



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y
METABOLISMO MINERAL**

**” COMPLICACIONES TROMBÓTICAS ARTERIALES Y VENOSAS EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y NEFROPATÍA
LÚPICA”**

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN

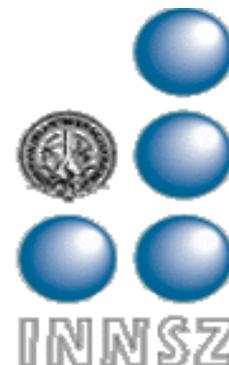
N E F R O L O G Í A

PRESENTA

Luis Enrique Herrera Jiménez

TUTOR: Dr. RICARDO CORREA ROTTER

MEXICO D.F. AGOSTO 2011





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Ricardo Correa Rotter

Tutor de Tesis

y

Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

INDICE

	Página
Introducción	5-6
Justificación	6
Hipótesis	7
Objetivo Primario.....	7
Material y Métodos	7-9
Resultados	9-17
Discusión	17-22
Conclusiones	23
Tablas y Figura	24-27
Bibliografía	28-31

Agradecimiento:

Al Dr. Ricardo Correa-Rotter, no solo mi tutor de tesis, también mi guía en el apasionante mundo de la Nefrología.

Dedicatoria:

Enrique, Rosario, Iván e Isis, gracias por permanecer a mi lado hasta el final de esta travesía, imposible llegar sin ustedes.

Bipolaridad:

“Nostalgia por dejar a mi querido Instituto, la alegría de volver a casa”

INTRODUCCIÓN

Los eventos trombóticos constituyen una complicación frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), se presentan mas frecuentemente y a una edad más temprana en relación a las complicaciones trombóticas observadas en la población general y se asocian con un incremento sustancial en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes^{1,2}.

El desarrollo de complicaciones trombóticas en estos pacientes es el resultado de diversos mecanismos fisiopatológicos incluyendo: inflamación, aterosclerosis y un estado de trombofilia^{3,4}. La importancia de cada uno de estos mecanismos puede variar durante el curso de la enfermedad, siendo la inflamación el mecanismo más relevante en las etapas iniciales de la enfermedad y la aterosclerosis en las etapas más tardías de la misma^{3,5}.

Así mismo, se han descrito una variedad de factores de riesgo asociados con el desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con LES, entre los cuales destacan: tabaquismo, edad, índice de actividad de la enfermedad, presencia de anticoagulante lúpico (AL) circulante, dosis de esteroides, duración de la enfermedad, género masculino, etnicidad, dislipidemia, obesidad y diversas manifestaciones del LES^{6,7}.

Por otro lado, los pacientes con LES y actividad renal constituyen una población de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas, debido al riesgo conferido por la misma enfermedad y potenciado por el riesgo trombótico de la

actividad renal, particularmente en presencia de nefrosis, que constituye una de las complicaciones graves más frecuentes en los pacientes con LES.

Sin embargo, a pesar de este riesgo trombótico incrementado, se conoce poco sobre los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas en este grupo específico de pacientes.

JUSTIFICACION

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición es un centro de referencia nacional para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes, en especial, lupus eritematoso sistémico. La afección renal por LES es una de las manifestaciones clásicas de la enfermedad y se presenta hasta en un 40-50% de los casos. Desde hace tiempo se conoce que la nefropatía lúpica es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis, incrementando considerablemente la morbilidad y mortalidad. La identificación de aquel o aquellos factores asociados a trombosis venosa y/o arterial en pacientes con enfermedad renal asociada a LES permitirá implementar estrategias de prevención puntuales para aplicarse sistemáticamente a los pacientes con nefropatía lúpica atendidos no solo en nuestro Instituto, sino también en otros hospitales, para así evitar el desarrollo de ésta complicación potencialmente mortal.

HIPOTESIS

Las complicaciones trombóticas en pacientes con nefropatía lúpica están asociada a diversas variables clínicas y no solamente el grado de proteinuria y/o a la clase de nefropatía lúpica evidenciada a través de la presentación clínica y/o la biopsia renal.

OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo de nuestro estudio fue la identificación de factores clínicos y/o de laboratorio, así como aquellos inherentes al tratamiento de la enfermedad, asociados con el desarrollo de trombosis arterial o venosa en pacientes con LES y nefropatía lúpica (NL).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de pacientes mayores de 18 años con los diagnósticos de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología⁸ y NL diagnosticada mediante biopsia renal o por la presencia de proteinuria y/o alteraciones en el sedimento urinario en el periodo de 1990-2007. Se excluyeron aquellos pacientes con el diagnóstico de enfermedad renal avanzada (ERCT) definida por un tasa de filtración estimada < 15 ml/min ó bajo terapia de sustitución renal al ingreso a nuestro instituto durante el periodo de estudio.

