

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica

Helena Zaldívar-Alcántara,* Luis Enrique Herrera-Jiménez,* Edgar Dehesa-López,* Ricardo Correa-Rotter*

*Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Risk factors for the development of thrombotic complication in patients with lupus erythematosus and lupus nephropatic

ABSTRACT

Introduction. Thrombotic events constitute a frequent complication in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and are associated with increased morbidity and mortality of these patients. **Objective.** To identify clinical and laboratorial factors associated with the development of arterial or venous thrombosis in patients with SLE and lupus nephritis (LN). **Material and methods.** We reviewed 200 files of patients with SLE and LN to determine if any patients had presented a symptomatic episode of thrombosis confirmed by an image study. We collected demographic, clinical and laboratory data. Logistic regression was used to determine clinical and laboratorial factors associated with thrombotic complications. **Results.** There were 25 thrombotic events in 23 patients, of which 68% ($n = 17$) occurred in the venous bed. The overall incidence rate of thrombotic events was 29.1 per 1,000 patient-years. The class IV was the most frequent class of LN with 40.8% of cases. There were no differences in the distribution of the different classes of NL, eGFR, magnitude of proteinuria and markers of lupus activity among patients with and without thrombotic complications. In multivariate analysis, previous diagnosis of antiphospholipid-antibody syndrome (APS) ($OR = 126$; $IC95\% 11.3-1419$; $p < 0.001$), serositis ($OR = 5$; $IC95\% 0.95-26.9$; $p = 0.05$) and history of arterial thrombosis ($OR = 24$; $IC95\% 1.8-314$; $p = 0.01$) were associated with thrombotic complications and the use of ACE inhibitors showed a protective effect ($RM = 0.19$; $IC95\% 0.03-0.98$; $p = 0.04$). **Conclusions.** Thrombotic complications were frequent in our population. Risk factors related with thrombotic complications were a personal history of arterial thrombosis, serositis and previous diagnosis of APS. Interestingly, the use of ACE inhibitors was associated with reduced risk. We found no greater or lesser risk of thrombosis with renal

RESUMEN

Introducción. Los eventos trombóticos constituyen una complicación frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y se asocian con un incremento sustancial en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. **Objetivo.** Identificar factores clínicos o de laboratorio asociados con el desarrollo de trombosis arterial o venosa en pacientes con LES y nefropatía lúpica (NL). **Resultados.** Se incluyeron 200 pacientes con el diagnóstico de LES y NL. Se observaron 25 eventos trombóticos en 23 pacientes, de los cuales 68% ($n = 17$) se presentaron en el lecho venoso. La tasa de incidencia global para eventos trombóticos fue de 29.1 por 1,000 pacientes-año. La NL clase IV fue la más frecuente con 40.8% de los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las diferentes clases de NL, TFGe, magnitud de la proteinuria y en los marcadores de actividad lúpica entre los pacientes con y sin complicaciones trombóticas. En el análisis multivariado, el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos (SAF) previo ($RM = 126$; $IC95\% 11.3-1419$; $p < 0.001$), el antecedente personal de trombosis arterial ($RM = 24$; $IC95\% 1.8-314$; $p = 0.01$) y la serositis ($RM = 5$; $IC95\% 0.95-26.9$; $p = 0.05$) se asociaron en forma independiente con el desarrollo de trombosis, y la administración de IECAS presentó un efecto protector ($RM = 0.19$; $IC95\% 0.03-0.98$; $p = 0.04$). **Conclusiones.** Las complicaciones trombóticas en nuestra población fueron frecuentes. Los factores de riesgo relacionados con trombosis fueron el antecedente personal de trombosis arterial, serositis y el diagnóstico de SAF. El uso de IECAS se asoció con una reducción en el riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas. No se encontró un mayor o menor riesgo de trombosis con factores renales como: proteinuria, tipo histológico de NL y TFGe.

factors such as proteinuria, histological type of LN and eGFR.

