UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

"ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR TIPO 1 DE ANGIOTENSINA II EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA"

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:
DR. YESSER JOEL LÓPEZ HERNÁNDEZ

TUTORES PRINCIPALES
DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET

Ciudad de México, Noviembre 2017

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

INSITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

TUTORES DE TESIS

DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

INSITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

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

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

*Tesis YJ López

AGRADECIMIENTOS

A Dios primeramente que nos da la vida y nos lleva a nuevos caminos y desafíos

Agradezco a mis padres Joel López Cruz e Irene Hernández que han sido mi fortaleza para continuar.

A todos mis maestros en el Instituto que han contribuido a mi formación profesional

Í N D I C E:

1.- INTRODUCCIÓN…….…….5

2.- JUSTIFICACIÓN…….…… 24

3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO…….……26

4.- HIPÓTESIS…….……..27

5.- PACIENTES Y MÉTODOS……...……...……28

A. Selección de pacientes…….28

B.- Definición de variables….……..……..……..30

C.- Procedimiento….....31

D.- Riesgos del estudio…...……..……35

E.- Análisis estadístico….…….36

6.- RESULTADOS ……37

7.- DISCUSIÓN...……...……53

8.- CONCLUSIONES……57

9.- BIBLIOGRAFÍA……..58

10.-ANEXOS……..66

1. INTRODUCCIÓN

Lupus eritematoso generalizado y aterosclerosis

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria autoinmune de afección multiorgánica, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que genera diferentes fenotipos de expresión clínica y complicaciones.

Los alelos de riesgo, HLA-DR y DQ, representan el 5%-15% de la contribución global a la enfermedad, por lo que se considera existe una intrincada relación entre factores medioambientales y genéticos que determinan la heterogeneidad de presentación y patrón de comportamiento clínico en el tiempo, no solo entre diferentes individuos, sino en el mismo individuo a lo largo de su vida.

“Clusters” o grupos de anticuerpos se han visto relacionados a una expresión clínica, como por ejemplo: anticuerpos anti-Smith y anticuerpos anti-RNP cuya positividad se ha asociado más a nefritis lúpica y menos a actividad hematológica. Entre tanto, la positividad de anticuerpos anti-DNA/anticoagulante lúpico/anticuerpos anti-cardiolipinas se ha asociado más con trombosis y con menores manifestaciones cutáneas, así como una menor frecuencia en afroamericanos. Sin embargo, la positividad de las serologías no es mutuamente exclusiva y no predice una recaída en corto plazo (1).

Según la OMS en el año 2015 la enfermedad cardiovascular, (cardiopatía isquémica y evento cerebrovascular) fue la principal causa de muerte en el mundo correspondiendo a 31% de todas las defunciones. La aterosclerosis, su manifestación característica, se desarrolla prematuramente en pacientes con enfermedades inflamatorias, siendo una de ellas el lupus eritematoso generalizado.

Los pacientes con LEG tienen un riesgo seis veces mayor de desarrollar lesiones ateroscleróticas en comparación con la población general (2) y el riesgo de presentar infarto de miocardio es 10 veces mayor que en la población general, en particular en las mujeres entre 25-44 años de edad en el Framingham Offspring Study (3).

En la cohorte del estudio Eurolupus, la mortalidad por causas vasculares en pacientes con LEG, definida como trombosis, fue de 26.5%, en igual proporción que las debidas a actividad de la enfermedad (4).

En una corte estadounidense de 70 pacientes con diagnóstico incidente tardío de LEG (edad promedio de 52 años), se demostró que aún con tasas basales similares de hipertensión, dislipidemia y diabetes, los pacientes con LEG presentaron más eventos cardiovasculares (CV) en los 2 años anteriores al diagnóstico (OR 3.8). Las tasas de mortalidad estimadas a 10 años fueron del 26% en sujetos con LEG, frente al 19% en el grupo de comparación (hazard ratio (HR) 2.1, $p < 0.01$). Tras ajustar para eventos CV previos, los pacientes con LEG aún demostraron un incremento del riesgo de evento cardiovascular o muerte (HR 1.9, $p = 0.01$) (5).

Por otra parte, en una cohorte europea de 4737 pacientes (de 1964 a 1995), se observó un descenso en el riesgo de mortalidad estandarizado (RME) en el grupo etáreo de 20-39 años de 33.59 a 14.2 después de 1984, a expensas de reducción de las etiologías asociadas a actividad de la enfermedad, sin embargo, el riesgo de muerte cardiovascular se mantuvo sin cambios (6).

En el estudio del grupo de Maryland con 9485 personas-años de seguimiento, quedó en evidencia la carga asociada a los factores de riesgo tradicionales (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, etc) en la fisiopatología de eventos cardiovasculares de los pacientes con LEG, representando mayor riesgo de evento CV el descontrol histórico de la presión arterial y de lípidos que el descontrol reciente de estos. No obstante la actividad previa, la actividad actual de la enfermedad y la dosis actual de corticoides

(>20mg/día), no así la pasada o la dosis acumulada, generaron mayor riesgo en análisis multivariado. Este último tal vez por su impacto en los factores de riesgo tradicionales como la presión arterial y la hiperglicemia (7).

Entre los mecanismos que promueven el desarrollo de aterosclerosis en LEG se encuentra la inflamación sistémica, la cual ejerce efecto proaterogénico por inducción de dislipidemia, resistencia a insulina, hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y estrés oxidativo. Además de activación y depósito no lineal del fragmento del complemento C3 en la capa adventicia de arteriolas, vénulas y adipocitos (2). Esto último podría explicar las anormalidades en perfusión miocárdica encontrada hasta el 35% de mujeres en estudio de SPECT DIMPI sin historia de enfermedad coronaria (8).

También los inefectivos mecanismos de reparación de daño endotelial, con agotamiento de las células progenitoras endoteliales (EPCs) y de las células angiogénicas circulantes mielomonocíticas, asociado a la liberación de interferón alfa por las células dendríticas favorecen la persistencia del daño endotelial.

La presencia de anticuerpos IgG Anti-LDLoxidada, anticuerpos Anti-APO A-I y el papel de las HDL proinflamatorias han sido asociados con incremento del riesgo de aterosclerosis y en pacientes con alta actividad de LEG (9).

Cuantificación del daño por aterosclerosis

En general, existen dos técnicas ampliamente aceptadas para la valoración del daño por aterosclerosis: la tomografía de arterias coronarias y el ultrasonido de arterias carótidas (10).

Desde la publicación de *Pignoli et al.* en 1986 describiendo la medición del Grosor Íntima-media (GIM) de carótida con ultrasonido en modo B, ésta se ha vuelto el método más utilizado para cuantificar la enfermedad aterosclerótica subclínica.

En adultos sanos de mediana edad, la distancia desde el lumen-Íntima y la interfaz media-adventicia de la arteria carótida común (ACC) mide 0,6-0,7 mm. En el bulbo carotídeo (BC) el GIM es generalmente más alto, mientras que los valores para la arteria carótida interna (ACI) se parecen a los de la ACC en individuos sanos. El grosor varía con la edad, el género y el origen étnico. Por ejemplo, incrementa con la edad y generalmente es mayor en los hombres que en las mujeres.

La tasa de progresión anual del GIM carotídeo (GIMC) es en promedio 0,005-0,01 mm / año. En un análisis agrupado de ensayos de reducción de lípidos la estimación de la tasa de progresión del GIMC fue 0,0147 mm / año (IC del 95%: 0,0122-0,0173) para la medida en ACC y 0,0176 mm / año (IC del 95%: 0,0149-0,0203) para la medición combinada máxima del GIM en ACC, bulbo y ACI (11,12).

En las Tablas 1 y 2 se resumen los datos de los principales estudios prospectivos, en la población general asintomática de mediana a mayor edad, en quienes se midió la GIM al inicio del estudio y tuvieron seguimiento de eventos clínicos.

Cuando se midió el GIM solamente en la ACC (Tabla 1), el riesgo anual absoluto de eventos por persona tiempo asociada con GIM mayor al corte arbitrario, osciló entre 0.7% y 2.2% para enfermedad coronaria (infarto de miocardio), de 0.4% a 1.8% para el accidente cerebrovascular y del 1.8% al 3.2% para la enfermedad cardiovascular total. El riesgo relativo ajustado para edad y sexo sugiere que la medición del GIM en la ACC puede ser mejor predictor para el accidente cerebrovascular que para la cardiopatía coronaria (13).

Se ha observado una asociación más fuerte entre GIM de ACI y la incidencia infarto de miocardio y del GIM de la ACC en el caso de riesgo de evento cerebro vascular (12).

Cuando se utilizó el promedio de mediciones de GIM (tomadas en ACC, BC y ACI) el riesgo anual absoluto de enfermedad coronaria (miocardio infarto) asociado con aumento de la CIMT por encima de 1 mm fue de 1,3% y 1,4% en hombres y mujeres, respectivamente. El riesgo relativo de GIM alto Vs. bajo, medido en sitios

múltiples y ajustado por edad y raza, fue de 1.8 y 5.1 para enfermedad coronaria (infarto de miocardio), 2.0 y 3.3 para evento cerebrovascular en hombres y mujeres respectivamente (Tabla 2); sugiriendo que el GIM predijo mejor el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular en mujeres que en hombres (13).

Tabla 1: Asociación entre el grosor íntima media y el riesgo de infarto al miocardio (IM), evento vascular cerebral (EVC) y eventos cardiovasculares (ECV) en estudios prospectivos en la población general.

Estudio	Seguimiento (evento)	Sexo / Edad	Medición ACC	Riesgo absoluto/año (punto de corte)	Riesgo relativo
KHID	1.0 (IM)	M / 42-60	Máxima	2.2 (>1mm)	2.2 (0.7-6.7), >1 Vs. <1mm
ROT	2.7 (IM)	M-F / >55	Media	0.7 (>0.91mm y 80º pt)	1.4 (1.2-1.8) por 0.16mm
CHS	6.2 (IM)	M-F / >65	Máxima	1.6 (>1.18mm y 5º cuartil)	3.2 (2.0-5.1), 5o Vs 1er quintil
MDCS	7.0 (IM)	M-F / 46-68	Media	NA	2.1 (1.2-3.4), 3er Vs 1er tertil
CAPS	4.2 (IM)	M-F / 19-90	Media	2.1 (>0.79mm y 4º cuartil)	2.2 (1.9-4.0), 4o Vs 1er cuartil
ROT	2.7 (EVC)	M-F / >55	Media	0.8 (>0.91mm y 80º pt)	1.4 (1.3-1.8), por 0.16mm
CHS	6.2 (EVC)	M-F / >65	Máxima	1.8 (>1.18mm y 5º cuartil)	2.8 (1.8-4.2), 5o Vs 1er quintil
CAPS	4.2 (EVC)	M-F / 19-90	Media	1.1 (>0.79mm y 4º cuartil)	2.3 (0.9-6.3), 4o Vs 1er cuartil
MDCS	7.0 (EVC)	M-F / 46-68	Media	0.4 (>0.81mm)	3.0 (1.6-5.7, 3o Vs 1er tertil)
Kitamura	4.5 (EVC)	M / 60-74	Máxima	1.3 (>1.07mm y 4º cuartil)	3.5 (1.3-9.5), 4o Vs. 1er cuartil
MESA	5.3 (ECV)	M-F / 45-84	Máxima	1.8 (>0.97mm y 4º cuartil)	2.3 (1.4-3.8), 4o vs 1er cuartil
CAPS	4.2 (ECV)	M-F /19-90	Media	3.2 (>0.79 y 4º cuartil)	2.3 (1.4-3.8), 4o vs 1er cuartil

Modificado de Simon, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* February 2010.

En el Estudio de Salud Cardiovascular (SHC), un estudio de 4476 sujetos sin enfermedad cardiovascular clínica seguidos durante una mediana de 6.2 años, utilizando una medida combinada del GIM en ACC y ACI. Se dividió a su población en quintiles basados en el GIM. Las tasas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a 7 años fueron más del 25% para los participantes en el quinto quintil, en comparación con menos del 5% para los del primer quintil (14).

En 2007, Lorenz et. al (16) publicaron un metaanálisis de 8 estudios basados en la población general, con un total de 37,197 sujetos bajo seguimiento por una media de 5.5 años. El metaanálisis mostró que para una diferencia absoluta de 0.1 mm

en el GIM, el riesgo futuro de IM aumenta en un 10-15%, y el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta en un 13-18% (15).

Tabla 2. Asociación entre el grosor íntima-media medido en múltiples sitios y el riesgo de infarto al miocardio (IM), evento vascular cerebral (EVC) y eventos cardiovasculares (ECV) en estudios prospectivos en la población general.

Estudio	Seguimiento (evento)	Sexo / Edad	Medición en carótida	Riesgo absoluto	RR (95% IC)
ARIC	5.2 (IM)	M / 45-64	media	1.3 (>1mm)	1.8 (1.3-2.7)
ARIC	5.2 (IM)	F / 45-64	media	1.4 (>1mm)	5.1 (3.1-8.4)
ARIC	7.2 (EVC)	M / 45-64	media	0.5 (>1mm)	2.0 (1.2-3.1)
ARIC	7.2 (EVC)	F / 45-64	media	0.5 (>1mm)	3.3 (1.9-6.8)
LILAC	3.1 (muerte CV)	M-F />75	media	NA	2.9 (1.0-6.8)

Modificado de Simon, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* February 2010.

Por lo tanto, el GIM predice enfermedad cardíaca coronaria y eventos cerebrovasculares independientemente de la edad, sexo, raza y factores de riesgo convencionales.

Además del grosor íntima-media, la medición de placas carotídeas ha sido recomendado para estudios epidemiológicas de enfermedad cardiovascular, e incluso se ha referido como más representativa de la aterosclerosis y mejor predictor de eventos cardiovasculares en algunos estudios (16, 17, 18, 19).