Se revisaron un total de 290 expedientes de pacientes con los diagnósticos de LES y NL, de los cuales 90 fueron excluidos debido a que presentaban ERCT a su

ingreso. Un total de 200 expedientes fueron revisados para determinar si alguno de estos pacientes había presentado durante su seguimiento, algún episodio sintomático de trombosis arterial o venoso, corroborado mediante algún estudio de gabinete (ultrasonido doppler, tomografía axial computada, gammagrama ventilación/perfusión, angiografía, coronariografía, imagen por resonancia magnética). Se recabaron variables demográficas (edad, sexo), clínicas (antecedente familiar y personal de trombosis, tratamiento farmacológico, comorbilidades, diagnóstico de síndrome antifosfolípidos (SAF) según criterios de Sapporo⁹, tiempo de evolución del LES y actividad lúpica extra renal) y variables de laboratorio (creatinina sérica, TFGe, albuminuria, C3, C4, ANA, anti DNA, colesterol total, c-HDL, c-LDL, hemoglobina, plaquetas, cifra de leucocitos) al momento del diagnóstico del LES, cuando se estableció el diagnóstico de NL y al momento del evento trombótico. Se documentó el tipo histopatológico de NL de acuerdo a la clasificación de la OMS ó ISN/RPS de la NL en aquellos pacientes que contaban con biopsia renal. Por otro lado, se recabó la magnitud de la proteinuria al momento del diagnóstico del LES, del diagnóstico de la NL y a los 3 y 6 meses posteriores a su diagnóstico, así como el tratamiento y la evolución de la NL en relación a remisión parcial (RP: reducción de >50% de la proteinuria inicial ó <3 g/día) y completa (RC: reducción de la proteinuria a < 300 mg/día). Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media) y de dispersión de los datos (desviación estándar) para variables continuas; frecuencias y percentiles para variables categóricas. Las comparaciones entre grupos fueron realizadas con la prueba de X^2 en el caso de proporciones y con la

prueba de T de Student para grupos independientes en el caso de variables continuas.

Los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis fueron estudiados mediante regresión logística. Se realizó un análisis multivariado, en el cual se incluyeron por el método Forward, todos aquellos factores que en el análisis univariado presentaron una significancia estadística ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Características generales:

Se incluyeron 200 pacientes con el diagnóstico de LES y NL, con un promedio de edad al diagnóstico del LES de 26 ± 8 años; de los cuales 88.5% ($n=177$) correspondían al sexo femenino. Las comorbilidades observadas en nuestra población fueron: hipertensión arterial sistémica (HAS) en 37.5% ($n=74$) de los casos y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en 5% ($n=10$). Por otro lado, el 3% ($n=6$) de los pacientes tuvo el antecedente personal positivo de trombosis arterial, el 5% ($n=10$) para trombosis venosa y el 2% ($n=4$) contaba con el antecedente personal positivo para cáncer (Tabla 1).

Del total de pacientes, en el 11% ($n=23$) se documentó una complicación trombótica durante su seguimiento. Al comparar las características generales entre los pacientes que presentaron un episodio de trombosis con aquellos que no lo presentaron, se observó que el antecedente personal positivo de trombosis arterial fue más frecuente en el primer grupo de pacientes (17.4% vs 1.2%; $p < 0.001$), al

igual que el antecedente personal de trombosis venosa (17.4% vs 3.4%; $p=0.01$). El antecedente personal de cáncer también fue más frecuente en este grupo de pacientes (8.7% vs 1.2%; $p=0.01$). En el resto de las características generales que se muestran en la tabla 1, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Características de los eventos de trombosis:

Se observaron 25 eventos tromboticos en 23 pacientes, de los cuales 68% ($n=17$) se presentaron en el lecho venoso y el restante 32% ($n=8$) en el lecho arterial.

La tasa de incidencia global para eventos tromboticos fue de 29.1 por 1000 pacientes-año, de 19.8 por 1000 pacientes-año para trombosis en el territorio venoso y de 9.3 por 1000 pacientes-año para trombosis en el lecho arterial.

La distribución de los episodios de trombosis en el lecho vascular venoso fue la siguiente: trombosis venosa profunda (TVP) de extremidades inferiores con 47.2% ($n= 8/17$) de los casos, tromboembolia pulmonar (TEP) con 41.2% ($n=7/17$), trombosis del seno venoso longitudinal con 5.8% ($n=1/17$) y trombosis de la vena renal con 5.8% ($n=1/17$). En relación a los eventos tromboticos en el lecho arterial, el 87.5% ($n=7/8$) correspondió a eventos vasculares cerebrales (EVC) y un caso de amaurosis fugax (12.5%). Finalmente, se documentó la concurrencia de eventos tromboticos arteriales y venosos en un paciente (amaurosis fugax + TVP) y venosos (TVP y trombosis de la vena renal) en otro paciente.

La edad promedio al diagnóstico del episodio de trombosis fue de 28 ± 9 años. En el 80% de los casos, el episodio de trombosis se presentó durante los primeros 4

años posteriores al diagnóstico del LES. La relación temporal entre los eventos trombóticos y la actividad renal, mostró que 95% de los casos de trombosis se presentaron durante los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico de NL, independientemente del lecho vascular afectado (arterial ó venoso).

