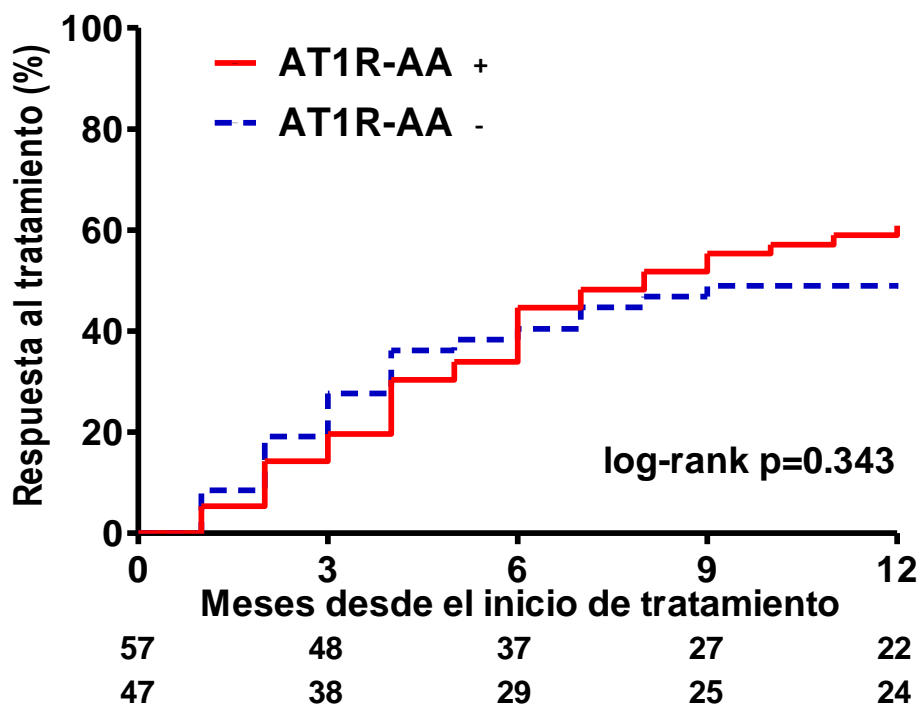


Figura 6. Respuesta al tratamiento inmunosupresor en pacientes AT1R-AA+ y AT1R-AA- al momento de la biopsia renal.

De igual manera, no se observaron diferencias en respuesta al tratamiento entre ninguno de los 4 grupos de curso clínico de los AT1R-AA (Figura 7).

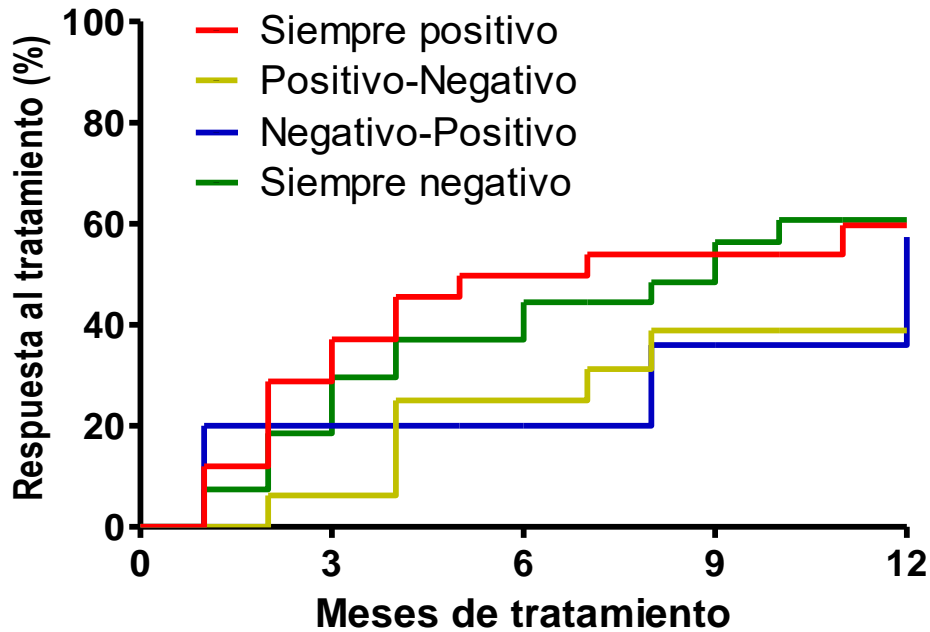


Figura 7. Respuesta al tratamiento entre los grupos de curso clínico de los anticuerpos AT1R-AA.