Los trabajos epidemiológicos más importantes que utilizaron esta metodología fueron el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), el *Cardiovascular Health Study* (CHS) y el *Rotterdam Study*.

Entre los ensayos clínico-terapéuticos que utilizaron el GIM combinado podemos mencionar el *Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group* (ACAPS), el *Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries* (PLAC-II) y el *Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression* (ASAP).

A favor de la utilización del GIM combinado, varios estudios han demostrado que el GIM de la arteria carótida común tiene una asociación más débil que el GIM combinado con los factores de riesgo cardiovascular y con la enfermedad arterial

coronaria, como así también con los eventos cardiovasculares, según se observa en los estudios CHS, Rotterdam y Muscatine. Además, estudios clínico-terapéuticos como el ACAPS, ASAP y BCAPS, entre otros, que no hubieran mostrado progresión de la enfermedad ateroesclerótica con la sola medición del GIM de la arteria carótida común, que sí lo hicieron al utilizar el GIM de la bifurcación o el GIM combinado (12, 15).

Por tanto, estos marcadores subrogados de aterosclerosis subclínica, proveen información pronóstica importante adicionalmente a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Estudios subrogados de aterosclerosis subclínica en lupus eritematoso generalizado con nefropatía lúpica

El grosor íntima media (*carotid íntima-media thickness* - CIMT - en inglés), valorado mediante modo B o modo M de ultrasonido Doppler a nivel de la arteria carótida, ha sido utilizado para la evaluación y seguimiento de la aterosclerosis subclínica, incluso en pacientes con LEG (20, 21, 22).

También se ha demostrado la mayor prevalencia de placas en carótidas en población menor a 55 años con respecto a controles (21% vs 3%); incluso en ACI (11% vs 4%), donde los factores relacionados a LEG (tales como evento arterial previo, anticardiolipinas/anticoagulante lúpico positivos, uso actual o previo de azatioprina) se asociaron mejor que los factores de riesgo tradicionales (edad y tabaquismo) con aterosclerosis, Figura 1 (20).

En años recientes se han desarrollado múltiples estudios, en particular de casos y controles, para la comparación de la tasa de aterosclerosis subclínica entre pacientes con LEG y controles sanos. En un metaanálisis reciente (23), incluyendo 80 estudios (71 de ellos con datos de grosor íntima-media y 44 con datos sobre placas carotídeas), con una población de 6085 pacientes con LEG y 4794 controles en total, se encontraron mayores índices de grosor íntima-media (*WMD*: 0.07 mm; 95 %CI: 0.06, 0.09; $P < 0.001$) y mayor prevalencia de placas carotídeas

en pacientes con LEG respecto a los controles (*OR*: 2.45; 95 %CI: 2.02, 2.97; $P < 0.001$), aunque con heterogeneidad significativa entre estudios.

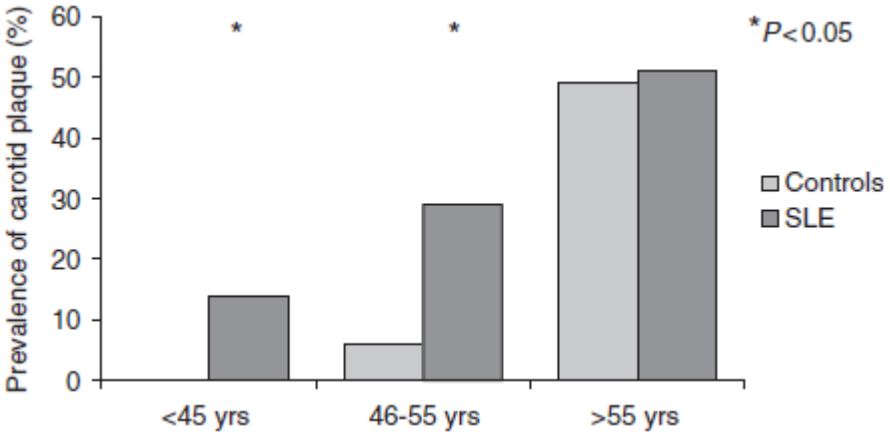

Figura 1: Prevalencia de placas carotídeas en mujeres con LEG comparadas con controles sanos por grupos de edad. Tomado de Ahmad Y. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 983-8.

El análisis de meta-regresión demostró que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (edad, HDL y triglicéridos) y los relacionados al LEG (duración de enfermedad, ERC, score de SLEDAI y uso de esteroides) tuvieron significativa influencia en el GIM. El uso de esteroides y niveles de triglicéridos influenciaron significativamente la asociación entre LEG y la prevalencia de placas carotídeas.

En el análisis del subgrupo de pacientes con nefritis lúpica, no se encontró diferencia significativa en el grosor íntima media en comparación con pacientes con LEG sin afectación renal (23).

Es bien reconocido que los pacientes con LEG, en particular aquellos con nefritis lúpica (NL), tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales, como dislipidemia, hipertensión, enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal terminal (ERCT).

La causa de mayor incidencia de lesiones ateroscleróticas en pacientes con actividad renal es desconocida. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una citoquina angiogénica estrictamente regulada en el riñón que puede alterar la hemostasia vascular y promover la angiogénesis a través de la

proliferación celular relacionada con la reparación capilar en glomérulos dañados. Su nivel plasmático se han asociado con la actividad de la enfermedad, con nefritis lúpica y con un mayor grosor de la íntima media de la carótida por lo que este podría ser un nuevo marcador de riesgo cardiovascular en la aterosclerosis coronaria prematura (24).

Lesiones vasculares en biopsia renal de pacientes con nefropatía lúpica

La biopsia renal constituye el estudio clave para el diagnóstico de la afectación renal en pacientes con LEG, siendo indispensable la valoración de los compartimentos glomerular, intersticial y vascular en la misma. De acuerdo con los hallazgos, el patólogo renal establece el tipo de nefritis lúpica, así como el índice de actividad (IA) y el índice de cronicidad (IC) basado en la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) establecida en 2003 (25).

Las lesiones vasculares en arterias extraglomerulares y arteriolas excepto microtrombos de fibrina glomerular fueron descritas clásicamente por *Appel y cols*. 1994. En esta publicación se definieron 5 tipos de lesiones: 1-Depósitos Vasculares de Complejos inmunes (DCIs), 2-Arteriosclerosis, 3-Vasculopatía necrotizante no inflamatoria, 4-Microangiopatía trombótica (MAT), 5-Verdadera Vasculitis renal (26).

Wu et. al 2015, describieron una alta frecuencia de lesiones vasculares (hasta el 82%) en pacientes con nefritis lúpica, alcanzando cifras del 88% en clase III / clase

IV. Cerca del 40% de los pacientes manifestó más de una lesión vascular. La lesión vascular más frecuente fueron los DCIs, seguida de la Arteriosclerosis en el 24% y MAT en el 20% (27). Si bien la MAT ha sido descrita con la lesión vinculada con peores resultados renales (28), los DCIs se han abordado como lesiones que no requieren tratamiento agresivo (29). En el estudio de *Wu et. al*, los DCIs se relacionaron con mayor actividad de nefritis lúpica y el pronóstico renal de estos pacientes fue peor que el de aquellos quienes tenían otro tipo de lesiones vasculares (con excepción de MAT).

En estudios realizados en población mexicana (*Mejía-Vilet et al*), la lesión predominante fue la arteriosclerosis en el 44% de los pacientes. Sin embargo se evidenció que aquellos pacientes sin lesiones vasculares tienen 2 veces mayor probabilidad de responder al manejo inmunosupresor comparado con aquellos con lesiones vasculares. La arteriolosclerosis fue un factor de mal pronóstico para la progresión a enfermedad renal crónica terminal en el análisis univariado (30, 31).

Se desconoce si existe alguna asociación entre los hallazgos de arteriolosclerosis en la biopsia renal de pacientes con LEG (vasos de pequeño y mediano calibre) con los hallazgos de aterosclerosis (vasos de gran calibre).

Monitoreo ambulatorio de Presión arterial (MAPA) en la evaluación de riesgo cardiovascular

Es conocido que el comportamiento de la presión sanguínea muestra una variación circadiana día-noche; también influenciada por el ciclo actividad-descanso, cambios en el comportamiento (tales como rutina diaria de actividades, dieta, estrés y postura), causas ambientales (temperatura ambiental y ruido) y el ritmo circadiano endocrino, neural, endotelial (32,33)

El patrón circadiano típico muestra dos picos en el día, el primero 3 hrs después del despertar y un segundo pico a las 12hrs de despertar, con nadir en la tarde. En

la mayoría de las personas no hipertensas y las hipertensas no complicadas se observa una reducción media en las cifras de presión sanguínea del 10-20% en el tiempo de sueño (34). Basado en esto se ha clasificado arbitrariamente a los pacientes en “Dippers” y “Non Dippers” (35).

No obstante la clasificación de la presión arterial mediante MAPA se ha ampliado dividiendo a los individuos en cuatro grupos: a) Dippers extremos (disminución relativa de la presión arterial (PA) en el tiempo de sueño ≥ 20%), b) Dippers (disminución relativa de la PA en el tiempo de sueño ≥ 10% pero <20%), c) Non dippers (disminución de la PA en el tiempo de sueño inferior al 10%), y d) dippers reversos o risers (disminución de la PA en el tiempo de sueño <0%, donde la PAM en tiempo de sueño es > a la PAM despierto) (36).

El corte referido para el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica por MAPA es PA >135/85 mmHg para las tomas de día y >120/70 mmHg para las tomas nocturnas mientras está dormido (Figura 4).

Otra herramienta utilizada en el diagnóstico de hipertensión superando la limitante de la PA promedio de las 24hrs de monitoreo es el índice hiperbárico (HBI), definido como el % de tiempo del periodo de monitoreo de 24hrs en que la PA del sujeto excede el límite superior del intervalo de tolerancia.

Un HBI ≥ 15mmHg × hr indica sospecha de hipertensión y un HBI ≥ 50mmHg × hr indica hipertensión.

De forma similar, el índice hipobárico (HBO), definido como área total de la PA de cualquier sujeto dado por debajo del límite inferior del intervalo de tolerancia durante todo el período de 24 horas, puede utilizarse fácilmente como punto referencia ante la sospecha de PA potencialmente demasiado baja, especialmente en pacientes bajo tratamiento antihipertensivo (36).

Existe una gran carga de evidencia y en diferentes poblaciones de pacientes que la atenuación del comportamiento Dipper de la PA en el tiempo de sueño está asociado con una elevado riesgo de daño a órgano blanco, particularmente al corazón (hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio), cerebro (accidente cerebrovascular) y riñón (albuminuria y progresión a insuficiencia renal en etapa terminal), independiente de la PA despierto,(37, 38, 39, 40, 41).

No obstante, un 21% de los sujetos sanos en el estudio MAPEC tuvieron un patrón "Normotensos Non Dipper" por MAPA, al ser pareados con individuos hipertensos pero que conservaban el patrón dipper, ambos grupos compartieron un riesgo para eventos CV mayores (muerte CV, infarto miocárdico y evento cerebrovascular) similar (HR 1.6 vs 1.5) (42). Son muchos los estudios que han reportado esta relación con daño a órgano blanco y eventos CV no fatales, en particular en pacientes diabéticos (36, 43, 44, 45, 46).

Otros patrones de comportamiento de presión arterial han sido descritos son la hipertensión enmascarada, su contraparte la normotensión enmascarada (hipertensión en la clínica o de bata blanca), hipertensión nocturna y la hipertensión sostenida.

La hipertensión aíslada (de bata blanca) presenta una razón de riesgo (HR) equivalente a la normotensión; sin embargo la hipertensión enmascarada comparte un HR equivalente que la hipertensión sostenida para evento CV, tal como fue evidenciado por el estudio MAPEC, en una población de 3344 sujetos seguidos a 5.6 años, Figura 2 y Figura 3 (47).

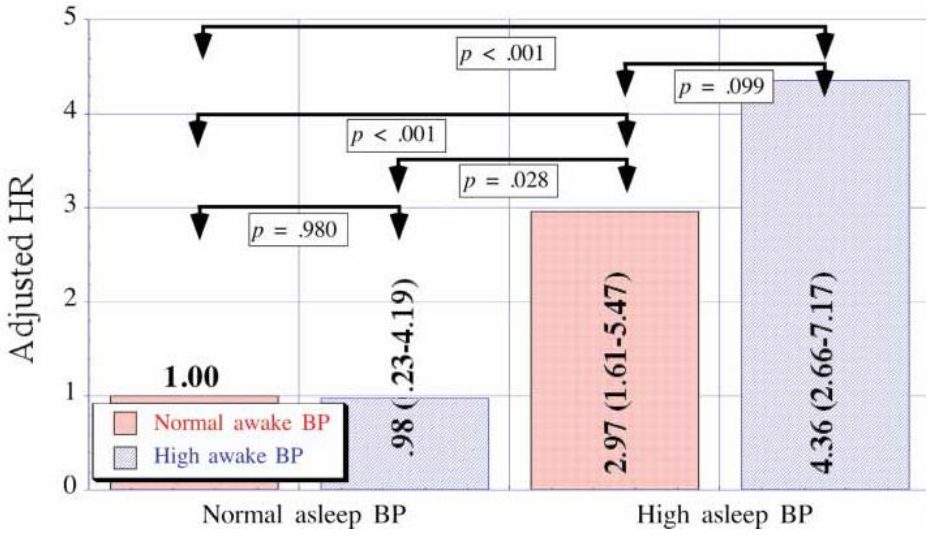

Figura 2: Razón de riesgo (HR) ajustada para eventos cardiovasculares mayores en el estudio MAPEC según los valores de presión arterial durante el sueño. Tomado de Chronobiol. Int. 30: 87–98, 2013

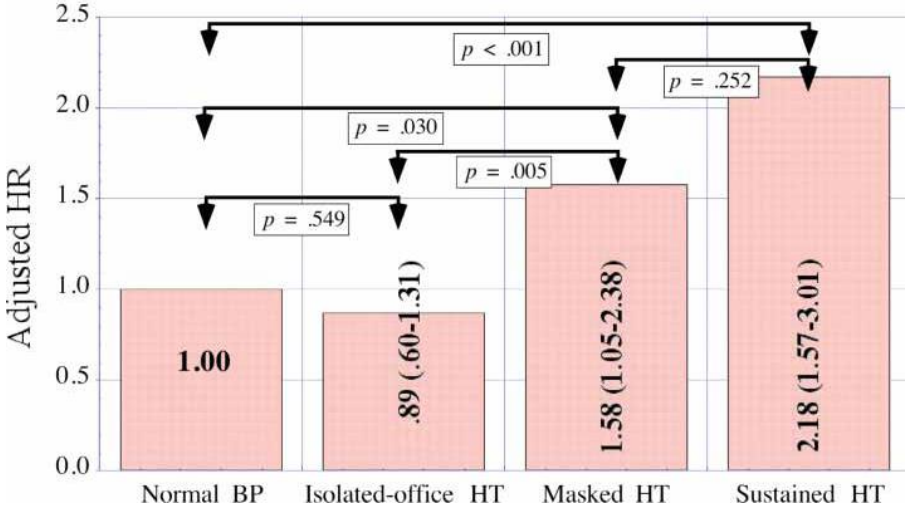

Figura 3: Razón de riesgo (HR) ajustada para eventos cardiovasculares mayores en el estudio MAPEC según el valor de presión arterial promedio de 24 horas. Tomado de Chronobiol. Int. 30: 87–98, 2013.