Características del lupus eritematoso generalizado:

La actividad extra renal más frecuentemente observada en nuestra población fue la articular en el 80% (n= 160) de los pacientes, seguida de actividad mucocutánea con 65% (n= 130), hematológica con 60% (n= 120), serositis con 22.5% (n=45), fenómeno de Raynaud con 20.5% (n=41) y 2.5% (n=5) de los pacientes tenía el diagnóstico previo de SAF. Al comparar las manifestaciones extra renales entre los pacientes que presentaron un episodio de trombosis con aquellos que no lo presentaron, únicamente se observó una mayor frecuencia de serositis (39.1% vs 20.3%; p=0.04) en el primer grupo de pacientes. En el resto de manifestaciones extra renales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Características de la nefropatía lúpica:

Del total de pacientes estudiados, el 73% (n=147) contaba con biopsia renal. La distribución global para cada una de las clases de NL diagnosticadas (n= 186; tomando en cuenta las formas puras y mixtas) fue la siguiente: la NL clase IV fue la mas frecuente con 40.8% (n=76) de los casos, seguida de la NL clase V con 36.2% (n=67), NL clase III con 20.9% (n=39) y NL clase II con 2.1% (n=4) de los casos (Figura 1).

El 73.4% (n=108/147) de los pacientes con biopsia renal presentaron lesiones histopatológicas puras y el 26.6% (n=39/147) correspondían a clases mixtas de NL. En este sentido, el 77.6% (n=59/76) de los casos de NL clase IV correspondían a formas puras y 22.4% (n=17/76) a formas asociadas con NL clase V (clase IV + V). El 41.7% (n=28/67) de la NL clase V correspondían a formas puras, el 32.8% (n=22/67) asociadas a NL clase III (clase III + V) y 25.5% (n=17/67) asociadas a NL clase IV (clase IV + V). Finalmente, el 43.5% (n=17/39) de la NL clase III correspondían a formas puras y 56.5% (n=22/39) a formas asociadas a NL clase V (clase III + V) (Figura 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la distribución de las diferentes clases de NL entre los pacientes con y sin complicaciones trombóticas. La NL clase IV fue la clase más frecuente en ambos grupos (40.3% vs 38.9%; p=NS), seguida de la NL clase III +V (27.7%) en el grupo de pacientes con complicaciones trombóticas y por la clase V (19.4%) en los pacientes sin complicaciones trombóticas. El resto de la distribución de las clases de NL entre los grupos de pacientes se muestra en la tabla 2.

Características del tratamiento:

En relación al tratamiento inmunosupresor inicial de la NL en toda la población estudiada, se observó que el fármaco más frecuentemente utilizado fue la prednisona en el 99.5% (n=199) de los pacientes, seguida de azatioprina en el 61.5% (n=123), ciclofosfamida (CFM) en el 52% (n=104), mofetil micofenolato

(MMF) en el 10.5% (n=21) y ciclosporina A (CsA) en el 1.5% (n=3) de los casos. Por otro lado, el 71.5% (n=143) de los pacientes se encontraba con tratamiento a base de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el 23.5% (n=47) a base de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA), el 36.5% (n=73) con diuréticos, el 26% (n=52) con hidroxiclороquina y el 20% (n=40) con tratamiento a base de ácido acetilsalicílico.

Al comparar el tratamiento entre los grupos, únicamente se observó que los pacientes que no presentaron un episodio de trombosis utilizaban más frecuentemente azatioprina (65 vs 34.8 %; $p < 0.001$), IECAS (74.6 vs 47.8%; $p = 0.01$) y ARA (25.4 vs 8.7%; $p = 0.07$ tendencia estadística).

Características de laboratorio:

En el total de la población estudiada, al momento del diagnóstico de la NL, el promedio de la creatinina sérica fue de 1.14 ± 0.8 mg/dl, con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) promedio de 82 ± 37 ml/min/1.7m²SC y una media de albuminuria de 7.2 ± 6.8 gr/día. Al comparar éstos indicadores entre los grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en creatinina sérica (1.15 ± 0.86 vs 1.06 ± 0.66 mg/dl; $p = \text{NS}$), TFGe (82 ± 37 vs 82 ± 36 ml/min; $p = \text{NS}$), albuminuria (incluso los pacientes que desarrollaron trombosis tenían un grado menor de albuminuria 5.5 ± 4.5 vs 7.4 ± 7 g/día; $p = \text{NS}$) y tampoco en los marcadores séricos de actividad lúpica (Tabla 3).

Por otro lado, en el grupo de pacientes que desarrolló un evento de trombosis, al momento del episodio, el promedio de creatinina sérica fue de 1.7 ± 1.6 mg/l, TFGe de 77 ± 44 ml/min/m²SC y albuminuria de 3.3 ± 2.6 gr/día . Dado que el 95% de los episodios de trombosis se presentaron durante los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico de la NL, se comparó el grado albuminuria entre los grupos a los 3 y 6 meses posteriores al diagnóstico de la NL, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes que presentaron y los que no presentaron complicaciones trombóticas (5.2 ± 6.9 vs 3.9 ± 4.1 g/día; $p=0.3$ a los 3 meses y 3.1 ± 2.7 vs 3.1 ± 4.0 g/día; $p=0.9$ a los 6 meses).