No se encontró relación entre los AT1R-AA y el cambio en el grosor de la íntima-media de la pared posterior de las carótidas comunes al año de seguimiento (Fase 3)

Se realizaron 52 ultrasonidos durante el periodo de reclutamiento, 44% (23) de los estudios pertenecieron al grupo de AT1R-AA+ y 56% (29) al de AT1R-AA-.

No se encontró diferencia en el grosor de la íntima-media al comparar el promedio de las mediciones en cualquiera de los 12 segmentos entre ambos grupos.

Tabla 6. Grosor de la íntima-media entre los pacientes AT1R-AA+ y AT1R- AA-.

Parámetros del ultrasonido Doppler	AT1R-AA-	AT1R-AA+	Valor de p
Adecuado	23	29	0.685
Carótida común anterior izquierda	.51	.49	0.152
Carótida común posterior izquierda	.57	.56	0.228
Bulbo anterior izquierdo	.60	.55	0.348
Bulbo posterior izquierdo	.63	.64	0.108
Carótida interna anterior izquierda	.53	.49	0.125
Carótida interna posterior izquierda	.54	.54	0.076
Carótida común anterior derecha	.51	.52	0.311
Carótida común posterior derecha	.55	.56	0.455
Bulbo anterior derecho	.59	.53	0.352
Bulbo posterior derecho	.64	.58	0.411
Carótida interna anterior derecha	.49	.50	0.211
Carótida interna posterior derecha	.53	.58	0.049
Promedio pared posterior carótida izquierda	.59	.53	0.551
Promedio pared posterior carótida derecha	.55	.55	0.958

Solamente 4 (11%) y 2 (8%) de los pacientes en el grupo de AT1R-AA+ y AT1R-AA- respectivamente, tenían un grosor de la íntima-media por arriba del percentil 75th de lo normal, lo cual corresponde a una prevalencia de 9% de aterosclerosis subclínica este estudio.

Se realizó un ultrasonido carotideo al cumplir 12 meses de seguimiento en 22 pacientes (42%): 13 pertenecían al grupo AT1R-AA+ y 9 al grupo AT1R-AA -.

Como se mencionó anteriormente, para el estudio de imagen comparativo únicamente se tomó en cuenta la pared posterior de ambas carótidas, ya que es la región con mayor correlación en la literatura. En los 22 estudios disponibles, el grosor promedio de la íntima-media de la carótida derecha fue de 0.54mm y de la izquierda de 0.55mm. No existió diferencia estadística entre las mediciones al momento de la biopsia y en el seguimiento (Figura 8).