Monitoreo ambulatorio de Presión arterial (MAPA) en la evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso generalizado

Estudios recientes han evaluado la utilidad del MAPA para evaluar el riesgo cardiovascular y su correlación con otros marcadores de aterosclerosis subclínica como el GIM de carótidas y de marcadores de un término recientemente acuñado, “envejecimiento vascular temprano”, tales como la velocidad de onda de pulso aórtico o femoral (48, 49, 50).

En un estudio en población pediátrica con lupus de establecimiento juvenil, con 11 años en promedio de edad, se encontró ausencia de *Dipping* en el 60% de las pacientes y que el aumento de presión diastólica durante la noche fue el único factor de riesgo independiente para incremento en el GIM; sin embargo estas pacientes no tenían nefritis lúpica activa (49).

Otro estudio en mujeres lúpicas adultas comparado contra controles, 40% de ellas con nefritis lúpica y 11% llegaron a ERC. La ausencia de dipping fue observada en 61% vs 42% en los controles y 24% de hipertensión nocturna en los pacientes vs 2.6% en controles, este comportamiento de la PA se relacionó con valores más altos en la Valocidad de Onda de Pulso (PWV) carótido-femoral. La PWV, la enfermedad renal crónica y la PWV, el puntaje de SLEDAI se asociaron de manera independiente a la Hipertensión nocturna y al patrón *Non Dipping* respectivamente (50).

Anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II

El receptor tipo 1 de la angiotensina II (AT1R) está presente en células endoteliales, células de músculo liso vasculares y células mononucleares. Tras la unión de la angiotensina II, a través de señales de segundos mensajeros, este receptor contribuye a la regulación de la composición de líquidos corporales y a la regulación de la presión arterial (51).

Los anticuerpos anti-AT1R (AT1R-Ab) son inmunoglobulinas clase IgG3 agonistas, no fijadoras de complemento, que tienen su objetivo en epítopes de la segunda asa extracelular del receptor AT1R que promueven el desarrollo de hipertensión al sobre activar este receptor. Incluso, los AT1R-Ab pueden inducir inflamación microvascular y coagulación al estimular la vía del factor de transcripción nuclear kappa de células B (NF-kB), la activación del factor tisular en células endoteliales y la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno-I en células mesangiales y trofoblásticas. Finalmente, esto se manifiesta clínicamente como lesiones endoarteríticas, necrosis fibrinoide y trombos (51).

En 1999, *Wallukat et al* describieron la presencia de estos anticuerpos con acción agonista dirigidos contra el receptor tipo de 1 de angiotensina II de células miocárdicas de ratas neonatales, presentes en el suero de pacientes con preeclampsia que ocasionan una elevación de la presión arterial dependiente de angiotensina II. Además demostró que el efecto agonista fue bloqueado en estos cardiomiocitos por losartán y losartán+prazocin (52). Estudios posteriores han determinado su participación en la cascada de coagulación y en inducir mayor

secreción de sFlt-1 por medio de la activación de AT1R (Tabla 3). Dichos anticuerpos desaparecen posterior a la terminación del embarazo (53).

Tabla 3: Papel fisiopatológico de los AT1R-Ab en preeclampsia.

Tipos celulares	Factores que cambian	Factores asociados con preeclampsia
Miocitos cardiacos	Aumenta frecuencia de contracción	Hipertrofia cardiaca
Células mesangiales	Aumento de PAI-1 e IL-6	Proteinuria e hipercoagulación. Respuesta inflamatoria
Trofoblastos humanos	Aumento PAI-1	Pobre invasión e hipercoagulabilidad
	sFlt-1	Disfunción endotelial materna
	NADPH oxidasa	Aumento del estrés oxidativo
Células CHO-AT1R	Aumento de calcio	Aumenta contractilidad. Función plaquetaria anormal
Músculo liso vascular	Aumento factor tisular	Hipercoagulabilidad
Monocitos	Aumento factor tisular	Hipercoagulabilidad

Modificado de *Hypertension*. 2007; 50: 269-275

Posteriormente, en 2005, *Dragun et al* asociaron la presencia de estos anticuerpos con el rechazo vascular refractario del injerto en pacientes con trasplante renal y en modelo murino de trasplante renal (54). Estos anticuerpos fueron estudiados, debido a que los pacientes con rechazo y no presentaban anticuerpos Anti-HLA cursaban con hipertensión arterial "maligna", semejando la hipertensión observada en pacientes con preeclampsia. Los pacientes que presentaban AT1R-Abs tuvieron peor pronóstico renal a 4 años de seguimiento, Figura 4 (54).

La remoción de dichos anticuerpos mediante plasmaféresis y con el bloqueo selectivo del AT1R con losartán, incrementó la supervivencia del injerto, Figura 5 (54, 55).

En el modelo de trasplante renal murino, las ratas expuestas a AT1R-abs desarrollaron endarteritis inicialmente, seguido de necrosis fibrinioide, tubulitis e

infiltrado celular intersticial, sugiriendo un rechazo mediado por Anticuerpos contra AT1R (54)

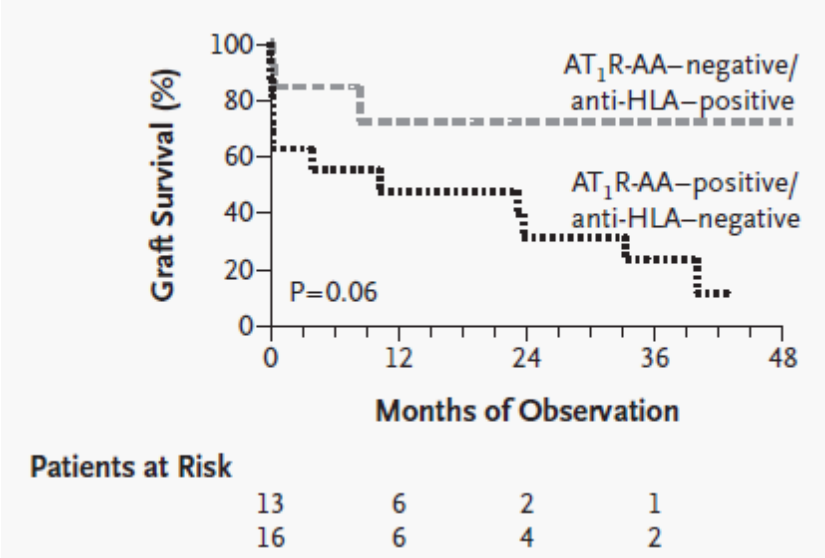

Figura 4: Anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II en trasplantados renales. Modificado de Dragun et al. N Engl J Med 2005; 352: 558-69.

.

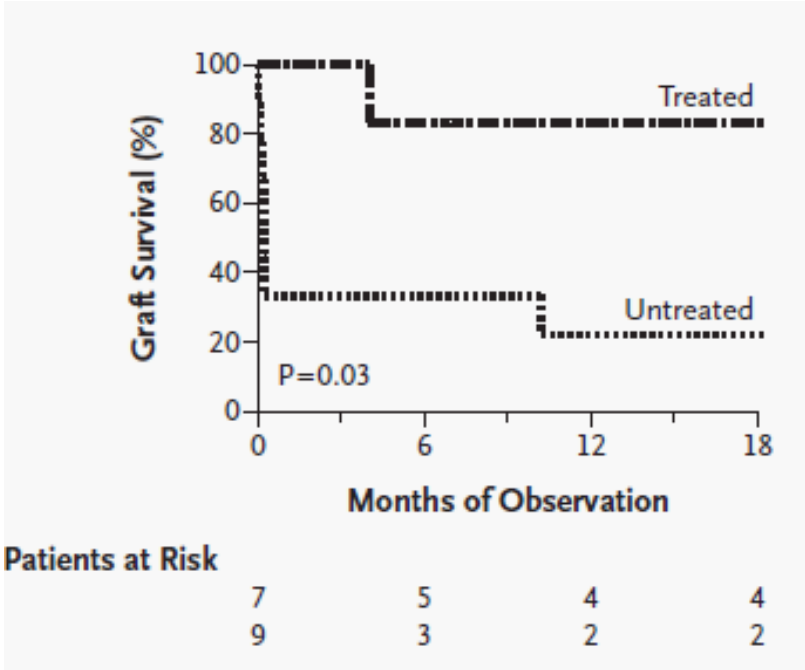

Figura 5: Supervivencia del injerto renal tras la remoción de los anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II. Dragun et al. N Engl J Med 2005; 352: 558-69.

El único estudio que ha evaluado la presencia de AT1R-Ab en pacientes con LEG mostró una positividad de 66.3% en pacientes con nefritis lúpica, en comparación con 9.6% en controles normales sin LEG (56). La prevalencia de estos anticuerpos en pacientes con NL que aún no recibían inmunosupresión fue de 76.1% en comparación con 27.8% en aquellos con inmunosupresión, sugiriendo que el uso de inmunosupresión modifica el nivel de anticuerpos. Así mismo, la presión arterial fue significativamente mayor en pacientes con positividad para At1R-Ab en comparación con aquellos pacientes negativos, aun manteniéndose dicha diferencia en pacientes con cifras de presión arterial consideradas normales. Además las pacientes con positividad a AT1R-abs presentaron cifras más bajas de complemento, más altos niveles de Anti-DNA, de anticardiolipinas, así como mayor actividad de la enfermedad (56).

En un estudio reciente en nuestro centro enfocado en la búsqueda de AT1R-Ab en pacientes con trasplante renal, se incluyeron 15 pacientes cuya etiología de la enfermedad renal crónica terminal fue LEG. En éstos pacientes, la media de niveles de AT1R-Ab fue de 85.1u/ml, en comparación con 16.3u/ml en el resto de pacientes, con un área bajo la curva de 0.72 para un nivel de corte de 12u/ml (*datos no publicados*).

VCAM-1/CD106 en Nefritis lúpica

VCAM-1 es un miembro de la super familia de inmunoglobulinas y actúa de ligando para integrinas α4, con la función de servir de anclaje de los leucocitos a las células endoteliales. Su expresión parece estar regulada por TNF e IL-1 (58).

Estudios iniciales realizados en tres modelos murinos de nefritis lúpica demostraron correlación de los niveles urinarios de VCAM-1 con el nivel de proteinuria, con depósitos en capilares glomerulares, células endoteliales y células inflamatorias intersticiales en la biopsia renal (59).

Subsecuentes estudios exploratorios en pequeñas poblaciones en pacientes con LEG y controles sanos, han encontrado correlación de los niveles de VCAM-1 con los índices de actividad de nefritis lúpica (proteinuria y sedimento urinario activo) y con la clase de NL, siendo más altos en clase III y clase IV con respecto a clases I/II o no nefritis lúpica (59, 60, 61).

Estudios más recientes realizados en población hispana y afroamericana, *Sandeep Singh et. al* (62), han demostrado una capacidad discriminatoria entre LEG activo y controles sanos con un área bajo la curva de 0.92. De igual manera es consistente la correlación con mayor índice de actividad de la enfermedad, mostrando marcada elevación en clase IV de NL y no así en clase V o demás clases. Sin embargo se ha notado elevación en otras glomerulopatías como glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), nefropatía membranosa, excepto en enfermedad de cambios mínimos (ECM), actuando como un marcador de daño glomerular.

Wu C et. al, han encontrado que un punto de corte de 898.1pg/mg de creatinina urinaria confería a la prueba una sensibilidad de 98.2% y especificidad de 66.7%, con un área bajo la curva ROC de 0.882. De igual manera correlación con las mediciones en tejidos de biopsia renal de VCAM-1 soluble intercelular (sIVCAM-1), 63.

De modo que el VCAM-1 es un novedoso marcador de actividad temprana de nefritis lúpica.

2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular constituye la primera causa de mortalidad a nivel mundial. El desarrollo de aterosclerosis aceleradamente en enfermedades inflamatorias como el lupus eritematoso generalizado aumenta la morbilidad y mortalidad. Así mismo, algunas corrientes orientan a que tanto la hipertensión arterial sistémica como la enfermedad cardiovascular podrían obedecer a un componente autoinmune.