Seguimiento y evolución de la nefritis lúpica:

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes fue de 52 ± 42 meses. La proporción de pacientes con remisión parcial y completa en el grupo general fue de 27.5% y 32.5% respectivamente. No se encontraron diferencias en las proporciones de respuesta parcial y completa entre los pacientes con y sin complicaciones trombóticas (RP 26.1 vs 27.7%, $p=0.87$; RC 30.4% vs 32.8% $p=0.82$ respectivamente). Sin embargo, en relación al tiempo de respuesta al tratamiento, los pacientes sin complicaciones trombóticas alcanzaron una remisión parcial de la NL en forma más rápida que los pacientes con complicaciones trombóticas (9 vs 24 meses; $p<0.01$). Este comportamiento no se observó en el tiempo para alcanzar la remisión completa (27 vs 22 meses; $p=0.71$).

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas:

En la tabla 4 se muestran los factores de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos incluidos en el análisis univariado y multivariado. Para este análisis,

únicamente fueron considerados como SAF aquellos pacientes (n=5) que ya contaban con este diagnóstico previamente. Los factores de riesgo que se asociaron con mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas fueron: el diagnóstico previo de SAF (RM=48.8; IC95% 5.4 - 441.7; p=0.001), el antecedente personal de trombosis arterial (RM= 18.4; IC95% 3.1-107.3; p=0.001) y venosa (RM=6.0; IC95% 1.5-23.1; p=0.009), la presencia de serositis (RM=2.5; IC95% 1.01-6.2; p=0.048), la cifra de creatinina sérica (RM=1.4; IC95% 1.03-2.0; p=0.032), el antecedente personal de cáncer (RM=8.3; IC95% 1.1-62.2; p=0.039) y el tiempo en meses para alcanzar la remisión parcial de la NL (RM=1.03; IC95% 1.05-1.07; p=0.023). Por otro lado, el factor que mostró un efecto protector para el desarrollo de complicaciones trombóticas fue el uso de IECAS (RM=0.26; IC95% 0.10-0.63; p=0.003).

En el análisis multivariado, los factores que se mantuvieron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de trombosis arterial o venosa fueron: el diagnóstico previo de SAF, el cual se asoció con 126 veces más de riesgo para presentar un nuevo episodio de trombosis, la presencia de serositis con 5 veces mas riesgo y el antecedente de trombosis arterial con 24 veces más riesgo para presentar un nuevo episodio de trombosis. Por otro lado, un hallazgo interesante fue que la administración de IECAS presentó un efecto protector para el desarrollo de complicaciones trombóticas y se asoció con una reducción de 5.2 veces el riesgo de trombosis en relación con aquellos que no tomaban IECAS (RM=0.19; IC95% 0.03-0.98; p=0.04) (tabla 4).

El SAF fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de trombosis, cuyo diagnóstico estuvo presente en el 6.5% (n=13) de nuestra población. De estos, el 38.4% (5/13) de los casos ya contaba con el diagnóstico previo de SAF y por lo tanto, con el antecedente personal de trombosis (dos casos de trombosis arteriales y 3 casos de trombosis venosas). Todos los pacientes con SAF presentaron algún tipo de complicación trombótica; de las cuales, el 38.4% (n=5/13) correspondió a un episodio de re trombosis (pacientes con SAF previo) y en el restante 61.7% (n=8/13) de los casos, se trató del evento trombótico definitorio de SAF. El 77% de los casos correspondieron a trombosis venosas y el 23% a trombosis en el lecho arterial.

En el grupo de pacientes con trombosis (n=23) no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en las características clínicas (sexo, edad, tabaquismo, abortos, HAS, DM2, antecedente personal de cáncer, actividad extra renal del LES, IMC), de laboratorio (cifra de Hb, leucocitos, plaqueta, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos) y renales (tipo histológico de NL, proteinuria, TFGe, creatinina sérica, frecuencia de remisiones parciales y totales de la NL) entre los pacientes con (n=13) y sin SAF (n=10).

Las mismas variables previamente descritas fueron comparadas entre los pacientes con SAF (n=13) y sin SAF (n=177) en el grupo general; únicamente se observó una mayor proporción de actividad neurológica (20 vs 7%; p=0.02) y una proporción menor en actividad articular (57 vs 81%, p=0.027) en los pacientes con SAF en relación a los pacientes con LEG y NL sin SAF.

Con relación al tratamiento de los 5 pacientes con el diagnóstico de SAF previo, tres se encontraban bajo anticoagulación con cumarínicos y 2 con heparina (ninguno de ellos con antiagregante plaquetario). El resto de pacientes con SAF (n=6) no tenían algún tipo de profilaxis para trombosis.

Factores de riesgo de la población excluyendo a aquellos pacientes con SAF.