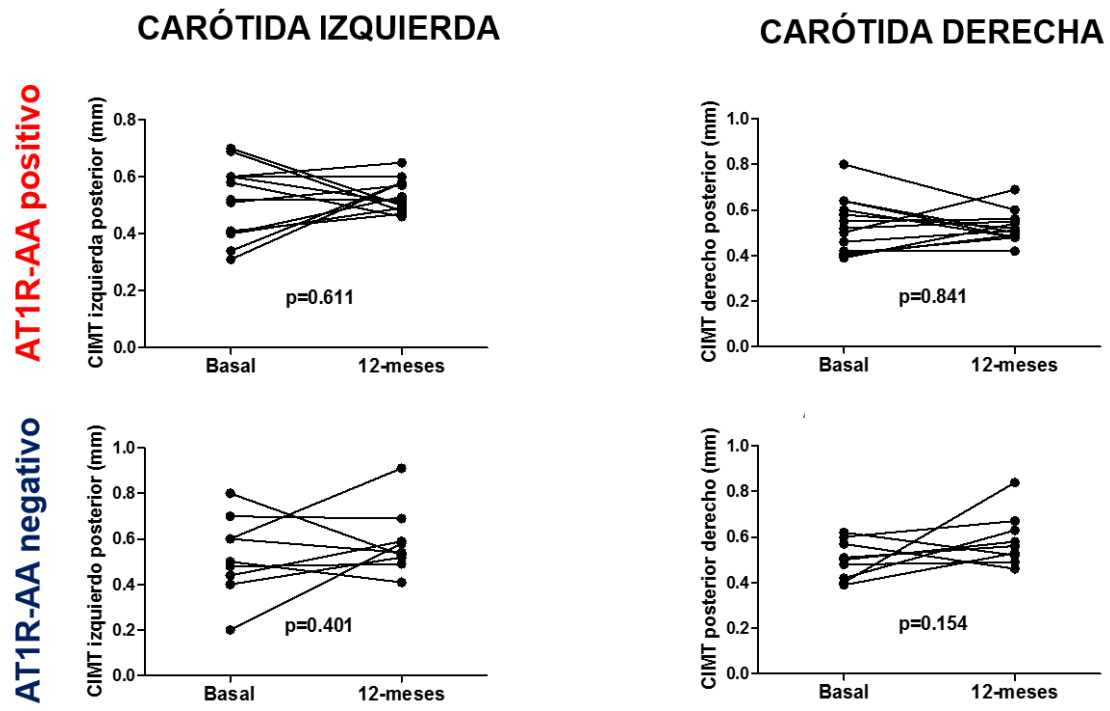


Figura 8. Mediciones del grosor íntima-media carotídeo en los pacientes de acuerdo a los niveles basales de AT1R.

X. DISCUSIÓN

A pesar de que los AT1R-AA demostraron una buena correlación con marcadores reconocidos de actividad de LEG (anti-DNA_{dc}-Ac y las proteínas C3 y C4 del complemento), no se observó una relación con el incremento en el grosor de la íntima-media de las arterias carótidas y la respuesta al tratamiento de inducción en pacientes con nefropatía lúpica.

La asociación entre los AT1R-AA e hipertensión arterial maligna⁵, su elevada prevalencia en pacientes con LEG²⁸ y la mayor frecuencia de daño vascular observado en las biopsias de pacientes receptores de trasplante cuya causa de la pérdida de la función renal fue la misma enfermedad²⁷, hizo razonable buscar de manera dirigida daño micro y macro vascular en pacientes con nefropatía lúpica activa.

Con el objetivo de encontrar esta relación, en la fase inicial de este estudio se analizó mediante morfometría los vasos sanguíneos presentes en las biopsias renales realizadas en 107 pacientes para corroborar el diagnóstico de actividad renal de Lupus²⁸.

Se encontró una prevalencia de fibrosis subíntima >10% en 46.7% (50) del total de participantes, sin embargo, este porcentaje aumentó a 60.3% en los pacientes del grupo AT1R-AA+ en comparación con 30.6% en los AT1R-AA-.

Como se observa en la figura 9, el porcentaje de fibrosis subíntima fue significativamente mayor en los pacientes AT1R-AA+ (12.0% [RIQ 5.8-20.0]) comparado con el del grupo AT1R-AA- (7.2% [RIQ 3.3-15.8%, p=0.025).