Por otra parte, sabemos que la afectación renal y su progresión a fases terminales constituyen uno de los principales factores condicionantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con LEG. La presencia de arteriolosclerosis en la biopsia renal de pacientes con nefropatía lúpica se ha asociado con menor respuesta al tratamiento de inducción a la remisión y mayor progresión a enfermedad renal crónica terminal.

Por tanto, la búsqueda de mecanismos fisiopatogénicos de lesiones tanto en vasos de gran calibre (aterosclerosis) como en aquellos de mediano o pequeño calibre (arteriolosclerosis) puede contribuir a mejorar el abordaje terapéutico de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y por ende el pronóstico de pacientes con enfermedades inflamatorias.

Los anticuerpos contra el receptor 1 de la angiotensina II (AT1R-Ab) constituyen un mecanismo de daño autoinmune estudiado en enfermedades que cursan con hipertensión como preeclampsia y el rechazo agudo del injerto renal en pacientes con trasplante renal.

La descripción de la prevalencia de AT1R-Ab en pacientes con LEG y daño renal, así como su asociación con la presencia de daño vascular de grandes, medianos y pequeños vasos mejorará el conocimiento de los mecanismos de daño vascular en pacientes con enfermedades inflamatorias.

De comprobarse un papel patogénico de estos anticuerpos en el daño macrovascular y microvascular en pacientes con LEG y nefritis lúpica, el bloqueo del receptor de angiotensina II por inhibidores específicos (ARA-II) puede ser una terapia potencial que revierta este efecto.

3. OBJETIVOS

Objetivo Primario:

- Determinar la prevalencia de lesiones vasculares en vasos de gran calibre y en vasos de pequeño calibre (biopsia renal) en pacientes con lupus eritematoso generalizado y actividad renal.
- Correlacionar el grado de lesión vascular en la biopsia renal con factores de riesgo clásicos y no clásicos para el desarrollo de arteriosclerosis.

Secundarios:

1. Describir las características clínicas de las pacientes en estudio al momento de ingreso al estudio.
2. Determinar la prevalencia de lesiones vasculares de grandes vasos (aterosclerosis) en pacientes con nefropatía lúpica mediante la medición del grosor Íntima-media por medio de ultrasonido carotideo.

3. Describir comportamiento de la presión arterial por Monitoreo ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA) en las pacientes en estudio.
4. Determinar la prevalencia de lesiones microvasculares en biopsia renal de las pacientes con nefropatía lúpica.
5. Establecer la prevalencia y niveles de títulos de anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1R-Ab) en pacientes con nefropatía lúpica.

4. HIPÓTESIS

Hipótesis 1: Existe una correlación entre la presencia y el grado de arterioloesclerosis con los parámetros de cronicidad en la biopsia renal.

Hipótesis 2: Existe una correlación entre el grado de daño en vasos de pequeño calibre en la biopsia renal, medido por morfometría y el grosor íntima-media valorado por ultrasonido carotideo.

Hipótesis 3: El daño macrovascular definido por Grosor de Intima-media de arterias carótidas es mayor en pacientes con anticuerpos contra receptor tipo 1 de Angiotensina II positivos.

5. PACIENTES Y DISEÑO

Diseño: Estudio de cohorte transversal, descriptivo y observacional.

Población:

Son todas las pacientes con diagnóstico de LEG y nefropatía lúpica a quienes por indicación de su médico tratante de nefrología y/o reumatología se les indicó biopsia renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán.

Muestra:

Pacientes con nefropatía lúpica a quienes se les realizó una biopsia renal por indicación de su servicio tratante de nefrología y/o reumatología desde marzo del 2016 a marzo del 2017 y que cumplieron con los criterios de selección.

Tipo de muestreo:

Se incluyeron a todas las pacientes a quienes se les realizó biopsia renal, de manera consecutiva y que aceptaron participar en el estudio.

A. Selección de los pacientes

Número de sujetos

Se invitó a participar a todos los pacientes con LEG y nefropatía lúpica quienes por indicación de su médico tratante fueron sometidos a una biopsia renal percutánea en el periodo de estudio.

Duración de la participación en el estudio

El estudio constó de una única medición de los anticuerpos AT1R-Ab en sangre y orina en días previos o el mismo día de la biopsia.

Criterios de inclusión

- Paciente programado para biopsia renal percutánea por indicación del médico tratante de reumatología o nefrología
- Consentimiento informado previo a la realización de cualquier procedimiento del estudio
- Hombre o mujer mayor de 18 años
- Diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (LEG) basado en los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Criterios de exclusión

- Paciente incapaz o que no desee firmar el consentimiento informado
- Pacientes con glomerulopatía distinta a nefritis lúpica
- Contraindicación para la realización de un ultrasonido Doppler carotideo.
- Pacientes a los que no se les hayan realizado biopsia renal percutánea.

Criterios de eliminación

- Incapacidad metodológica para obtener ultrasonido Doppler carotídeo

- Muestra de biopsia renal percutánea insuficiente para la valoración de la nefropatía y/o de las lesiones vasculares (menos de 10 glomérulos y/o menos de 2 vasos intersticiales en la muestra)
- Pérdida durante el seguimiento
- Retiro del consentimiento informado durante el seguimiento

Retiro del consentimiento informado

Los pacientes podrán retirar su consentimiento informado y suspender el seguimiento del estudio en cualquier momento que lo deseen, sin requerirse un motivo para lo mismo. La razón de eliminación del paciente se registrará en el expediente clínico y en el expediente del estudio.

B. Definición de variables

Variables clínicas: Edad, Sexo, Tiempo de diagnóstico de LEG, Tiempo de diagnóstico de nefritis lúpica, Diagnóstico de SAF, Terapia de inducción previa, Terapia de mantenimiento actual, Dosis de prednisona previa, Dosis de prednisona actual, Uso de IECA/ARAII actualmente, Síndrome clínico nefrológico de presentación: Síndrome nefrótico, Síndrome nefrítico, Anormalidades urinarias asintomática, ERC (TFG <60ml/min/1.73m^2. Motivo de la biopsia, Biopsias realizadas previamente. Puntaje de SLEDAI/SLICC actual, Actividad actual en otros sistemas/órganos, Score de Riesco CV de Framinghan.

Variables de laboratorio: Leucopenia < 4000xmm^3, Anemia <13g/dl, Trombocitopenia < 100000xmm^{3,} Anti-DNAdc, Niveles de C3. Niveles de C4, Anticuagulante lúpico, Anticardiolipinas IgG/IgM, Niveles de Anticuerpos Anti-AT1R.

Variables derivadas de la medición del GIM carotídeo: Proporción de pacientes con GIM de ACC > al percentilo 75 para la edad y sexo basados en el estudio multiétnico MESA; Grosor íntima-media máximo > 1.0mm según el estudio Rotterdam y CHS de ACC, GIM >0.9 combinado medio de todos los segmentos carotídeos, Asociación entre tiempo de diagnóstico de LEG/nefritis lúpica y GIM,

Variables derivadas de MAPA: Cifras medias de PA despierto, cifras de PA dormido, Proporción de pacientes con patrón no Dipper, Proporción de pacientes con Hipertensión nocturna, Proporción de pacientes con Normotensión No Dipper, Proporción de pacientes con Dipper Inverso. Asociación de Cifras de PA medias globales con positividad de AT1R-abs. Asociación de Patrón No Dipper con positividad de AT1R-abs.

Variables derivadas de Biopsia renal: Clasificación de nefritis lúpica (NL) ISN/RPS, Índice de actividad de la NL, índice de cronicidad de la NL, Proporción de pacientes con lesiones vasculares en la biopsia renal, Frecuencia de las diferentes lesiones vasculares, Porcentaje de Atrofia Tubular y Fibrosis intersticial. Porcentaje de reducción del calibre de la luz de las arteriolas renales. Grosor de la fibrosis subíntima. Grosor de la capa media de las arteriolas.

C. Procedimiento

Se invitó a participar a todo paciente programado para biopsia renal percutánea. Una vez firmado el consentimiento informado del estudio se le realizó una historia clínica completa incluyendo los antecedentes de riesgo cardiovascular, historia previa de lupus eritematoso generalizado, terapéutica empleada, exploración física completa incluyendo 3 tomas de la presión arterial. A partir de los datos se determinaron las escalas de actividad (Selena-SLEDAI) y de daño (SLICC) de lupus eritematoso generalizado

Estudios de laboratorio iniciales

En la evaluación de todo paciente con nefropatía lúpica se incluye rutinariamente la medición de citometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea, albúmina sérica, perfil de lípidos, examen general de orina, proteinuria y creatinuria en orina de 24 horas, niveles de anticuerpos contra DNA de doble cadena, niveles de fracciones C3 y C4 del complemento, anticuerpos antifosfolípidos y marcadores de inflamación (PCR, VSG) y tiempos de coagulación: TP, INR y TPTa.

Conservación de muestras sanguíneas y de orina

Previo a la realización de biopsia renal percutánea se tomarán 2 tubos de 5ml de sangre y 1 tubo de 5ml de orina. Dichas muestras se trasladaron en frío al laboratorio de nefrología y metabolismo mineral donde se centrifugaron y se separaron en tubos Eppendorf almacenándose a -70ºC.

Medición de anticuerpos contra el receptor de angiotensina II

Se determinaron AT1R-Ab cuantitativamente mediante prueba de ELISA (CellTre GmbH, Luckenwalde, Germany) en las muestras de suero obtenidas previo a la biopsia renal.

Ultrasonido doppler carotídeo

Todas las mediciones se realizaron por un único médico radiólogo con habilidades en diagnóstico por scan dupplex. Se utilizó un equipo de ultrasonido Siemens Acuson S2000. Con el paciente en posición supina y con el cuello rotado al sitio opuesto del lado examinado se obtuvieron imágenes de la arteria carótida común,

bulbo carotídeo y los primeros 1.5cms de la arteria carótida interna en plano longitudinal y transversal, para la medición del grosor íntima-media (GIM) en modo B. Con el transductor posicionado paralelo al borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y anterolateral, con el transductor posicionado paralelo al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo se obtuvieron al menos tres mediciones del grosor íntima media de la pared proximal y distal, con un total de 12 mediciones. Placa carotídea se definió como: a) área de engrosamiento focal de al menos 0.5mm ó >50% del GIM del área circundante que protruye hacia la luz del vaso, o bien b) GIM > a 1.5mms (12, 20).

Se utilizaron diferentes tipos de corte para valores anormales: a) GIM de ACC > al percentilo 75 para la edad y sexo basados en el estudio multiétnico MESA (64), b) Grosor íntima-media máximo a 1.0mm según el estudio Rotterdam y CHS de ACC (13) y c) GIM >0.9 combinado medio de todos los segmentos (11, 14, 15).

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)

Para la realización del MAPA se utilizó un monitor de presión sanguínea ABPM 6100 Welch Allyn. El MAPA se realizó en días previos a la biopsia o en su defecto el mismo día del internamiento para la biopsia renal. Se consideró inadecuado si el tiempo dormido fuera de > de 12 horas o menor a 6 hrs, si el porcentaje de mediciones fuera <70% y si hay > de dos intervalos horarios consecutivos ausentes (36). Según el compartamiento de la PA diurna y nocturna se establecieron patrones de comportamiento de la PA: a) Dipper, b) No Dipper, c) Hipertensión nocturna y d) Normotensión No Dipper.

Análisis histopatológico de la biopsia renal percutánea

Los cilindros obtenidos del procedimiento de biopsia renal fueron fijados con formaldehído al 4% para el análisis de microscopía de luz. Se realizaron cortes secuenciales de 3-um para la tinción histológica con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff, plata metenamina de Jones y tinción tricrómica de Masson.

Los parámetros patológicos como los índices de actividad y cronicidad fueron reportados como ha sido descrito por *Austin y cols. 1983* (28).

Para estudiar la co-localización de arteriolosclerosis y el depósito de complejos inmunes en vasos renales, se realizó inmunohistoquímica utilizando anticuerpos de conejo anti-humano IgG, IgM, IgA, C3c y C1q en tejido fijado en formalina de 4-um de grosor.

Las lecturas de las biopsias y las cuantificación de lesiones vasculares fueron realizadas por el único Nefro-patólogo de nuestra unidad hospitalaria.

Todas las biopsias fueron clasificadas de acuerdo a la clasificación de la ISN/RPS 2003 (25). Las lesiones vasculares fueron definidas de acuerdo a lo descrito primeramente en *Appel et. al* (26):

1. Arteriolosclerosis se definieron como un engrosamiento fibroso de la capa íntima sin necrosis, proliferación y trombosis y se cuantificaron de forma semi-cuantitativa basado en las lesiones más severas. El grosor de la íntima se calificó mediante la comparación de la capa íntima respecto a la capa media y se reportó de la siguiente manera: 0, sin engrosamiento de la íntima; 1, engrosamiento de la íntima menor al grosor de la media; 2, engrosamiento de la íntima mayor al grosor de la media (65).
2. Depósitos vasculares de complejo inmune: En la microscopía óptica, las arterias extra-glomerulares y las arteriolas con deposición de complejo inmune parecen normales, sin trombosis, necrosis e infiltración inflamatoria de las paredes de los vasos sanguíneos. En la microscopía de inmunofluorescencia, los depósitos pueden contener IgG, IgA o IgM y diversos componentes del complemento.

En microscopía electrónica, los depósitos granulares electrones-densos se observaron más comúnmente para ser situados debajo del endotelio vascular o dentro de las membranas basales que rodean los miocitos medianos (26).

3. Vasculopatía necrotizante no inflamatoria (NNIV) se definió como cambios necrotizantes de la pared del vaso asociados con la deposición de complejos inmunitarios, causando estrechamiento de la luz u oclusión (26).
4. La microangiopatía trombótica (MAT) se definió como estrechamiento luminal del vaso causado por depósitos eosinofílicos y fucsinófilos con tinción de fibrina, asociada con edema endotelial y trombo luminal (aguda) o edema mucoide de la íntima “piel de cebolla” fibrodisplasica (crónica) 26.