Se realizó un subanálisis en el cual se excluyeron a todos los pacientes con el diagnóstico de SAF (diagnóstico previo y actual, n=13). En el análisis multivariado, solo el antecedente personal positivo de trombosis arterial se asoció con riesgo para presentar un nuevo evento trombotico (RM= 19.4 IC95% 1.9-193; p=0.01) y una vez más, el tratamiento con IECAS presentó una tendencia protectora para el desarrollo de trombosis en pacientes con LEG y NL sin SAF (RM=0.2 IC95% 0.04-1.1; p=0.06).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, estudiamos a 200 pacientes con el diagnóstico de LES, todos ellos con NL con un seguimiento promedio de 4.3 ± 3.5 años. La tasa de incidencia global para eventos tromboticos fue de 29.1 por 1000 pacientes-año, de 19.8 por 1000 pacientes-año para trombosis en el territorio venoso y de 9.3 por 1000 pacientes-año para trombosis en el lecho arterial. Ésta tasa de incidencia elevada coincide con lo informado por Romero y cols. quienes reportaron una tasa

de incidencia de eventos trombóticos en pacientes con LES de 36.3 por 1000 pacientes-año y se encuentra dentro del rango de incidencia observado en otras series, el cual oscila entre 16 y 51.9 episodios por 1000 pacientes-año, resaltando que éstos estudios incluyen pacientes con o sin afección renal^{5-7,10}.

La incidencia acumulada global de eventos trombóticos fue del 11.5% en nuestra población, del 8% para trombosis venosas y del 4% para las arteriales. Esto concuerda con lo reportado en la literatura y sobre todo con los resultados de Mok CC y cols. quienes estudiaron los factores de riesgo para tromboembolismo en un grupo multiétnico (chinos, afroamericanos y caucásicos) de pacientes lúpicos incidentes, reportando una incidencia global del 13.2%, de 5.1 (chinos) a 8.1% (afroamericanos) para trombosis arterial y de 3.7 (chinos) a 10.3% (caucásicos) para la venosa¹⁰. En el mismo estudio, los autores refieren que hasta el 65% de las trombosis arteriales correspondieron a EVC/ataque isquémico transitorio y el 80% de las venosas a TVP/TEP. Si bien los sitios de afección son similares, en nuestra población el 88.2% de las trombosis venosas correspondieron a TVP/TEP y el 87.5% de las arteriales a EVC.

El 83.6% (n=19) de los eventos trombóticos se presentaron durante los primeros 5 años posteriores al diagnóstico del LES y el 95% de éstos se presentaron durante los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico de la NL. Estos hallazgos corroboran que la mayor incidencia de eventos trombóticos en pacientes con LES (hasta del 80% referida en otras series) se presenta en la etapa inicial de la

enfermedad¹¹. Sin embargo, la relación temporal entre complicaciones trombóticas y el inicio de la NL no ha sido evaluada en estudios previos.

En el presente trabajo, se estudiaron una serie de factores de riesgo clásicos para el desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con LES como tabaquismo, diabetes mellitus, edad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad renal crónica (ERC) y obesidad^{4,7,12,13}. Ninguno de estos factores de riesgo tradicionales se asoció con mayor riesgo de trombosis en nuestra población, lo que podría sugerir la presencia de otros factores de riesgo relacionados con el LES o la actividad renal, que pudieran tener mayor peso para el desarrollo de complicaciones trombóticas en estos pacientes.

Por otro lado, también se estudiaron características clínicas y laboratoriales específicas del LES como factores de riesgo para complicaciones trombóticas. La presencia de serositis fue mas frecuente en el grupo de pacientes con trombosis (39.1% vs 20.3%; $p=0.04$) lo cual ha sido reportado por otros autores en pacientes con LES de ascendencia china¹⁰ y en el análisis multivariado se asoció con 5 veces más riesgo (OR= 5 IC95% 0.95-26.9; $p=0.05$) para desarrollar complicaciones trombóticas. El fundamento teórico de la asociación entre serositis y complicaciones trombóticas observada en otros estudios no ha sido dilucidada y probablemente está en relación con el uso más frecuente de AINES y/o con la utilización de dosis mayores de esteroides en el transcurso de la enfermedad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la frecuencia de actividad articular, cutánea, hematológica, neurológica, fenómeno de Raynaud y grado de actividad de la enfermedad (SLEDAI) entre los grupos con y

sin complicaciones trombóticas en nuestra población, como ha sido informado en otras series^{5,14}.