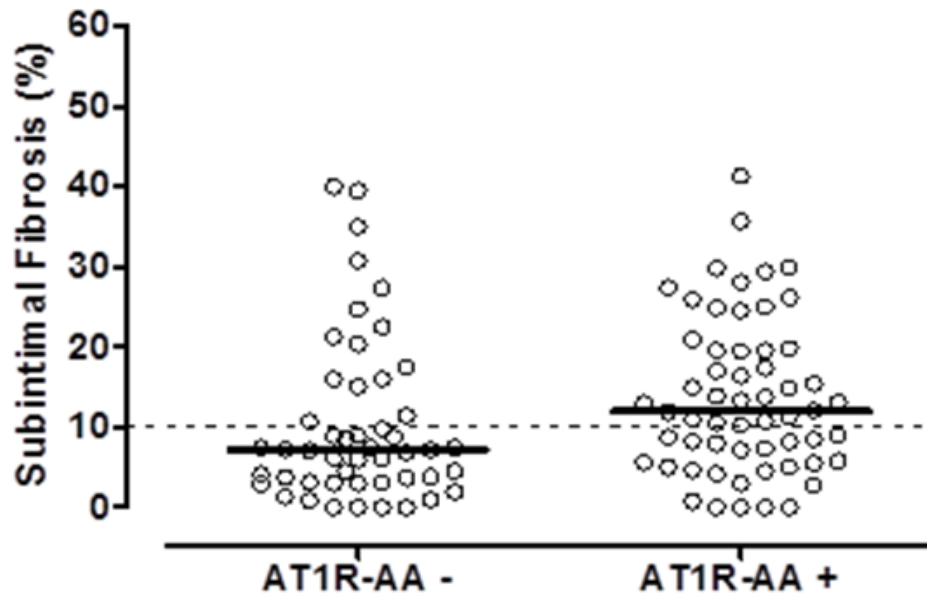


Figura 9. Porcentaje de fibrosis subíntima en los pacientes del grupo AT1R-AA+ y AT1R-AA-. La línea continua representa la media por grupo y la punteada un porcentaje de 10%.

Por otra parte, en la figura 10 se puede observar que el área de hiperplasia de la media fue mayor en el grupo AT1R-AA+ (71.9 μm^2 [RIQ 61.0-88.2]) comparada con el AT1R-AA- (54.6 μm^2 [RIQ 42.2-66.1], $p < 0.001$).

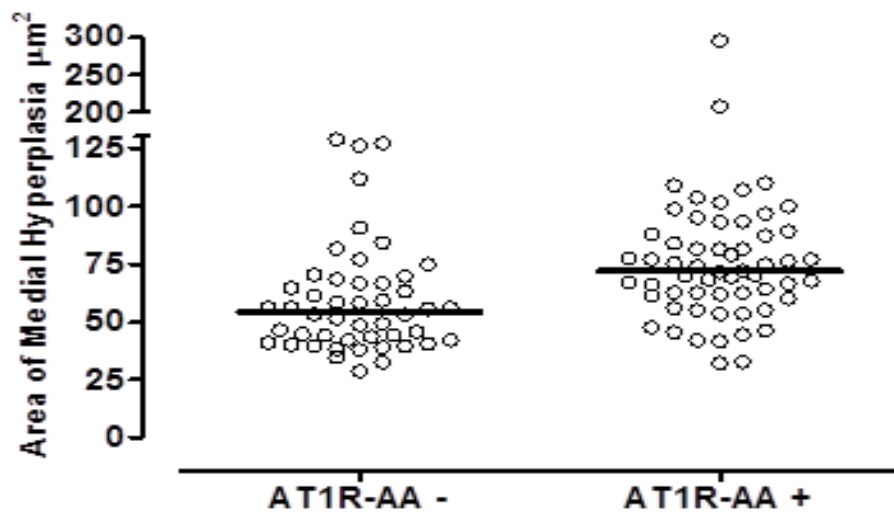


Figura 10. Comparación del área de hiperplasia de la media entre los pacientes AT1R-AA- y AT1R-AA+.

Finalmente, los pacientes del grupo AT1R-AA+ tuvieron un mayor puntaje en el índice de actividad (media 5 [IQR 3-11] contra 2 [IQR 1-7], $p=0.020$) y más lesiones segmentarias (69% Vs. 38%, $p<0.001$) que el grupo AT1R-AA-.

A pesar de que la sociedad internacional de Nefrología (ISN) y la sociedad de patólogos renales (RPS) no consideran los datos de daño vascular para clasificar el daño renal por LEG, desde el 2003 recomendaron asentar en la descripción de la biopsia los datos de daño micro vascular debido a su impacto en el pronóstico de la enfermedad³⁷.

Ambas sociedades reconocen el porcentaje de fibrosis subíntima y de hiperplasia de la media como datos histológicos de daño asociado a aterosclerosis e hipertensión en pacientes con LEG³⁷.

Ambas alteraciones en estudios previos se han asociado con un mayor índice de actividad ($r = 0.26$, $p=0.001$)^{37,38} y a un peor pronóstico para la función renal a largo plazo. De manera similar, los pacientes en nuestro estudio AT1R-AA+ tuvieron mayores índices de actividad y de acuerdo con lo ya mencionado podríamos suponer que en el seguimiento pudieran tener un mayor deterioro de la función renal.