Key words. *Lupus erythematosus. Lupus nephritis. Thrombosis. Proteinuria. Antiphospholipid-antibody syndrome.*

Palabras clave. *Lupus eritematoso. Nefropatía lúpica. Trombosis. Proteinuria. Síndrome antifosfolípidos.*

INTRODUCCIÓN

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

El desarrollo de complicaciones trombóticas en estos pacientes es el resultado de diversos mecanismos fisiopatológicos, incluyendo: inflamación, aterosclerosis y un estado de trombofilia.^{3,4} La importancia de cada uno de estos mecanismos puede variar durante el curso de la enfermedad, la inflamación es el mecanismo más relevante en las etapas iniciales de la enfermedad y la aterosclerosis, en las etapas más tardías de la misma.^{3,5} Asimismo, se ha descrito una variedad de factores de riesgo asociados con el desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con LES, entre los cuales destacan: tabaquismo, edad, índice de actividad de la enfermedad, presencia de anticoagulante lúpico (AL) circulante, dosis de esteroides, duración de la enfermedad, género masculino, etnicidad, dislipidemia, obesidad y diversas manifestaciones del LES.^{6,7} Por otro lado, los pacientes con LES y actividad renal constituyen una población de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas, debido al riesgo conferido por la misma enfermedad y potenciado por el riesgo trombótico de la actividad renal, particularmente en presencia de nefrosis que constituye una de las complicaciones graves más frecuentes en los pacientes con LES. Sin embargo, a pesar de este riesgo trombótico incrementado, se conoce poco sobre los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas en este grupo específico de pacientes.

OBJETIVO

Identificar factores clínicos y de laboratorio asociados con el desarrollo de trombosis arterial o venosa en pacientes con LES y nefropatía lúpica (NL).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán, de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología⁸ y NL diagnosticada mediante biopsia renal o por presencia de proteinuria y/o alteraciones en el sedimento urinario en el periodo de 1990-2007. Se excluyeron aquellos pacientes con el diagnóstico de enfermedad renal avanzada (ERCT) definida por un tasa de filtración estimada < 15 mL/min o bajo terapia de sustitución renal al ingreso al Instituto durante el periodo de estudio.

Se revisaron un total de 290 expedientes que indicaron diagnósticos de LES y NL, de los cuales 90 casos fueron excluidos debido a que presentaron ERCT a su ingreso. Un total de 200 expedientes se revisaron para determinar si alguno de estos pacientes durante su seguimiento presentó algún episodio sintomático de trombosis arterial o venosa, corroborado mediante algún estudio de gabinete (ultrasonido Doppler, tomografía axial computada, gammagrama ventilación/perfusión, angiografía, coronariografía, imagen por resonancia magnética).

Se recabaron variables demográficas (edad, sexo), clínicas [antecedente familiar y personal de trombosis, tratamiento farmacológico, comorbilidades, diagnóstico de síndrome antifosfolípidos (SAF) según criterios de Sapporo,⁹ tiempo de evolución del LES y actividad lúpica extra renal] y variables de laboratorio (creatinina sérica, TFGe, albuminuria, C3, C4, ANA, anti DNA, colesterol total, c-HDL, c-LDL, hemoglobina, plaquetas, cifra de leucocitos) al momento del diagnóstico del LES, cuando se estableció el diagnóstico de NL y al momento del evento trombótico. Se documentó el tipo histopatológico de NL de acuerdo con la clasificación de la OMS o ISN/RPS de la NL en aquellos pacientes que tuvieron biopsia renal. Por otro lado, se recabó la magnitud de la proteinuria al momento del diagnóstico del LES, del diagnóstico de la NL y a los tres y seis meses posteriores a su diagnóstico, así como el tratamiento y la evolución de la NL en relación con remisión parcial (RP: reducción > 50% de la proteinuria inicial o < 3 g/día) y completa (RC: reducción de la proteinuria a < 300 mg/día).