En relación a las características renales como factores de riesgo para complicaciones trombóticas estudiadas en nuestra población, podemos comentar que no se documentó que alguna clase específica de NL confiriera un mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas, lo cual contrasta con lo referido por Mercadal y Pasquali, quienes han reportado que la NL clase V es la que confiere el mayor riesgo de trombosis, con una incidencia de complicaciones trombóticas reportadas del 23 a 28% para este tipo histológico^{15,16}. El análisis del riesgo trombótico conferido por cada una de las clases de NL constituye una de las fortalezas del estudio; ya que si bien existen estudios previos en relación al riesgo de complicaciones trombóticas en pacientes con LES y NL, el riesgo ha sido analizado como NL en forma general y no en forma específica con cada una de las clases de NL^{17,18}. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cifra de creatinina sérica, TFGe, albúmina sérica, grado de proteinuria, frecuencia de pacientes con ERC, frecuencia de remisiones parciales y totales entre los pacientes con y sin complicaciones trombóticas. Sin embargo, aquellos pacientes que no desarrollaron complicaciones trombóticas tuvieron una menor duración de la actividad renal y alcanzaron una remisión parcial en menor tiempo que los pacientes con trombosis (9.8 ± 10 vs 24 ± 36 meses; $p= 0.001$). Estos hallazgos coinciden con lo reportado por otros autores, quienes postulan que el riesgo de trombosis en pacientes con LES con actividad renal, está mas bien relacionado con la duración de la enfermedad renal (mayor en los pacientes

con trombosis en nuestro estudio) que con la magnitud de proteinuria, la cual no ha sido asociada con mayor riesgo de trombosis en estudios previos^{16,19}. El mecanismo fisiopatológico postulado sugiere que el mayor tiempo de enfermedad renal incrementa el tiempo de exposición a factores inflamatorios los cuales estimulan mecanismos protrombóticos.

En nuestra población se confirmó el riesgo importante de retrombosis conferido por el SAF. En el análisis multivariado, el SAF se mantuvo como el principal factor de riesgo independiente con 126 veces más riesgo para desarrollar un nuevo episodio de trombosis en relación a pacientes con LES y NL sin SAF. Todos los pacientes con el diagnóstico de SAF previo y bajo tratamiento con anticoagulación presentaron un evento de retrombosis, lo cual contrasta con lo reportado por Tarr y cols quienes observaron un 8.3% de retrombosis en pacientes con SAF y bajo anticoagulación^{20,21}. Por otro lado, se encuentra perfectamente documentado que los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) persistentemente elevados, positividad para el AL y anticuerpos antiB2GPI aumentan el riesgo de trombosis en pacientes con LES²²⁻²⁷. El análisis de la positividad para los diferentes tipos de anticuerpos (aCL, AL, aB2GPI) como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas en nuestro trabajo, no fue realizado debido a la imposibilidad para recabar estas determinaciones en todos los pacientes. Esto constituye una deficiencia metodológica para valorar su papel como factor de riesgo en nuestra población; sin embargo, consideramos que esto no invalida nuestros resultados y conclusiones. Finalmente, el antecedente personal de trombosis arterial se asoció con 24 veces más riesgo para un episodio de retrombosis.

Un hallazgo interesante en relación al tratamiento, fue el efecto protector para el desarrollo de complicaciones trombóticas de los IECAS. La utilización de estos fármacos se relacionó en el análisis multivariado con una disminución de 526% en el riesgo de presentar complicaciones trombóticas (RM=0.19; IC95% 0.03-0.98; p=0.04) en relación con los pacientes con LES y NL que no utilizaban estos fármacos. Se conoce que la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona induce alteraciones en la función del endotelio, plaquetas, cascada de la coagulación y fibrinólisis, los cuales pueden ser bloqueados con la administración de IECAS²⁸. Se ha demostrado que los IECAS tienen un efecto benéfico en estados protrombóticos, independiente de su efecto sobre la presión arterial²⁹, que disminuyen los niveles de marcadores de activación plaquetaria (p-selectina y glicoproteína-V soluble) y del activador tisular del plasminógeno³⁰ y reducen el riesgo de presentar nefritis lúpica y el grado de actividad de la enfermedad³¹. El fundamento teórico del efecto protector del uso de IECAS en nuestra población podría estar en relación con una combinación de efectos; por un lado, con una disminución en la gravedad de la actividad renal y por el otro, con una mejoría en la función endotelial y en las alteraciones hemorreológicas observadas en éstos pacientes.

CONCLUSIONES

Las complicaciones trombóticas en nuestra población de pacientes con LEG y NL fueron frecuentes, con una tasa de incidencia de 27.8 episodios por 1000 paciente-año, similar a las referidas en otras series. El lecho vascular más afectado fue el venoso. Los factores de riesgo relacionados con un incremento en el riesgo de trombosis fueron el antecedente personal de trombosis arterial, la presencia de serositis y el diagnóstico previo de SAF. Interesantemente, el uso de IECAS se asoció con una reducción en el riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para mayor o menor riesgo de trombosis con factores renales como: proteinuria, tipo histológico de NL, TFGe, así como en el uso de inmunosupresores, grado de actividad del LES (SLEDAI) y manifestaciones extra renales del LES.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1.- Características generales de los pacientes.