En cuanto a los datos de daño macrovascular, en la fase inicial²⁸ no se encontró relación entre los niveles de estos autoanticuerpos, niveles de tensión arterial elevados ni un incremento en el grosor de la íntima-media de la pared posterior de las arterias carótidas medidas por ultrasonido.

Haciendo una revisión en la literatura, no encontramos estudios que analizaran las mediciones de tensión arterial durante 24 horas en pacientes adultos con LEG. La información que existe al respecto del tema deriva de estudios realizados en casos pediátricos de Lupus^{39,40} donde entre 60 y 90% de los niños estudiados tenía alteraciones en el descenso nocturno de la tensión arterial que ocurre fisiológicamente o “*dipping*”.

En la fase inicial de este estudio se realizó el monitoreo ambulatorio de la tensión arterial durante 24 horas posterior a la realización de la biopsia renal de los pacientes participantes. Analizando los registros, 60 (56%) de los 107 pacientes sometidos a biopsia renal percutánea, 40.3% (30) pacientes tenían alteraciones en el fenómeno de “*dipping*” [74%(26) en el grupo AT1R-AA+ contra 68%(17) en el grupo AT1R-AA-, p 0.0019). El hallazgo anterior no solo traduce disfunción endotelial, igualmente se ha asociado con incremento del 27% en la incidencia de síndromes coronarios, eventos vasculares cerebrales y muerte por ambas causas³³. Estos hallazgos se observaron tanto en pacientes con hipertensión previa como en aquellos sin diagnóstico previo de hipertensión.

Adicionalmente, gracias al empleo del MAPA se detectó que casi un 30% de los pacientes mostraron hipertensión enmascarada (presión arterial normal en la revisión médica pero aumentada en el monitoreo de 24 horas) y 30% de los pacientes con diagnóstico de hipertensión ya conocido, mostraron hipertensión no controlada enmascarada. Los dos diagnósticos anteriores están asociados con un riesgo cardiovascular incrementado⁴¹ (HR 2.0) y se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica^{40,42}.

Continuando con la búsqueda de una probable relación entre los AT1R-AA y la presencia de daño macrovascular, la ausencia de un cambio significativo en el análisis mediante ultrasonido de las paredes de las grandes arterias del cuello puede ser explicado por varios factores que discutiremos a continuación:

La población de nuestro estudio presentó una baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular considerados “clásicos”; la gran mayoría eran mujeres con una edad promedio de 30 años, 6.25% tenían antecedente de tabaquismo, 22.5% eran hipertensos y 5% tenían el antecedente de un evento vascular cerebral. Si comparamos con otras series donde el porcentaje de tabaquismo y diabetes puede ser tan alto como 74 y 33%¹⁵, la posibilidad de menor daño cardiovascular inicial y a futuro se hace evidente debido a la menor frecuencia y coexistencia de factores de riesgo.

Lo anterior coincide con la baja prevalencia de aterosclerosis subclínica encontrada en nuestro grupo de pacientes (10.2%) y contrasta con el 30% reportado en otros estudios²².

El 28% de los enfermos pacientes se encontraba recibiendo tratamiento con un antagonista del receptor de angiotensina-II (ARA-II) lo cual está demostrado aminora el efecto de los AT1R-AA sin alterar sus niveles en suero¹⁴. La principal indicación para la prescripción del fármaco era disminuir la proteinuria o como tratamiento de la hipertensión y no se tomó en cuenta el tiempo de exposición al medicamento, es decir no es posible saber si el daño vascular estaba siendo prevenido de manera indirecta, incluso desde mucho antes del inicio del reclutamiento.

La aparición de daño demostrable por ultrasonido en vasos de gran calibre puede requerir mayor tiempo del que consideramos al momento de diseñar el estudio (1año).

Finalmente, no es posible descartar que existieran errores en la medición ya que se trató de un proceso semi-automatizado.

Desafortunadamente, la ausencia de un cambio significativo en el grosor de la íntima-media al año de seguimiento en la población estudiada minimizo la probabilidad de encontrar alguna relación con los niveles de AT1R-AA.