5. Se definió una vasculitis renal verdadera (VRT) como necrosis fibrinoide de la pared arterial asociada con la infiltración de la pared del vaso por células inflamatorias (26)
6. Sin lesiones vasculares (NLV) cuando la apariencia de los vasos era normal sin ninguna de las lesiones previamente descritas.

D. Riesgos del estudio

Biopsia renal percutánea

El estudio no influirá en la decisión ni programación de biopsia renal percutánea de ninguno de los pacientes. De acuerdo a estadísticas del INNSZ, el riesgo de complicaciones mayores (definidas como aquellas que requieren de intervención como transfusión, cateterismo, cirugía) en un procedimiento de biopsia renal percutánea es menor al 2% en general, y menor del 1% en pacientes que no cuentan con factores de riesgo para el procedimiento (30,31).

Muestreo para estudios de laboratorio

Se contempla realizar 1 procedimiento de venopunción previo a la biopsia renal, obteniendo un máximo de 10cc de sangre por toma. Los riesgos propios de este procedimiento son hematoma, sangrado, infección en sitio de punción, los cuales tienen una incidencia muy baja.

La muestra de orina la tomará el paciente, lo cual no involucra riesgo asociados.

Ultrasonido doppler carotídeo

Es un método diagnóstico no invasivo sin riesgos asociados al procedimiento.

E. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) y GraphPad Prism. Los datos de la población se expresan como número y frecuencias relativas, medias y desviación estándar, o mediana y rango intercuartilar de acuerdo a la distribución de las variables. Para la comparación de variables se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada, ANOVA o prueba de Kruskal Wallis de acuerdo a la distribución de las variables. Para la búsqueda de correlaciones se obtuvieron los coeficientes de correlación mediante prueba de Pearson o Spearman.

6. RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 56 pacientes con LEG que fueron sometidas a biopsia renal percutánea. En la Tabla 4 se describen las características demográficas de las pacientes analizadas. La mediana de edad fueron 26 años (rango intercuartilar [RIC] 22-36 años), 49 (87.5%) fueron mujeres y 27 (48.2%) tuvieron un diagnóstico de hipertensión arterial sistémica previa o actual.

Tabla 4. Características basales de la población de estudio.

Variable	Valor (n=56pacientes)[a]
Edad al estudio	26 (22-36)
<20años	7 (12.8)
20-29	24 (42.1)
30-39	16 (28.1)
40-49	5 (8.9)
50-59	3 (5.4)
≥60	1 (1.8)
Sexo	
Femenino	49 (87.5)
Masculino	7 (12.5)

IMC	24.98 ± 4.0
Delgadez	2 (3.6)
Normal	29 (51.8)
Sobrepeso	20 (35.7)
Obesidad I	2 (3.6)
Obesidad II	2 (3.6)
Obesidad mórbida	0 (0)
Hipertensión previa o actual	27 (48.2)
Diabetes Mellitus	3 (5.4)
Historia familiar de Cardiopatía isquémica	11 (19.6)
Historia familiar de ECV	4 (7.1)
Tabaquismo actual	3 (5.4)
Colesterol Total	214 (189-228)
HDL-c	46 (39-51)
Triglicéridos	240 (158-291)
Score de riesgo coronario a 10años	0.2 (0.1-0.65)

a: Mediana y rangos interquartilares, media±DE para variables de distribución normal

En la Tabla 5 se muestras las variables relacionadas a la actividad de lupus eritematoso generalizado y la actividad renal. La mediana de meses de evolución de LEG fue de 56 meses (RIC 25-112) y de 24 meses (RIC 0-54) desde que se había realizado un diagnóstico de actividad renal por primera ocasión. En un total de 26 pacientes (46.4%), el episodio de nefropatía lúpica actual representó la primera ocasión que manifestaron actividad de la enfermedad. La actividad de LEG medida por el score SLEDAI 2K fue de 12 (RIC 8-17) con un score de daño crónico de SLICC/ACR de 2 (RIC 1-2). El episodio de nefropatía lúpica actual se manifestó por una mediana de creatinina sérica de 1.1mg/dl (RIC 0.7-2.0) y proteinuria de 3.5g/g (2.4-5.1).

Tabla 5. Variables basales relacionadas al estado de la enfermedad (LEG)

Variable	Valor (n=56pacientes)[a]
Meses de diagnóstico de LEG	56 (25-112)
Meses de diagnóstico de NL	24 (0-54)
Número de recaídas renales previas	1 (0-2)
Ninguna	26 (46.4)
1 Recaída	21 (37.5)

≥ 2 Recaídas	3 (14.3)
Meses desde última actividad renal	24 (24-42)
Dosis de PDN mes previo	5 (0-10)
Años en tratamiento con PDN	0.8 (0-2.4)
Inmunosupresor mantenimiento	57.1
Uso de Antimaláricos	41 (73.2)
Bloqueo SRAA	41 (73.2)
SLEDAI 2K	12 (8-17)
SLICC/ACR	2 (1-2)
SAF	3 (5.4)
C3 sérico	71 (44-95)
C4 sérico	9 (8-15)
Anti-DNAdc	128 (30-432)
Proteinuria (24hrs-uRPC, g/g)	3.5 (2.4-5.1)
eTFG (ml/min/1.73)	59 (35-111)
Creatinina sérica	1.1 (0.7-2.0)
Albúmina	2.8 (2.3-3.6)

a: Mediana y rangos interquartilares

Un total de 30.4% de los pacientes habían sido sujetos de una biopsia renal percutánea (BRP) previamente. En el 59% de los casos, la BRP previa había mostrado clases proliferativas severas de NL (IV o IV+V).

Al ingreso a nuestra unidad el motivo para la realización de la biopsia renal con la cual los pacientes ingresaron al estudio fue: a) fines de diagnóstico en el 50%, b) falta de mejoría con el tratamiento en el 19.6% y c) en el 30% por tratarse de un recaída tras haber alcanzado la remisión previamente. En el caso de las últimas dos justificaciones de biopsia, la utilidad adicional fue establecer pronóstico. El 53.6% tenían actividad en 2 o más órganos y sistemas a la par de la actividad renal.

La presentación cínica predominante fue el síndrome nefrótico en el 33.9%, seguido de las anormalidades asintomáticas del sedimento urinario (AUA) con 28.6%, en este último incluidos pacientes con proteinuria persistente mayor a 1gr tras el tratamiento de inducción previo. La glomerulonefritis rápidamente progresiva se observó en el 14.3% de los casos, Figura 6.

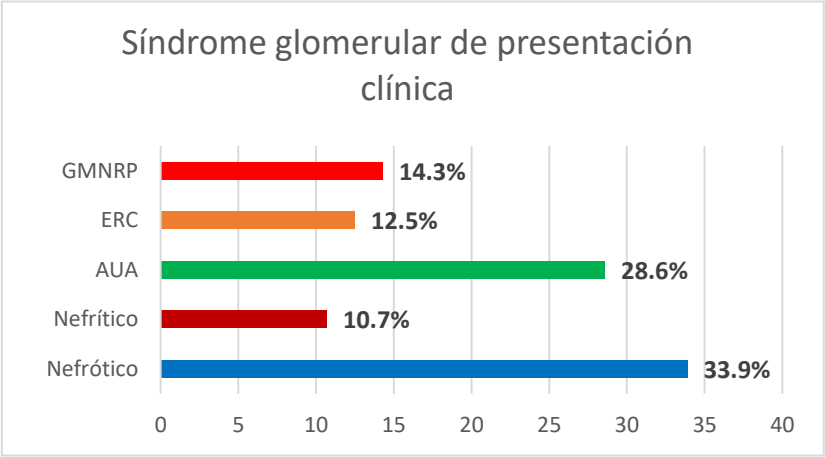

Figura 6. Tipo de síndrome glomerular a la presentación clínica al momento de la biopsia renal. GMNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva, ERC: Enfermedad renal crónica, AUA: anormalidades urinarias asintomáticas.

Factores de riesgo cardiovascular tradicionales

El 44.2% de la población se encontró en sobrepeso u obesidad por IMC (calculado a partir de peso habitual). Solo el 27% tenía historia actual o previa de hipertensión y una mínima cantidad de pacientes tenía diabetes mellitus. El 56% de los pacientes tenía carga familiar de diabetes y el 26.7% tenía antecedente familiar de evento vascular mayor. De los 41 pacientes a quienes se les midió perfil de lípidos, el 48.2% presentó hipercolesterolemia, 39.4% hipertrigliceridemia; de modo que el 34% se presentó con dislipidemia mixta.

Se evaluó el riesgo de evento cardiovascular a 10 años de Framingham, el 100% de los pacientes presentaron riesgo bajo <10%, Tabla 4.

Factores de riesgo cardiovascular no tradicionales asociados a LEG

El diagnóstico de LEG tuvo una mediana de 56 meses (RIC 25-112) y 24 meses (RIC 0-54) para el diagnóstico de NL. El tiempo para una primera recaída o una recaída subsecuente tuvo una mediana de 24 meses. En 46.4% el episodio actual representó el primer episodio de actividad renal, mientras que en el 37.5% fue la primera recaída de NL tras el diagnóstico de LEG, Tabla 2.

La mediana de tiempo en uso continuo de corticoides fue de 10 meses (RIC 0-28), sin embargo 23% tenían más de 2 años tomando el esteroide de manera continua. El MMF fue el inmunosupresor de mantenimiento utilizado con mayor frecuencia (37.5%), mientras que el 42.9% (24 pacientes) no estaban tomando inmunosupresores al momento del estudio. En el 37.5% de los pacientes, el diagnóstico de LEG se realizó en base a las manifestaciones actuales (Figura 7).

EL 73.2% de los pacientes recibían tratamiento con antimaláricos al momento de la biopsia y en igual proporción estaban utilizando bloqueadores del Sistema Renina-Angiotensina, no obstante el 21.4% estaba con doble bloqueo (IECA+ARAII) del SRAA.

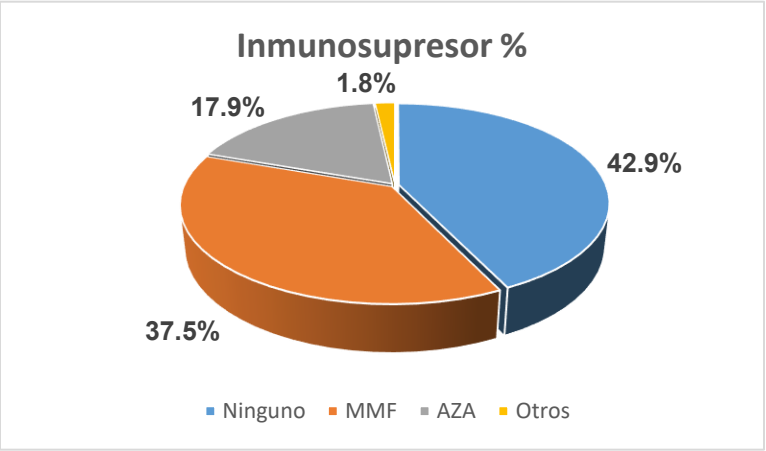

Figura 7. Tipo de inmunosupresor de mantenimiento recibido. MMF: Mofetil micofenolato, AZA: azatioprina.

El 51.8% se encontraban con un alto o muy alto grado de actividad de LEG según puntaje de SLEDAI, el 28.6% con actividad moderada y solo el 7.1% se

encontraba inactivo, Figura 8. El 75% de los pacientes tuvieron un score de daño de 1-2 evaluado SLICC, Tabla 5.

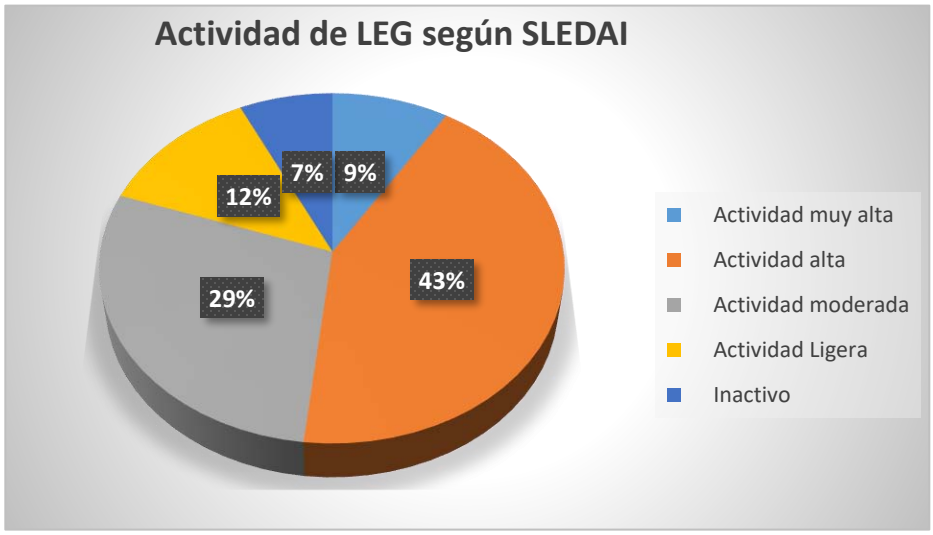

Figura 8. Severidad de la actividad según puntaje de SLEDAI, Inactivo: 0pts, Actividad ligera: 1-5pts, Actividad moderada: 6-10pts, Actividad alta: 11-19pts, Muy alta actividad: >20pts.

El 59% se encontró con hipocomplementemia y altos niveles de Anti-DNA en el 89.3%. La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por la ecuación CKD-EPI tuvo una mediana de 59ml/min/1.73m^2 (RIC 35-111) y una creatinina sérica de 1.1mg/dL (RIC 0.7-2.2). La proteinuria en 24hrs expresada como índice proteinuria/creatinuria en recolección de orina de 24 horas fue de 3.5g/g (RIC 2.4-5.1) y los niveles de albúmina sérica mostraron una mediana de 2.8g/dl (RIC 2.3-3.6).