Variables	n=200 (%)
Edad al Dx LES (años/X±DE)	26±8
Edad al Dx NL (años/X±DE)	28
Género (Femenino)	177 (88.5)
AHF de trombosis arterial	38 (19)
AHF trombosis venosa	2 (1)
Antecedente personal de trombosis arterial	6 (3)
Antecedente personal de trombosis venosa	10 (5)
Abortos del 1er trimestre	1 (0.5)
Abortos Tardíos	8 (4)
Uso de anticonceptivos	26 (13)
Tabaquismo	43 (21.5)
Diabetes mellitus 2	10 (5)
Cáncer	4 (2)
HAS	74 (37.5)

Dx=Diagnóstico; **NL** =Nefropatía lúpica **LES** =Lupus eritematoso sistémico; **AHF** =Antecedente heredofamiliar; **HAS** =Hipertensión arterial sistémica.

Tabla 2.-Comparación de la distribución de las clases de NL entre los grupos de pacientes.

Clase de NL	General n=147 (%)	Sin trombosis n= 129 (%)	Con trombosis n=18 (%)	p
Clase II	4 (2.7)	4 (3.1)	0 (0)	NS
Clase III	17 (11.5)	16 (12.4)	1 (5.6)	NS
Clase IV	59 (40.1)	52 (40.3)	7 (38.9)	NS
Clase V	28 (19.1)	25 (19.4)	3 (16.7)	NS
Clase III + V	22 (14.9)	17 (13.2)	5 (27.7)	NS
Clase IV + V	17 (11.7)	15 (11.6)	2 (11.1)	NS

Tabla 3.-Tabla comparativa de las características de laboratorio al momento del diagnóstico de la nefropatía lúpica entre los pacientes con y sin complicaciones trombóticas.

Variables	General n =200		Sin trombosis n=177		Con trombosis n= 23		p
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE	
TAM mmHg	97	13	97	14	97	10	NS
IMC kg/m ²	24.8	4.5	25	4.5	23.8	4.5	NS
Hemoglobina g/dL	11.8	2.3	11.8	2.3	11.7	2.5	NS
Leucocitos/mcL	6.839	3.3	6.771	3.325	7.386	3.382	NS
Linfocitos/mcL	1183	879.6	1202	909	1031	582	NS
Plaquetas/mcL	254	116	257	116	229	112	NS
Glucosa mg/dL	97	43.5	97	46	96	24	NS
BUN mg/dL	23	16.5	23	16	25	19	NS
Creatinina mg/dL	1.14	0.8	1.15	0.86	1.06	0.66	NS
Albúmina g/dL	2.33	0.8	2.31	0.8	2.46	0.8	NS
Triglicéridos mg/dL	259	127.9	261	126	245	145	NS
Colesterol total mg/dL	270	94	263	98	238	60	NS
C-HDL mg/dL	51	28.2	50	29	54	26	NS
C-LDL mg/dL	137	55.1	141	57	122	46	NS
Albuminuria g/día	7.2	6.8	7.4	7	5.5	4.5	NS
TFGe ml/min	82	37.2	82	37	82	36	NS
ANA	1595	1901	1581	1867	1689	2177	NS
AntiDNA	457	1004	468	1027	373	833	NS
C3	58	29.6	59	31	51	21	NS
C4	9.3	6.4	9.5	6.6	7.6	4.8	NS
VSG mm/hr	43	27	43	27	42	27	NS

TAM= Presión arterial media; **IMC=**Índice de masa corporal; **TFGe=**Tasa de filtración estimada mediante ecuación MDRD; **ANA=**Anticuerpos antinucleares; **AntiDNA=**Anticuerpos antiDNA; **VSG=**Velocidad de sedimentación globular.

Tabla 4. Factores de riesgo para trombosis en pacientes con LES y NL incluidos en el análisis univariado y multivariado.

Variable	p	RM	IC95%
Análisis univariado			
Antecedente personal de trombosis arterial	0.001	18.4	3.1-107.3
Antecedente personal de trombosis venosa	0.009	6	1.5-23.1
Serositis	0.048	2.5	1.01-6.2
Historia de cáncer	0.039	8.3	1.1-62.2
Uso de AZA al diagnóstico de NL	0.114	0.49	0.20-1.1
Uso de IECAS en el momento de la trombosis	0.003	0.26	0.10-0.63
Creatinina sérica al momento de la trombosis	0.032	1.44	1.03-2.0
Albuminuria >7g/día al momento de la trombosis	0.254	0.56	0.02-1.5
Tiempo para alcanzar remisión parcial (meses)	0.023	1.03	1.05-1.07
Síndrome antifosfolípido previo	<0.001	48.8	5.4-441.7
Análisis multivariado			
Síndrome antifosfolípido previo	0.001	126	11.3-1419
Serositis	0.056	5.0	0.95-26.9
Antecedente personal de trombosis arterial	0.015	24	1.8-314
Uso de IECAS en el momento de la trombosis	0.048	0.19	0.03-0.98

RM= Razón de momios; **AZA=** Azatioprina; **IECAS=** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