A pesar de lo anterior, únicamente el 10% de los eventos cardiovasculares que ocurren en los enfermos con LEG pueden ser explicado por los factores de riesgo tradicionales, el resto se atribuye a los llamados “factores no clásicos” los cuales se han relacionado con inflamación crónica y disfunción endotelial ocasionada por la enfermedad y efectos adversos asociados a los medicamentos inmunosupresores.

A pesar de que el 24% de los pacientes lograron respuesta completa al año de seguimiento, el 28% alcanzó remisión parcial y un 49% no presentó respuesta alguna, lo cual sugiere que un gran porcentaje de participantes, persistió con algún grado de inflamación y por lo tanto a un incremento en la mortalidad

cardiovascular a corto y largo plazo¹⁵ en pacientes con LEG. Cabe mencionar que el porcentaje de respuesta completa al tratamiento en los individuos estudiados es menor a la observada en los estudios más recientes³⁴, lo cual atribuimos principalmente a pobre acceso al tratamiento sugerido como primera línea por motivos económicos y falta de apego al mismo.

El 17.5% de los pacientes progresó a enfermedad renal crónica y terminal, lo cual está reconocido como factor de alto riesgo cardiovascular no tradicional y de aterosclerosis acelerada, sobre todo en pacientes con lupus eritematoso generalizado³².

En cuanto a los efectos adversos relacionados a fármacos, la dosis acumulada de esteroides previa a la biopsia renal es un factor relacionado con el desarrollo de daño cardiovascular en pacientes con LEG que no se determinó, dada la baja prevalencia de aterosclerosis subclínica es poco probable que esta situación pudiera generar confusión³⁵.

Con respecto a los marcadores serológicos de la enfermedad, los niveles de anti-DNA_{ds}-Ac mantuvieron una correlación positiva con los de AT1R-AA y negativa con las proteínas C3 y C4 del complemento durante un año de seguimiento. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que realizó mediciones consecutivas de los niveles de AT1R-AA durante un año de seguimiento y además los comparó con los de otros marcadores serológicos de uso común para determinar el grado de actividad en pacientes con nefropatía lúpica.

Como estudio para comparar realizado en población mexicana, en el INNSZ, se investigó la asociación entre los niveles de AT1R-AA y el desarrollo de anticuerpos donador específicos (ADE) en las biopsias de injertos trasplantados renales³⁶. Se observó que el valor promedio (85.1u/ml) en 15 pacientes cuya etiología de enfermedad renal crónica y terminal fue nefropatía lúpica fue mayor que el obtenido (16.3u/ml) en el resto de los pacientes incluidos, sin embargo, en el contexto de trasplante es poco frecuente observar actividad de la enfermedad, el número de pacientes en este estudio es pequeño y como ya se

ha mencionado no se realizó mediciones seriadas de los niveles de estas proteínas²⁷.

Aunque no contamos con información adecuada para contrastar, consideramos que la correlación obtenida con nuestros datos es suficiente para justificar estudiar esta proteína como potencial marcador de la enfermedad, sin embargo antes de recomendar su utilización indiscriminada, hacen falta estudios de validación en nuestra propia población y la de otros países, sin mencionar que se debe tener en cuenta estudios de costo y efectividad al comparar con otros ensayos en sangre que ya están estandarizados y disponibles a nivel comercial a precios relativamente accesibles.

Al comparar los niveles de AT1R-AA con los obtenidos en un grupo de pacientes con LEG pero sin datos sugerentes de actividad de la enfermedad, se determinó que títulos $>9.5\text{UI/ml}$ otorgaban una sensibilidad de 75% y especificidad 76% con un área bajo de la curva de 0.803 para el diagnóstico de nefritis lúpica activa.

Aunque la sensibilidad y especificidad de los anti-DNAs-Ac para diferenciar entre nefritis lúpica activa e inactiva ha variado con la evolución en los métodos de laboratorio utilizados, en los estudios más recientes, cuando se encuentra por arriba del límite superior de referencia su sensibilidad para detectar daño renal secundario a esta enfermedad puede ser tan alta como 95% y en cuando se encuentran dentro del rango de referencia su especificidad pueden llegar a ser de 95%³⁶, lo cual quiere decir que el rendimiento de los AT1R-AA es por mucho inferior al comparar con las pruebas actuales.