Un 25.1% de los sujetos tenían enfermedades de origen autoinmune asociadas, 5 (8.9%) con hipotiroidismo primario, 3 (5.4%) con síndrome de Sjögren, 3 (5.4%) con síndrome de anticuerpos antifosfolípicos (SAF), 3 (5.4%) con cirrosis biliar primaria y 1 (1.8%) uno con artritis reumatoide (AR).

Marcadores de aterosclerosis subclínica

Resultados del Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA)

A 46 pacientes se les realizó monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de manera adecuada, los resultados se muestran en la Tabla 6. La presión arterial sistólica (PAS) despierto fue 121 mmHg (RIC 109-130) y dormido en 116 mmHg (RIC 108-124), mientras que la presión arterial diastólica (PAD) despierto fue de 73mmHg (RIC 66-80) y dormido de 71 (RIC 61-77). Solamente el 11% de pacientes tuvo PAS > 135mmHg durante el día, pero esta cifra se eleva a 34.8% de pacientes con PAD >120mmHg dormidos. Comportamiento similar se observó con TAD >85 mmHg despierto en solo el 13%, pero el 50% de pacientes tuvo TAD dormidos de > 70mmHg. El descenso global de TAS dormidos fue 4.1%, entre tanto fue de 5% para la TAD dormido. El comportamiento Dipper estuvo ausente en el 86% de los pacientes a quienes se les realizó monitoreo y un 22% tuvo

incremento de TA estando dormidos, fenómeno conocido como “Dipper inverso o risers”.

Solamente 8% de los pacientes presentaron Hipertensión sostenida, pero el 16% se encontró con hipertensión nocturna. Incluso pacientes con cifras definidas como normales de TAS y TAD dormidos tuvieron ausencia del Dipping en el 17% de los sujetos estudiados, actualmente denominado Normotensión no dipper.

Tabla 6. Comportamiento de la Presión arterial en paciente con LEG

Variables	Valor (n=46 pacientes)[a]
Presión arterial sistólica global	119 (109-129)
Presión arterial diastólica global	72 (66-80)

Presión sistólica despierto	121 (109-130)
Presión arterial sistólica dormido	116 (108-124)
Presión diastólica despierto	73 (66-80)
Presión diastólica dormido	71 (61-77)
Descenso total de PAS dormido (%)	4.1 (1.6-6.1)
Descenso total de PAD dormido (%)	5.0 (0.8-8.5)
Comportamiento Dipper (%)	
Dipper	6 (10.7)
No Dipper	31 (55.4)
Dipper Inverso	9 (16.1)
Diagnóstico por MAPA	
Normotenso real	5 (8.9)
Hipertensión nocturna	16 (28.6)
Hipertensión sostenida	17 (30.4)
Normotensión No Dipper	8 (14.3)

a: Mediana y rangos interquartilares

Resultados de Medición del grosor íntima-media (GIM) mediante ultrasonido Doppler carotideo

En 47 pacientes se realizó medición del Grosor íntima-media en los tres segmentos de la carótida: arteria carotida comun (ACC), bulbo carotido (BC) y arteria carotida interna (ACI). Los resultados se resumen en la Tabla 7.

El promedio del GIM de las 12 mediciones realizadas en los 3 segmentos carotídeos fue de 0.53±0.08mm. Sin embargo, utilizando como referencia de normalidad los valores de percentiles 25, 50 y 75 obtenidos en el estudio multiétnico MESA (64) para rangos de edad de 45 a 55 años, observamos que el 29.7% del total de pacientes a quienes se les realizó el MAPA se encontraban en el percentilo 75 o > del percentilo 75 en una población 15 y 25 años menor, ya que

de estos 18 pacientes en esos percentilos 88.8% (16/18) se encontraban en rangos de edad menor a los 40 años. Utilizando los promedios de picos máximos de GIM el 39.6% de los pacientes se encontraban con un GIM >0.7, mayor al percentil 75 para población hispana. Tan sólo 3 pacientes tuvieron GIM >9mm y solo 2 pacientes presentaron placas carotideas.

Tabla 7. Grosor íntima-media carotideos de pacientes con LEG

Variables	**Valor (n= 47pacientes)[a]**
GIM promedio de los 3 segmentos (mm)	0.53 ± 0.08
GIM promedio de ACC+ACI (mm)	0.51 ± 0.08
Izquierdo	0.50 ± 0.12
Derecho	0.52 ± 0.10
GIM promedios máximos totales (mm)	0.66 ± 0.13
Percentiles de GIM ACC (mm)	
Percentilo 25	16 (28.6)
Percentilo 50	13 (23.3)
Percentilo 75	12 (21.4)
> Percentilo 75	6 (10.7)

a: Mediana y rangos interquartilares, medias para variables de distribución normal.

Resultados de la biopsia renal

Basados en la clasificación del 2003 de la ISN/RPS, en la biopsia renal predominaron las clases proliferativas con clase IV+V en el 44.6%, seguida de las clase II o III+V en el 26.8%. Solo un mínimo porcentaje de pacientes presentaban etiología de manifestaciones nefrológicas distintas a LEG, Figura 9.

La clase proliferativa NL IV+V o IV fue la causa de la presentación clínica de GMNRP en el 87.5% (7 de 8 casos). El síndrome nefrótico fue explicado por NL clase IV+V y III+V en el 73.7% de estos pacientes. Los pacientes que se presentaron como anormalidades urinarias asintomáticas tuvieron clase II, III+V o clase V sola en el 68.7%.

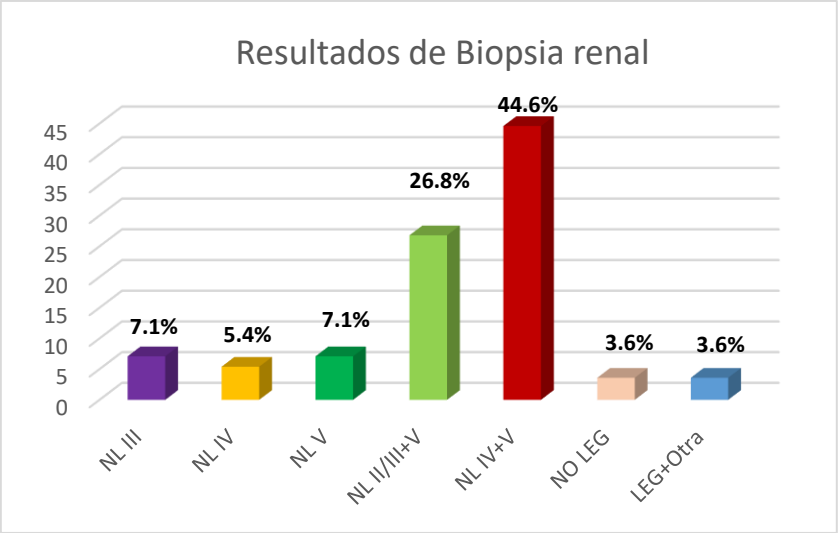

Figura 9. Resultados de Biopsia renal. NL: nefritis lúpicas, según los criterios de clasificación de la ISN/RPS.

El índice de actividad (IA) se encontró en un a mediana de 4.5 (RIC 1-11). El 50% se encontraba entre 1-4 puntos de IA, 22.9% entre 4-10 de IA y el 27.1% con IA> 10 puntos. El índice de cronicidad (IC) se cuantificó en una mediana de 4 puntos

(RIC 2.5 a 6.5 puntos). El 62.5% de los pacientes tuvo más de 3 puntos de cronicidad en la biopsia. Una mediana de 8% de los glomérulos (RIC 0-24%) tenían glomerulosesclerosis global. El 21.4% de los pacientes mostró un porcentaje de glomeruloesclerosis global mayor a 30%. La glomerulosclerosis segmentaria estuvo presente en una mediana de 6.5% de los glomérulos (RIC 0-24%). Solamente el 16.1% de los pacientes mostró glomerulosclerosis segmentaria mayor al 30%.

La fibrosis intersticial tuvo una mediana de 20% (RIC 6-35%). El 16.1% de los pacientes mostró una fibrosis intersticial de 30-50% y en 8.9% fue mayor del 50%.

La mediana de atrofia tubular fue de 20% (RIC 7-30). El 17.8% presentó atrofia tubular de 30-50% y 10.7% mayor del 50%.

Se observó correlación del puntaje de SLEDAI con el índice de actividad en la biopsia (*r= 0.470 p= 0.01)* y el 76% de los pacientes con clase IV+V tuvieron un puntaje de SLEDAI clasificado como "alto" o "muy alto".

Lesiones vasculares en biopsia renal

El 52.7% de los pacientes tuvo al menos una lesión vascular en la biopsia renal percutánea. La arteriolosclerosis, definida en este estudio como fibrosis subíntima y/o hiperplasia de la media, fue la lesión vascular más prevalente, encontrándose en el 66% de los casos. En caso de únicamente definir arteriolosclerosis de acuerdo a la presencia de fibrosis subíntima, su prevalencia fue del 51%.

La presencia de depósitos vasculares sin inflamación se encontró en el 5.4% de los pacientes, microangiopatía trombótica (MAT) en el 5.4% y la vasculitis renal necrotizante ("vasculitis verdadera") en el 1.8%. El 16.3% de los pacientes incluidos no mostró lesiones en la vasculatura renal, Figura 10. En 30 pacientes se logró hacer análisis morfométrico de los vasos, donde se encontró una media de porcentaje de fibrosis subíntima de 17.4% ± 13.9 (0-53.3%). De estos pacientes el 43% (11 de 30 casos) tuvo un porcentaje de fibrosis subíntima mayor al 20%, aún cuando estas pacientes tienen edades menores de 40 años.

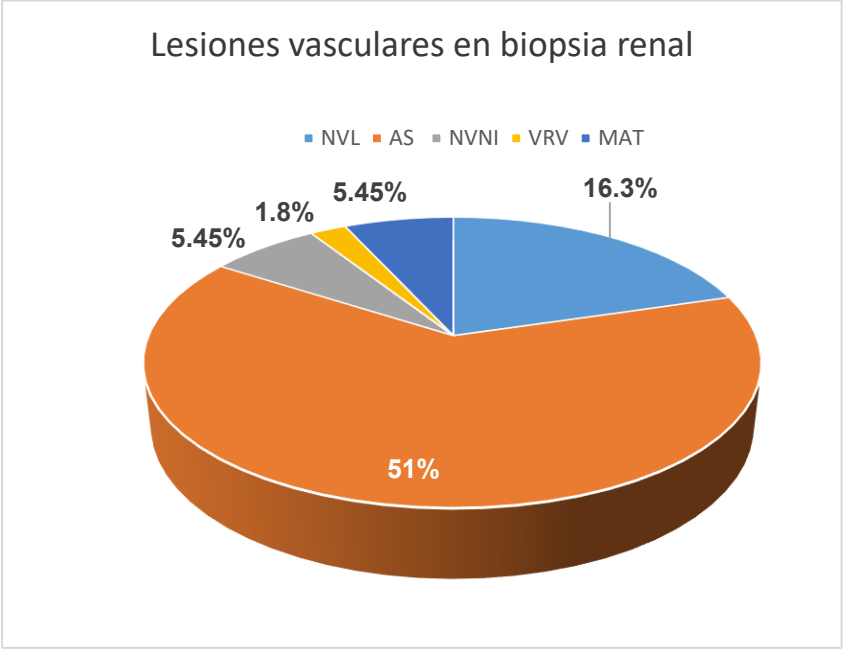

Figura 10. Distribución de las lesiones vasculares en biopsia renal. NVL: no lesiones vasculares, AS: aterosclerosis, NVNI: necrosis vascular no inflamatoria, VRV: vasculitis renal verdadera, MAT: microangiopatía trombótica.

Correlación entre factores de riesgo cardiovascular

Se observó una correlación significativa entre el score de Framingham con la edad ($r^2=0.64$, $p=0.01$), con la presión arterial sistólica global en el MAPA ($r^2=0.334$ $p=0.05$) y con los niveles de colesterol total ($r^2=0.415$, $p=0.01$). No se observó correlación con los años de diagnóstico de LEG, años de diagnóstico de NL, años de uso de prednisona, score de SLEDAI, ni con los resultados de la biopsia renal.

Correlación de factores de riesgo cardiovascular tradicional y fibrosis subíntima

Se buscó la presencia de correlación de los factores tradicionales con fibrosis subíntima como el marcador de aterosclerosis subclínica más frecuentemente encontrado en la biopsia renal. No encontramos correlación por edad, sexo, medida de PAS, PAD, cifras de colesterol total, cifras de HDL-c, ni con el score de Framingham.

Correlación de factores no tradicionales relacionados a LEG y fibrosis subíntima

En la Tabla 8 se resumen los resultados de cálculos de correlación realizados con factores no tradicionales relacionados a LEG y fibrosis subíntima, solo observamos una tendencia en correlación con score de SLEDAI, no obstante no hubo correlación con el score de SLICC, sistemas en actividad, meses de diagnóstico de LEG, años de diagnóstico de nefritis lúpica, tasa de filtrado glomerular, ni con niveles de complemento y Anti-DNAdc.

Correlación entre resultados del MAPA y fibrosis subíntima.

No se encontró correlación entre el porcentaje de fibrosis subíntima y las cifras de PAS global, PAD global, ni PAS o PAD despierto y dormido. Tampoco se observó correlación con el patrón *Dipper*, ni con diagnóstico del comportamiento de la presión arterial.

Se observó correlación de PAS y PAD global, despierto y principalmente dormidos (r= *0.*408 p 0.001 y r=0.550 p: 0.005 respectivamente) con el puntaje de Score de SLEDAI.