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media) y de dispersión de datos (desviación estándar) para variables continuas; frecuencias y percentiles para variables categóricas. Las comparaciones entre grupos fueron realizadas

con la prueba χ^2 , en el caso de proporciones, y con T de Student para grupos independientes, en el caso de variables continuas. Los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis se estudiaron mediante regresión logística. Se realizó un análisis multivariado, con base en el método Forward se incluyeron aquellos factores que en el análisis univariado presentaron una significancia estadística ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Características generales

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

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

(17.4 vs. 1.2%; $p < 0.001$), al igual que el antecedente personal de trombosis venosa (17.4 vs. 3.4%; $p = 0.01$). El antecedente personal de cáncer también fue más frecuente en este grupo de pacientes (8.7 vs. 1.2%; $p = 0.01$). En el resto de las características generales que se muestran en el cuadro 1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Características de los eventos de trombosis

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

La tasa de incidencia global para eventos trombóticos fue de 29.1 por 1,000 pacientes-año, de 19.8 por 1,000 pacientes-año para trombosis en el territorio venoso y de 9.3 por 1,000 pacientes-año para trombosis en el lecho arterial.

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

La edad promedio al diagnóstico del episodio de trombosis fue de 28 ± 9 años. En 80% de los casos el episodio de trombosis se presentó durante los primeros cuatro años posteriores al diagnóstico del LES. La relación temporal entre los eventos trombóticos y la actividad renal mostró que 95% de los casos de trombosis se presentó durante los primeros tres meses posteriores al diagnóstico de NL, independientemente del lecho vascular afectado (arterial o venoso).

Características del lupus eritematoso generalizado

La actividad extrarrenal observada con mayor frecuencia en esta población fue la articular en 80% de los pacientes ($n = 160$), seguida de actividad mucocutánea con 65% ($n = 130$); hematológica, 60% ($n = 120$); serositis, 22.5% ($n = 45$); fenómeno de

Cuadro 1. Características generales de los pacientes.

Variabes	n = 200 (%)
Edad al Dx LES (años/ $X \pm DE$)	26 ± 8
Edad al Dx NL (años/ $X \pm DE$)	28
Género (femenino)	177 (88.5)
AHF de trombosis arterial	38 (19)
AHF trombosis venosa	2 (1)
Antecedente personal de trombosis arterial	6 (3)
Antecedente personal de trombosis venosa	10 (5)
Abortos en el primer trimestre	1 (0.5)
Abortos tardíos	8 (4)
Uso de anticonceptivos	26 (13)
Tabaquismo	43 (21.5)
Diabetes mellitus 2	10 (5)
Cáncer	4 (2)
HAS	74 (37.5)

Dx: diagnóstico; NL= nefropatía lúpica. LES = lupus eritematoso sistémico. AHF: antecedente heredofamiliar. HAS: hipertensión arterial sistémica.

Raynaud, 20.5% (n = 41), y 2.5% de los pacientes (n = 5) tuvo diagnóstico previo de SAF. Al comparar las manifestaciones extrarrenales entre los pacientes que presentaron un episodio de trombosis con aquellos que no lo presentaron, únicamente se observó una mayor frecuencia de serositis (39.1 vs. 20.3%; p = 0.04) en el primer grupo de pacientes. En el resto de manifestaciones extrarrenales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Características de la nefropatía lúpica

Del total de pacientes estudiados, 73% (n = 147) contó con biopsia renal. La distribución global para cada una de las clases de NL diagnosticadas (n = 186; en consideración de las formas puras y mixtas) fue la siguiente (Figura 1):

- La NL clase IV fue la más frecuente con 40.8% de los casos (n = 76).
- La NL clase V, 36.2% (n = 67).
- La NL clase III, 20.9% (n = 39), y
- La NL clase II, 2.1% (n = 4).

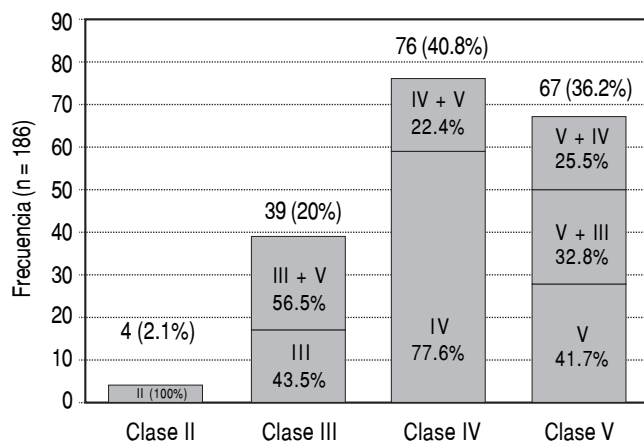


Figura 1. Distribución global de las diferentes clases de nefropatía lúpica en los pacientes con biopsia renal. La n total de las clases de NL, incluyendo formas puras y mixtas, fue de 186, en 147 biopsias renales.