Además de las limitaciones comentadas anteriormente, debemos agregar las siguientes:

La cantidad de pacientes que se mantuvieron en seguimiento y sobre todo de ultrasonidos comparativos realizados fue pobre, lo cual pudo haber influido en el resultado negativo del estudio.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia nacional de pacientes con LEG, por lo tanto, los pacientes incluidos en el estudio no son una muestra representativa del país.

Finalmente, no se estudiaron las variables socioeconómicas de los pacientes que participaron en el estudio, lo cual está descrito como una limitante para el acceso y apego al tratamiento³⁷, por lo tanto, no sabemos qué impacto pudo tener éste factor en la respuesta que presentaron nuestros pacientes, la cual fue menor a la reportada en la literatura.

XI. CONCLUSIONES

En nuestro estudio no se observó un cambio significativo en el grosor íntima-media de la pared posterior de las carótidas determinado por ultrasonido en pacientes con nefropatía lúpica activa durante 1 año de seguimiento, por lo anterior tampoco fue posible determinar si existe alguna relación entre el cambio en éste parámetro y los niveles en suero de anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II. De acuerdo con nuestros resultados en éste momento no es adecuado utilizar a los niveles de AT1R-AA como marcador de aterosclerosis y eventos cardiovasculares en pacientes con nefropatía lúpica activa.

Los AT1R-AA tienen una buena correlación con el comportamiento de los antiDNAdc-Ac y las proteínas C3 y C4 del complemento en pacientes con nefropatía lúpica activa, sin embargo, su utilidad como indicador de gravedad de la enfermedad debe someterse a validación y análisis de costo-efectividad antes de utilizarlo para tal fin.

Determinar el valor de los AT1R-AA como factor pronóstico de respuesta al tratamiento en pacientes con nefropatía lúpica activa.

XII. PERSPECTIVAS A FUTURO

Se considerará la plausibilidad de mantener en seguimiento a los participantes para realizar una nueva cuantificación de niveles de AT1R-AA y medición del grosor íntima-media de la carótida en un lapso mayor, ya que no se puede descartar por completo que las lesiones de aterosclerosis dependen de un tiempo mayor al considerado en el diseño original de nuestro estudio.

Consideramos que la correlación entre los niveles de AT1R-AA y el comportamiento de otros marcadores reconocidos de la enfermedad podría justificar un estudio para validar su utilización en la población mexicana.

Existe la posibilidad que los AT1R-AA tengan un mejor rendimiento para distinguir otras manifestaciones de LEG de aquellas no asociadas al mismo, como lo son miocarditis, pericarditis, vasculitis, afección hematológica, etc., por lo tanto, diseñar un estudio para explorar esta interrogante representaría una nueva línea de investigación

Debido a la sensibilidad y especificidad de los ensayos actuales, no encontramos justificación para utilizar los AT1R-AA como prueba de discriminación entre nefropatía lúpica activa e inactiva.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Te RL, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hyperpresión: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res* 2015;116:960–975.
2. Cresci B, Giannini S, Pala L, et al. AT1 and AT2 receptors in human glomerular endothelial cells at different passages. *Microvasc Res* 2003; 66: 22–9.
3. Jingwei Bian, et al. Limited AT1 Receptor Internalization Is a Novel Mechanism Underlying Sustained Vasoconstriction Induced by AT1 Receptor Autoantibody From Preeclampsia, *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011179.
4. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, et al. The Immunological Basis of Hyperpresión. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1327–1337.
5. Wallukat G, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999;103:945–952.
6. Zhou CC, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008;14:855–862.
7. Schulze W, Kunze R, Wallukat G. Pathophysiological role of autoantibodies against G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Exp Clin Cardiol* 2005; 10: 170–172.
8. Dragun D. Humoral Responses Directed Against Non-Human Leukocyte Antigens in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 1019–1025.
9. Dragun D, Catar R, Philippe A. Non-HLA antibodies against endothelial targets bridging allo- and autoimmunity. *Kidney Int* 2016; 90: 280–288.
10. Dechend R, Viedt C, Müller DN, et al. AT1 Receptor Agonistic Antibodies From Preeclamptic Patients Stimulate NADPH Oxidase. *Circulation* 2003; 107: 1632–1639.
11. Li W, Chen Y, et al. Agonistic antibody to angiotensin II type 1 receptor accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Am J Transl Res* 2014; 6: 678–90.
12. Cresci B, Giannini S, Pala L, et al. AT1 and AT2 receptors in human glomerular endothelial cells at different passages. *Microvasc Res* 2003; 66: 22–9.
13. Harrison-Bernard LM, Navar LG, Ho MM, et al. Immunohistochemical localization of ANG II AT1 receptor in adult rat kidney using a monoclonal antibody. *Am J Physiol* 1997; 273: F170-7.
14. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005; 352: 558–69.
15. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun* 2017; 82: 1–12.
16. Sheane Barry J, Urowitz Murray B, Gladman Dafna D. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus – Epidemiology, Risk Factors, Subclinical Assessment and Future Study. *Rheumatol Curr Res* 2013; S5: 004.

17. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al. Mortality and Cardiovascular Burden of Systemic Lupus Erythematosus in a US Population-based Cohort. *J Rheumatol* 2014; 41: 680–687.
18. Björnådal L, Yin L, Granath F, et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol* 2004; 31: 713–9.
19. Magder LS, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 708–719.
20. Goffjir David C, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 129:S49–S73.
21. Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2181–2190.
22. Belibou C, Ancuța C, Ancuța E, et al. Carotid intima-media thickness and plaque as surrogate biomarkers of atherosclerosis among consecutive women with systemic lupus erythematosus. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 29–34.
23. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, et al. Rheumatic Disease and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1014–1026.
24. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128–133.
25. Urowitz Murray B, et al. Atherosclerotic Vascular Events in Systemic Lupus Erythematosus - an Evolving Story. *J Rheumatol* 2019;180986.
26. Xiong J, Liang Y, Yang H, et al. The role of angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies in patients with lupus nephritis. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 1066–7.
27. Cuevas E, Arreola-Guerra JM, Hernandez-Mendez EA, et al. Pretransplant angiotensin II type 1-receptor antibodies are a risk factor for earlier detection of de novo HLA donor-specific antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1738–1745.
28. ASN Kidney week 2018, abstract TH-PO832.
29. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93–111.
30. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530.
31. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382–391.
32. Tselios K, et al. Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic

- Lupus Erythematosus: A Longterm Prospective Study. *J Rheumatol* 2017; 44:12.
33. Salles G, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hyperpresión (ABC-H) Meta-Analysis. *Hyperpresión* 2016; 67:693-700.
 34. Yu Tian S, et al. Immunosuppressive Therapies for the Induction Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Rheumatol* 2014;41:1998-2007.
 35. Ruiz-Irastorza Guillermo, Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmunity Reviews* 2017;16:826-832.
 36. Leeuw K. et al. Auto-antibodies to double stranded DNA as biomarker in systemic lupus erythematosus: comparison of different assays during quiescent and active disease, *Rheumatology* 2017;56:698-703.
 37. Li-Hua Wu, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPSsystem for classifying lupus nephritis improves renaloutcome predictions, *Kidney International* 2013, 83,715–723.
 38. Banfi G et al. Renal Vascular Lesions as a Marker of Poor Prognosis in Patients With Lupus Nephritism, *Am J Kid Diseases* 1991;18(2):240–248
 39. Campbell JF, Swartz SJ, Wenderfer SE. Nocturnal Hyperpresión and Attenuated Nocturnal Blood Pressure Dipping is Common in Pediatric Lupus. *F1000Research* 2015; 4: 164.
 40. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients Novelty and Significance. *Hyperpresión* 2016; 67: 693–700.
 41. Campbell JF, Swartz SJ, Wenderfer SE. Nocturnal Hyperpresión and Attenuated Nocturnal Blood Pressure Dipping is Common in Pediatric Lupus. *F1000Research* 2015; 4: 164.
 42. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hyperpresión: understanding its complexity. *Eur Heart J* 2016; 38: ehw502.