Tabla 8. Correlación de factores no tradicionales relacionados a LEG y fibrosis subíntima

Variable	r^2	Valor p
SLEDAI	0.111	0.071
SLICC	0.036	0.315
Años con prednisona	0.004	0.745
Dosis previa de prednisona	0.004	0.726
Meses diagnóstico de LEG	0.013	0.544
Años de diagnóstico de NL	0.082	0.125
Número de recaídas	0.015	0.520
Número de sistemas con actividad	0.019	0.468
Albúmina sérica	0.023	0.425
TFG estimada	0.010	0.606
Proteinuria (24h-IPC)	0.001	0.998
Creatinina sérica	0.009	0.621
Anticuerpos dsDNA	0.018	0.485
Niveles de C3	0.050	0.233
Niveles de C4	0.040	0.288

Correlación entre resultados de GIM y fibrosis subíntima

Encontramos correlación entre GIM promedios totales de los 3 segmentos (r^2 =0.157, p= 0.049), Figura 11. No se observó correlación con las otras categorías en que se clasificaron los resultados del GIM (ACC+ACI, picos máximos y división por percentiles).

Correlación entre y fibrosis subíntima o con hiperplasia de la capa media arteriolar y hallazgos de la biopsia renal

Se observó una correlación positiva entre el porcentaje de glomerulosclerosis global y el porcentaje de fibrosis subíntima (r^2 =0.223, p= 0.009), Figura 12. También se observó correlación positiva con el índice actividad, grosor arteriolar

en el análisis morfométrico vascular, Figura 13 (r^2 =0.182, p= 0.019) y una tendencia de correlación con fibrosis subíntima (r^2 =0.125, p= 0.055). No se encontró correlación entre clase de nefritis lúpica, índice cronicidad, atrofia tubular, fibrosis intersticial, glomerulosclerosis segmentaria, ni la presencia de lesiones vasculares.

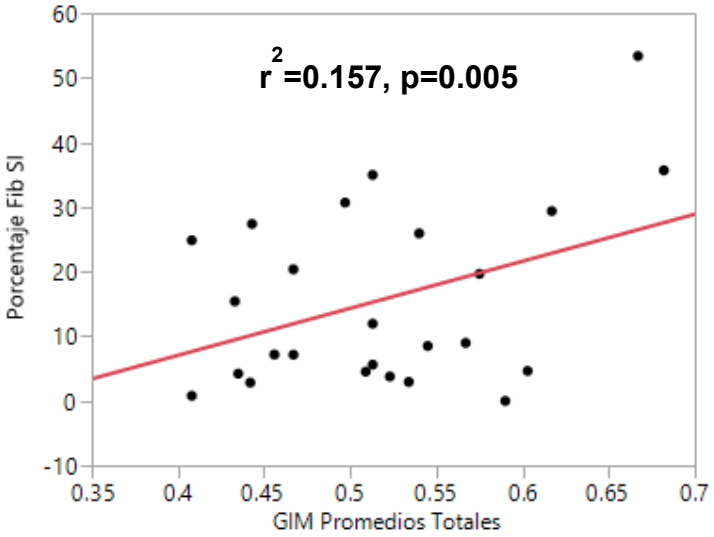

Figura 11. Gráfica de correlación entre GIM promedios totales de los 3 segmentos carotídeos y fibrosis subíntima.

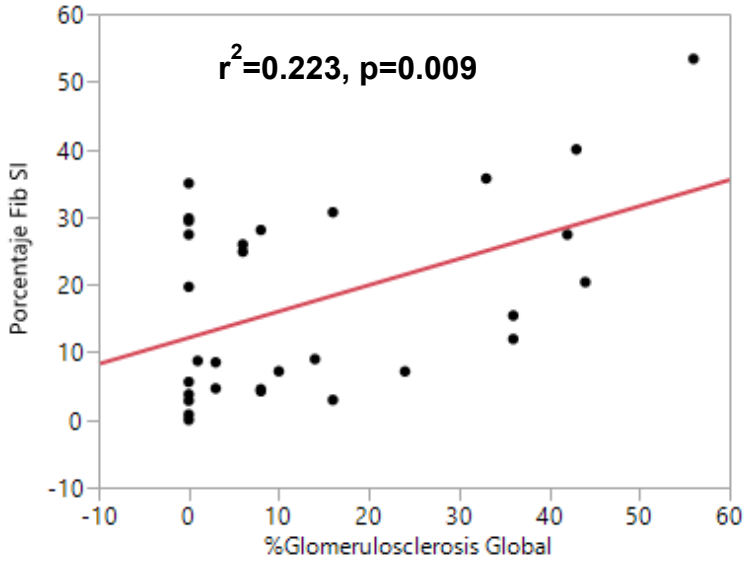

Figura 12. Correlación entre porcentaje de glomerulosclerosis global en biopsia renal y porcentaje de fibrosis subíntima vascular.

Marcadores de daño vascular

Se realizó la medición de la molécula de adhesión VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) como un potencial candidato a reflejar el daño microvascular renal. Se midió VCAM-1/Cr (ng/mg) en 16 pacientes, encontrando un valor mediano de 658ng/mgCr (RIC 287-1182). Se observó una correlación significativa entre los valores de VCAM-1/Cr con el índice de actividad (*r= 0.582, p=0.05),* los valores de PAS global (*r= 0.580, p= 0.05),* PAD global (*r= 0.672, p= 0.01)*, PAS dormido (*r= 0.637, p=0.05),* y PAD dormido (*r= 0.734, p=0.01),* principalmente.

Se encuentra pendiente la medición de anticuerpos contra el receptor de angiotensina 1 (AT1R-Ab) como otro marcador de daño vascular.

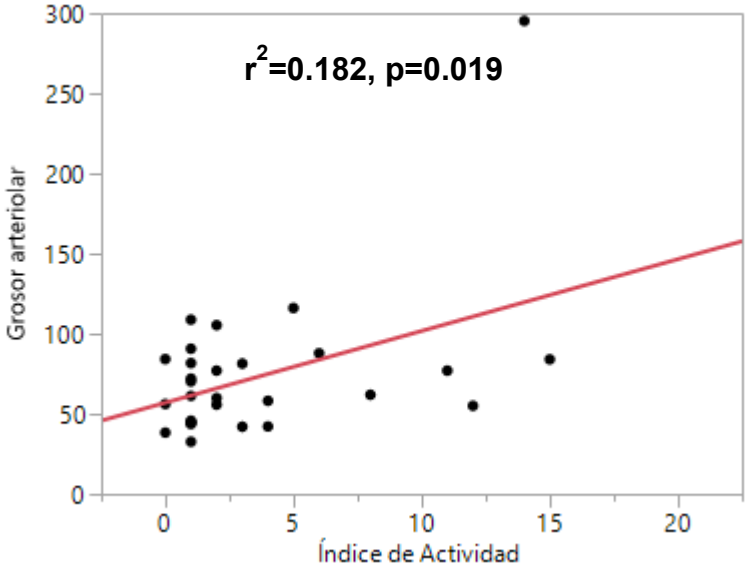

Figura 13. Correlación entre índice de actividad de NL en biopsia renal y Grosor arteriolar en análisis morfométrico vascular.

7. DISCUSIÓN

El enfoque de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica, entendido como daño macrovascular definido por la presencia de engrosamiento anómalo de las capas íntima-media o la presencia de placas en los segmentos carotídeos y examinar el daño a la microvasculatura, definido como arteriolosclerosis renal observada en la biopsia renal, así como determinar el rol de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales contenidos en el score de Framinghan y los no tradicionales específicos de LEG en este daño vascular.

Es ampliamente aceptado el rol de los factores de riesgo tradicionales en el desarrollo de aterosclerosis subclínica en pacientes con LEG y su contribución a eventos cardiovasculares mayores similar que en población no LEG (5,7, 21), en este estudio también observamos correlación entre el score de Framingham con edad, colesterol total y PAS global, esto era esperable debido a que estas variables se encuentran contenidas en el score; sin embargo nuestro estudio difiere con los estudios antes mencionados en que captamos una población más joven, con una mediana de edad de 26 años en comparación con 47.6 años en el estudio de *Belibou et al*. Por ende tenían menor duración de la enfermedad (4.6 años versus 6.4 años). Además el 100% de los pacientes tuvo score de Framingham bajo (menor al 10% de riesgo a 10 años), por lo que en este momento este score no podría predecir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores con exactitud.

Lo que nos ha llevado a evaluar otros marcadores de riesgo o de daño vascular incipiente en esta población, tales como la medición del GIM de carótidas. Las referencias actuales de normalidad y la tasa de progresión estimada de 0.0147 para ACC y 0.0176 para las mediciones promediadas de los 3 segmentos carotídeos (12), están basadas en estudios poblacionales observacionales y de

intervención realizados principalmente en población norteamericana y europea, a partir de 45 años (15,64), con excepción del estudio CAPS. En nuestra población de estudio solo el 9% tuvo edad >45 años. La referencia disponible de población hispana proviene del estudio Multiétnico de la Aterosclerosis (MESA), donde la población es dividida en percentiles, siendo el percentil 75 de 0.67 y 0.68mm en mujeres de 45-55 años y de 0.73-0.75 en hombres de GIM de ACC. Basados en estos valores de referencia de una población 25 años mayor a la nuestra hemos encontrado que hasta un 21.4% de la población estudiada se encuentra en percentilo 75 y el 10.7% en valores mayores al percentil 75 y de estos pacientes (18 sujetos) el 88% se encontraba en rango de edad menor a 40 años. El consenso de la Sociedad Americana de Ecocardiografía publicado en 2008 estableció que valores igual o mayores al percentilo 75 son considerados altos e indicativos de incrementado riesgo CV (64).

Ahmad et al 2007, evidenció una mayor prevalencia de placas carotídeas (21% vs 3%) con respecto a individuos control, en una población con una mediana de edad de 48 años; en nuestro estudio solamente 2 (3.6%) pacientes tuvieron placas carotídeas, si este resultado se ha visto influenciado por tratarse de una población de menor es desconocido.

Se ha reportado alteraciones en comportamiento "*dipper*" de la presión arterial en pacientes con LEG (49, 50). *Sabio et al*. 2015 encontró 24% de Hipertensión nocturna y pérdida del patrón "dipper" en el 61%, mientras que en otro estudio en población pediátrica (50) se encontró perdida del "*dipping*" hasta el 66% asociándose con incremento en la Velocidad de onda de pulso. Nuestros resultados muestran una mayor prevalencia de "*non-dipping*" del 89.3% y un 16.1% con "*dipping inverso*", contribuyendo a un 28.6% de hipertensión nocturna. El estudio español MAPEC (36), ha demostrado que el riesgo para eventos cardiovasculares mayores, infarto miocárdico, ECV y muerte cardiovascular están incrementados en pacientes con hipertensión nocturna [HR 2.97 (1.61-5.47)], incluso para pacientes con normotensión despierto y dormido pero con pérdida de patrón "*dipper*" tienen elevado este riesgo (HR = 1.61 [1.09 - 2.37]) tanto como los

pacientes con hipertensión ambulatoria. Esto implica que estos factores de riesgo pasan sin ser reconocidos por el clínico en la evaluación habitual de pacientes con LEG y nefropatía lúpica, dejando sin tratar la hipertensión hasta en el 28% de ellos, catalogados erróneamente normotensos y considerando como de riesgo CV bajo a estos pacientes "*normotensos no dippers*" ya que no se realiza MAPA de manera rutinaria. El uso de esta herramienta además tiene implicación en el tratamiento de estos pacientes, ya que al igual que en los estudios antes mencionados y en el nuestro se ha observado una correlación positiva del puntaje de SLEDAI con los cambios en las cifras de PAS, PAD absolutas tanto despierto como dormidos y con la pérdida del "*dipping*" normal. De igual manera las implicaciones en la prescripción de los antihipertensivos sin dejar olvidar a esa minoría de pacientes que se comportarían como "*dippers* extremos". De modo que el mapa es una herramienta valiosa en la evaluación del riesgo CV en esta población en particular.

La lesión vascular más frecuente encontrada en las biopsias renales en nuestra población estudiada fue la Aterosclerosis en el 51%, en estudios previos se le ha encontrado entre 24% en el estudio de *wu et al*. 2013 (27) y hasta el 63% en el estudio de *Huang et al.* 2015 (65), siendo en nuestro estudio similar a lo encontrado en un estudio en población mexicana de *Mejía-Vilet et.al* 2017(31) de 44%; no obstante independiente de la población estudiada en estos trabajos está demostrada la importancia de las lesiones vasculares, en particular la aterosclerosis, en el impacto que estas tienen en la sobrevida renal y riesgo de ERC KDIGO G5 (*HR*= 1.9, *p: 0.005), (31).*

Los mecanismos patogénicos que conllevan a una alta frecuencia de aterosclerosis en la microvasculatura renal intersticial no está claro aún, si es debida a su asociación con depósito de complejos inmunes (ICDs), secundario a daño endotelial mediado por anticuerpos o por daño endotelial mediado por citocinas.

En nuestro estudio encontramos correlación con el GIM promedio de los 3 segmentos carotídeos, del índice de actividad y glomerulosclerosis global con la presencia de aterosclerosis en los vasos intersticiales de la biopsia, con igual comportamiento al correlacionar el examen vascular morfométrico con GIM carotídeo promedio y con el índice de actividad en la biopsia. Desconocemos si esta asociación ya sea como marcador o como víctimas concomitantes implica mecanismos patogénicos de daño comunes a ambos que no estamos midiendo actualmente.

Si bien se ha encontrado asociación de esta aterosclerosis microvascular con índice de cronicidad, duración del LEG y menor probabilidad de uso de antimaláricos, inmunodupresores (prednisona, ciclofosfamida) u otros factores como Interferón alfa y activación del complemento, en nuestro estudio no observamos relación con los factores mencionados.