El 73.4% de los pacientes con biopsia renal (n = 108/147) presentó lesiones histopatológicas puras y 26.6% (n = 39/147) correspondió a clases mixtas de NL:

- 77.6% de los casos de NL clase IV (n = 59/76) correspondió a formas puras y 22.4% (n = 17/76) a formas asociadas con NL clase V (clase IV + V).
- 41.7% de NL clase V (n = 28/67) correspondió a formas puras, 32.8% (n = 22/67) asociadas a NL clase III (clase III + V) y 25.5% (n = 17/67) asociadas a NL clase IV (clase IV + V), y
- 43.5% de la NL clase III (n = 17/39) correspondió a formas puras y 56.5% (n = 22/39) a formas asociadas a NL clase V (clase III + V) (Figura 1).

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

Características del tratamiento

En relación con el tratamiento inmunosupresor inicial de la NL en toda la población estudiada se observó que el fármaco utilizado con mayor frecuencia fue la prednisona en 99.5% (n = 199) de los pacientes, seguida de azatioprina en 61.5% (n = 123), ciclofosfamida (CFM) en 52% (n = 104), mofetil micofenolato (MMF) en 10.5% (n = 21) y ciclosporina A (CsA) en 1.5% (n = 3) de los casos. Por otro lado, 71.5% (n = 143) de los pacientes se encontraba con tratamiento a base de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); 23.5%

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

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

(n = 47), a base de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA); 36.5% (n = 73), con diuréticos; 26% (n = 52), con hidroxiclороquina y 20% (n = 40) con tratamiento a base de ácido acetilsalicílico.

Al comparar el tratamiento entre los grupos, únicamente se observó que los pacientes sin un episodio de trombosis utilizaban azatioprina con mayor frecuencia (65 *vs.* 34.8%; p < 0.001), IECAS (74.6 *vs.* 47.8%; p = 0.01) y ARA (25.4 *vs.* 8.7%; p = 0.07 tendencia estadística).

Características de laboratorio

En el total de la población estudiada, al momento del diagnóstico de la NL, el promedio de la creatinina sérica fue de 1.14 ± 0.8 mg/dL, con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) promedio de 82 ± 37 mL/min/1.7 m²SC y una media de albuminuria de 7.2 ± 6.8 g/día. Al comparar estos indicadores entre los grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en creatinina sérica (1.15 ± 0.86 *vs.* 1.06 ± 0.66 mg/dL; p = NS), TFGe (82 ± 37 *vs.* 82 ± 36 mL/min; p = NS), albuminuria (incluso los pacientes que desarrollaron trombosis

tenían un grado menor de albuminuria 5.5 ± 4.5 *vs.* 7.4 ± 7 g/día; p = NS) y tampoco en los marcadores séricos de actividad lúpica (Cuadro 3).

Por otro lado, en el grupo de pacientes que desarrolló un evento de trombosis, al momento del episodio, el promedio de creatinina sérica fue de 1.7 ± 1.6 mg/L, TFGe de 77 ± 44 mL/min/m²SC y albuminuria de 3.3 ± 2.6 g/día. Dado que 95% de los episodios de trombosis se presentó durante los primeros tres meses posteriores al diagnóstico de la NL; se comparó el grado albuminuria entre los grupos a los tres y seis meses posteriores al diagnóstico de la NL, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes con y sin complicaciones trombóticas (5.2 ± 6.9 *vs.* 3.9 ± 4.1 g/día; p = 0.3 a los tres meses y 3.1 ± 2.7 *vs.* 3.1 ± 4.0 g/día; p = 0.9 a los seis meses).