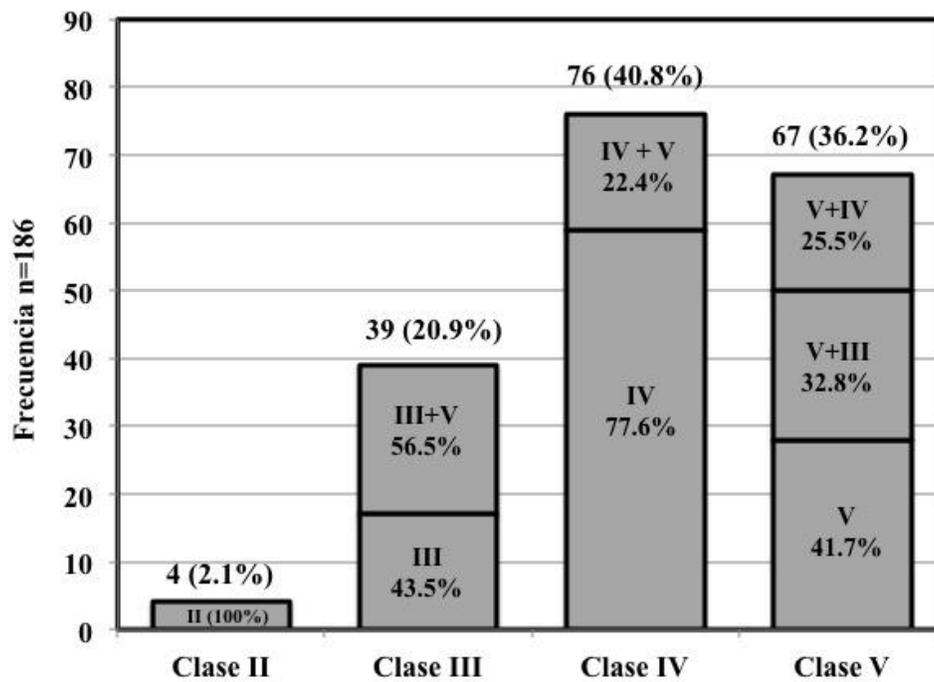


Figura 1.-Distribución global de las diferentes clases de nefropatía lúpica en los pacientes con biopsia renal. *La n total de las clases de NL incluyendo formas puras y mixtas es de 186, en 147 biopsias renales.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(5):345-351
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine Baltimore* 2003;83:299-308.
3. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Petterson S, Möller S, Guo-Zhong F, Elvin K, Simard JF, Hansson L-O, Lundberg IE, Larsson A, Svenungsson E: Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009, 11: 186.
4. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, Vilá LM, Wu R, Shoenfeld Y, Roseman JM, Reveille JD, for the LUMINA Study Group: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004 , 50:3947-3957.
5. Romero-Díaz J, García-Sosa I, Sánchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol* 2009;36(2):1-8.
6. Kaiser R, Cleveland AM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis* Feb 2009; 68: 238-241
7. Calvo-Alen J, Toloza SMA, Fernandez M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum* 2005;52:2060-2068

8. Tan EM, Cohen As, Fries JF et al. The 1982 American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 4:295-306, 2006.
10. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2774-2782.
11. Chang ER, Pineau CA, Bernatsky S, et al. Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:1780-1784
12. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, 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.
13. Petri M, Perez-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.
14. Choojitarom K, Veraseritniyom O, Totemchokchayakarn K, et al. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2008;27(3):345-351
15. Mercadal L, du Montcel ST, Nochy D et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1771–1778.
16. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A et al. Lupus membranous nephropathy: longterm outcome. *Clin Nephrol* 1993; 39: 175–182.
17. Mok CC, Tong KH, To CH, et al., Risk and predictors of arterial thrombosis in lupus and non-lupus primary glomerulonephritis, A comparative study. *Medicine* 2007; 86(4): 203-209

18. Sisó A, Ramos-Casald M, Bové A, et al. Previous antimalarian therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008;17:281-288
19. Sun HO, Hu WX, Xie HL, et al. Long-term outcome of Chinese patients with membranous lupus nephropathy *Lupus* 2008; 17: 56-61
20. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Apr;32(2):131-7.
21. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus.* 2007;16(1):39-45
22. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with SLE with and without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009 15;61(1):29-36.
- 23.** Danowski A, Leitao de Azevedo MN, et al., Determinants of Risk for Venous and Arterial Thrombosis in Primary Antiphospholipid Syndrome and in Antiphospholipid Syndrome with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* June 2009 36(6):1195-1199.
24. Vayá A, Santaolalia M, Micó L, et al., Thrombotic events in systemic lupus erythematosus. Its association with acquired and inherited thrombophilic defects. *Clin Hemor Microcirc* 2008, 40:79-97
25. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003;101:1827-32.
26. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, et al. Beta2 glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2004;104:3598-602.

27. de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, et al. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*. 2005;105:1540-5.
28. Remková A, Remko M. The role of renin - angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. *Physiol Res*. 2009, 27.
29. Remková A, Kratochvílová H, Durina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2008;22(5):338-45.
30. Erkan D, Lockshin MD. New treatments for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006; 32:129-48.
31. Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1093-6.