La asociación de aterosclerosis microvascular con daño cardíaco fue evaluado por *Huang et al. 2015,* concluyendo que la presencia de aterosclerosis en la biopsia se asoció con mayor deterioro estructural y funcional cardíaco medido por ecocardiografía transtorácica. Por lo que la presencia de estas lesiones microvasculares no tienen un significado benigno y parecen ser marcadores del daño en el lecho vascular a diferentes niveles.

Hubo una baja frecuencia de Mat y de NVNI en nuestro estudio 5.4% para cada una de las lesiones.

En los pocos pacientes que se midió VCAM-1, este se correlación moderadamente con el índice de actividad y fuertemente con las PAS y PAD dormidos, probable esto sea secundario a las alteraciones en comportamiento de la PA cuando los pacientes se presentan con mayor actividad y nefritis lúpica traduciendo mayor estrés hemodinámico y daño en la microvasculatura renal.

8. CONCLUSIONES

Los pacientes con LEG tienen un riesgo cardiovascular incrementado que no es explicado únicamente por los factores de riesgo derivados de Framingahm, se requiere de buscar intencionadamente engrosamiento intima media ya que una proporción no despreciable de estos pacientes tienen engrosamiento mayor al esperado para sexo y edad. De igual manera hay que reconocer las alteraciones en el comportamiento normal de la PA con la pérdida del "*dipping*" y la aparición de hipertensión nocturna. La lesión vascular en la biopsia renal más frecuente en esta población hispana fue la aterosclerosis cuya etiología es motivo de futuras investigaciones.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Schoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? Autoimmun Rev 2012; 11: 593-5.

2. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2013; 12: 1004-15.

3. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE-mechanisms and management. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 214-23.

4. Cervera R., Khamashta MA. and HughesGRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009 18: 869

5. 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: 680-7.

6. Bjornadal L, Yin I, Granath F, Klareskog L, Ekborn A. 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.

7. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. Am J Epidemiol 2012; 176: 708-19.

8. Bruce, I. N., Burns, R. J., Gladman, D. D. & Urowitz, M. B. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J. Rheumatol*. 27, 2372–2377 (2000).

9. Brian J. Skaggs, Bevra H. Hahn and Maureen McMahon. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE—mechanisms and management. Nat. Rev. Rheumatol. 8, 214–223 (2012).
10. Wilson PWF, Smith SC, Blumenthal RS, Burke GL, Wong ND. 34th Bethesda Conference: Task force #4—How do we select patients for aterosclerosis imaging. JACC 2003;41:1898–1906.

11. Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. Curr Med res Opin 2006; 22: 2181-90.

12. O'Leary D.H. and Bots M.L. Imaging of atherosclerosis: carotid intima–media Thickness. European Heart Journal (2010) 31, 1682–1689.

13. Simon Alain, Megnien Jean-Louis, Gilles Chironi. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* February 2010.

14. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study. N Engl J Med 1999; 340:14–22.

15. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007;115:459–467

16. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, Njølstad I, Arnesen E. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. Stroke. 2007; 38: 2873–2880.

17. Spence ID, Eliasziw M, Di Cicco M, Hackam DG, Galil R. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular. Stroke 2002; 33:2916 – 2922.

18. 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: 1128-33.

19. Darabian S, Hormuz M, Latif MA, Pahlevan S, Budoff MJ. The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2013; 15: 306

20. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 983-8.

21. Belibou C, Ancuta C, Ancuta E, Filos c, Chirieac R. 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.

22. Tyrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and metanalysis. Arterioscler Thrombo Vasc Biol 2010; 30: 1014-26.

23. Wu GC, Liu HR, Leng RX, et al. Autoimmun Rev 2015; Epub ahead of print. doi:10.1016/j.autrev.2015.10.002

24. A, Frieri M. Lupus nephritis: review of the literature. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 580-6.

25. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004; 65: 521-30.

26. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1499–1515.

27. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, Liu G, Zhao MH. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. Kidney Int 2013; 83: 715-23.

28. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. Lupus 2002; 11: 443–450

29. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. Am J Med 1987; 83: 877–885.

30. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Comparison of lupus nephritis induction treatments in a Hispanic population: a single-center cohort analysis. J Rheumatol 2015; 42: 2082-91.

31. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. and Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. Lupus (2017) 0, 1–9.

32. Baumgart P. Circadian rhythm of blood pressure: Internal and external triggers. Chronobiol. Int. 8:444–450, 1991.

33. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. Chronobiol. Int. 30:17–30, 2013.

34. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. Chronobiol. Int. 19:461–481, 2002.

35. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet (letter) 13:397, 1988.

36. Ramón C. Hermida, Michael H. Smolensky, Diana E. Ayala, and Francesco Portaluppi. 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the Diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other Hypertension-associated Risk, and Attainment of Therapeutic Goals. Chronobiology International, 30(3): 355–410, (2013).

37. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood presure and microalbuminuria in essential hypertension. Am. J. Hypertens. 7:23–29, 1994.

38. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. Arch. Intern. Med. 166:846–852, 2006.

39. Shimada K, Kario K. (1997). Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. Blood Press. Monit. 2:333–338.

40. Bouhanick B , Bongard V, Amara J, Bousquel S, Chamontin B. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. Diabetes & Metabolism 34 (2008) 560–567.

41. Manchang Liu, Hiroshi Takahashi, Yoshiki Morita, Shoichi Maruyama, Masashi Mizuno, Yukio Yuzawa, Midoriko Watanabe, Takanobu Toriyama, Hirohisa Kawahara and Seiichi Matsuo. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 563–569.

42. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time blood pressure and the prognostic value of isolated-office and masked hypertension. Am. J. Hypertens. 25:297–305, 2012.

43. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A. Sleep time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. Chronobiol. Int. 30: 68–86. 2013.

44. Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. Am. J. Hypertens. 21:92–97, 2008.

45. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen CH, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 370:1219–1229, 2007.

46. Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, Parving HH. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. J. Hypertens. 25:2479–2485, 2007.

47. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level – The "normotensive nondipper" paradox. Chronobiol. Int. 30: 87–98, 2013.

48. Massimiliano Morreale, Giuseppe Mule, Angelo Ferrante, Francesco D'ignoto, and Santina Cottone. Early Vascular Aging in Normotensive Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Comparison With Young Patients Having Hypertension. Angiology: 1-7, 2015. DOI: 10.1177/0003319715613917.

49. Nur Canpolat, Ozgur Kasapcopur, Salim Caliskan, Selman Gokalp, Meltem Bor, Mehmet Tasdemir, Lale Sever, Nil Arisoy. Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Pediatr Nephrol (2013) 28:305–313.

50. Jose Mario Sabio, Josefina Martinez-Bordonado, Isabel Sanchez-Berna, Jose Antonio Vargas-Hitos, Juan Diego Mediavilla, Nuria Navarrete-Navarrete, Monica Zamora-Pasadas, Manuela Exposito Ruiz, and Juan Jimenez-Alonso. Nighttime Blood Pressure Patterns and Subclinical Atherosclerosis in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology 2015; 42:12.*

51. Wallukat G, Schimke I. Agonistic autoantibodies directed against G-protein-coupled receptors and their relationship to cardiovascular diseases. Semin Immunopathol 2014; 36: 351-63.

52. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. J Clin Invest 1999; 103: 945-52.

53. Yang Xia, Susan M. Ramin, Rodney E. Kellems. Potential Roles of Angiotensin Receptor–Activating Autoantibody in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50: 269-275.

54. 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.

55. Reinsmoen NL, Lai CH, Heidecke H, et al. Anti-angiotensin type 1 receptor antibodies associated with antibody mediated rejection in donor HLA antibody negative patients. Transplantation 2010; 90: 1473-7.

56. Xiong J, Liang Y, Yang H, Zhu F, Wang Y. The role of angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies in patients with lupus nephritis. Int J Clin Pract 2013; 67: 1066-7.

57. Tesar V, Masek Z, Rychlik I et al. Cytokines and adhesión molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 13:1662–1667, 1998.

58. Wu T, Xie C, Bhaskarabhatla M et al. Excreted urinary mediators in an animal model of experimental immune nephritis with potential pathogenic significance. Arthritis Rheum 56:949–959, 2007.

59. Wu T, Xie C, Wang HW et al. Elevated urinary VCAM-1, P-selectin, soluble TNF receptor-1, and CXC chemokine ligand 16 in multiple murine lupus strains and human lupus nephritis. J Immunol 179:7166–7175, 2007.

60. Kiani A, Mohan C, Wu T, Madger L, Petri M. VCAM-1 is a better measure of SLE renal activity than NGAL and CXCL16. Arthritis Rheum 60:S345, 2009.

61. Ikeda Y, Fujimoto T, Ameno M, Shiiki H, Dohi K (1998) Relationship between lupus nephritis activity and the serum level of soluble VCAM-1. Lupus 7:347–354, 1998.

62. Sandeep Singh, Tianfu Wu, Chun Xie, et al. Urine VCAM-1 as a marker of renal pathology activity index in lupus nephritis. Arthritis Research & Therapy 2012, 14: R164.

63. Wu C, Yang M, Zhou Z, Feng X, Zhong X, Cui S, Wu L, Cao W. Urinary soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cellular adhesion molecule-1: potential biomarkers of active lupus nephritis. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2015 Aug; 35(9):1272-6, 1282.

64. 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 Medicine.* Journal of the American Society of Echocardiography February 2008. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011

65. Huang J, Han S, Qin D, Wu L, Song Y, Yu F, Wang S, Liu G, Zhao M. Renal interstitial arteriosclerotic lesions in lupus nephritis patients: a cohort study from China. PLoS One 2015 10(11):e0141547

10. ANEXOS

Índice SELENA-SLEDAI

Item	Definición	Puntos
Crisis convulsiva	Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas, fármacos	8
Psicosis	Habilidad alterada de funcionamiento por alteración de percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pobre contenido del pensamiento, pensamiento ilógico, comportamiento desorganizado	8
Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con alteración de orientación, memoria o cualquier función intelectual de rápido inicio y fluctuante. Incluye incapacidad de sostener atención con alteración perceptual, lenguaje incoherente, insomnio, mayor o menor actividad psicomotora	8
Alteración visual	Cambios retinianos de LEG. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, hemorragias coroideas, neuritis óptica.	8
Pares craneales	Neuropatía sensorial o motora de nuevo inicio de nervios craneales	8
Cefalea lúpica	Cefalea severa persistente sin respuesta a analgésicos	8
EVC	EVC de nuevo inicio	8
Vasculitis	Úlcera, gangrena, nódulos en dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla, prueba de vasculitis por biopsia.	8
Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación	4
Miositis	Dolor muscular proximal o debilidad asociada con elevación de CPK o aldolasa, cambios electromiográficos o por biopsia	4
Cilindros urinarios	Eritrocitarios	4
Hematuria	>5 eritrocitos. Excluir infección, litiasis	4
Proteinuria	>0.5g en 24 horas. De nuevo inicio o incremento reciente >0.5g/24h	4
Piuria	>5 leucocitos por campo. Excluir infección	4
Rash nuevo	Rash de nuevo inicio o recurrencia de rash inflamatorio	2
Alopecia	Nuevo inicio o recurrencia de pérdida en parches o difusa	2
Úlceras orales	Nuevo inicio o recurrencia de úlceras orales o nasales	2
Pleuritis	Dolor torácico pleurítico con frote o derrame	2
Pericarditis	Dolor pericárdico con frote, derrame o cambios en EKG	2
Complemento bajo	Disminución en CH50, C3 o C4 menor al límite normal	2
Aumento DNA	>25% unión por ensayo Farr o sobre límite normal	2
Fiebre	> 38 grados	1
Trombocitopenia	<100,000	1
Leucopenia	<3,000	1
Adaptado de Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang DH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SKEDAI: a disease activity index for lupus patients. Arhtrhitis Rheum 1992; 35: S63040.		

Índice de daño SLICC/ACR

Item	Score
Ocular	
• Catarata	0,1
• Cambios retininanos o atrofia óptica	0,1
Neuropsiquiátrico	
• Daño cognitivo / psicosis	0,1
• Crisis convulsivas con tratamiento por 6 meses	0,1
• Cualquier EVC (2 puntos si es > 1)	0,1
• Neuropatía craneal o periférica	0,1
• Mielitis transversa	0,1
Renal	
• eTFG < 50%	0,1
• Proteinuria > 3.5g/24h	0,1
• ERCT	3
Pulmonar	
• Hipertensión pulmonar	0,1
• Fibrosis pulmonar (Rx)	0,1
• Shrinking lung (Rx)	0,1
• Fibrosis pleural (Rx)	0,1
• Infarto pulmonar (Rx)	0,1
Cardiovascular	
• Angina o bypass coronario	0,1
• IAM en cualquier momento (2 puntos si >de 1)	0,1,2
• Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	0,1
• Enfermedad valvular (soplo >3/6)	0,1
• Pericarditis por 6 meses o pericardiectomía	0,1

Item	Score
Vascular periférico	
• Claudicación por 6 meses	0,1
• Pérdida menor de tejido	0,1,2
• Pérdida significativa de tejido (2 puntos si >1)	0,1
• Trombosis venosa, edema, ulceración o estasis	0,1
Gastrointestinal	
• Infarto o resección por cualquier causa	0,1,2
• Insuficiencia mesentérica	0,1
• Peritonitis crónica	0,1
• Estenosis o cirugía tracto superior	0,1
Musculoesquelético	
• Atrofia muscular o debilidad	0,1
• Artritis deformante o erosiva	0,1
• Osteoporosis con fractura o colapso vertebral	0,1
• Necrosis avascular	0,1,2
• Osteomielitis	0,1
• Ruptura tendinosa	0,1
Piel	
• Alopecia crónica cicatricial	0,1
• Cicatrización extensa	0,1
• Ulceración de piel por >6meses	0,1
Falla gonadal prematura	0,1
Diabetes	0,1
Neoplasias (2 puntos si > de 1 sitio)	0,1

Adaptado de Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996; 39: 363-9