Seguimiento y evolución de la nefritis lúpica

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes fue de 52 ± 42 meses. La proporción de pacientes con remisión parcial y completa en el grupo general

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

Variables	General, n = 200		Sin trombosis, n = 177		Con trombosis, n = 23		p
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE	
TAM (mmHg)	97	13	97	14	97	10	NS
IMC (kg/m ²)	24.8	4.5	25	4.5	23.8	4.5	NS
Hemoglobina (g/dL)	11.8	2.3	11.8	2.3	11.7	2.5	NS
Leucocitos/mcL	6.839	3.3	6.771	3.325	7.386	3.382	NS
Linfocitos/mcL	1183	879.6	1202	909	1031	582	NS
Plaquetas/mcL	254	116	257	116	229	112	NS
Glucosa (mg/dL)	97	43.5	97	46	96	24	NS
BUN (mg/dL)	23	16.5	23	16	25	19	NS
Creatinina (mg/dL)	1.14	0.8	1.15	0.86	1.06	0.66	NS
Albumina sérica (g/dL)	2.33	0.8	2.31	0.8	2.46	0.8	NS
Triglicéridos (mg/dL)	259	127.9	261	126	245	145	NS
Colesterol total (mg/dL)	270	94	263	98	238	60	NS
C-HDL (mg/dL)	51	28.2	50	29	54	26	NS
C-LDL (mg/dL)	137	55.1	141	57	122	46	NS
Albuminuria (g/día)	7.2	6.8	7.4	7	5.5	4.5	NS
TFGe (mL/min)	82	37.2	82	37	82	36	NS
ANA	1,595	1,901	1,581	1,867	1,689	2,177	NS
AntiDNA	457	1,004	468	1,027	373	833	NS
C3	58	29.6	59	31	51	21	NS
C4	9.3	6.4	9.5	6.6	7.6	4.8	NS
VSG (mm/h)	43	27	43	27	42	27	NS

TAM: presión arterial media. IMC: índice de masa corporal. TFGe: tasa de filtración estimada mediante ecuación MDRD. ANA: anticuerpos antinucleares. AntiDNA: anticuerpos antiDNA. VSG: velocidad de sedimentación globular.

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

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas

En el cuadro 4 se muestran los factores de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos incluidos en el análisis univariado y multivariado. Para este análisis, únicamente se consideraron como SAF a aquellos pacientes ($n = 5$) que tenían este diagnóstico previamente. Los factores de riesgo que se asociaron con mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas en el análisis univariado fueron:

- Diagnóstico previo de SAF (RM = 48.8; IC95% 5.4-441.7; $p = 0.001$).
- Antecedente personal de trombosis arterial (RM = 18.4; IC95% 3.1-107.3; $p = 0.001$) y venosa (RM = 6.0; IC95% 1.5-23.1; $p = 0.009$).
- Presencia de serositis (RM = 2.5; IC95% 1.01-6.2; $p = 0.048$).
- Creatinina sérica (RM = 1.4; IC95% 1.03-2.0; $p = 0.032$).
- Antecedente personal de cáncer (RM = 8.3; IC95% 1.1-62.2; $p = 0.039$), y
- Tiempo en meses para alcanzar la remisión parcial de la NL (RM = 1.03; IC95% 1.05-1.07; $p = 0.023$).

Por otro lado, el factor que mostró un efecto protector para el desarrollo de complicaciones trombóticas fue el uso de IECAS (RM = 0.26; IC95% 0.10-0.63; $p = 0.003$).

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

El SAF fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de trombosis, cuyo diagnóstico se

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

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

RM: razón de momios. AZA: azatioprina. IECAS: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

confirmó en 6.5% (n = 13) de la población. De éstos, 38.4% de los casos (5/13) ya contaba con el diagnóstico previo de SAF y, por lo tanto, con el antecedente personal de trombosis (dos casos de trombosis arteriales y tres casos de trombosis venosas). Todos los pacientes con SAF presentaron algún tipo de complicación trombótica; de las cuales, 38.4% (n = 5/13) correspondió a un episodio de retrombosis (pacientes con SAF previo) y en el restante 61.7% (n = 8/13) se trató del evento trombótico definitorio de SAF. El 77% de los casos correspondió a trombosis venosas y 23% a trombosis en el lecho arterial.

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

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

En relación con el tratamiento de los cinco pacientes con diagnóstico de SAF previo, tres estuvieron bajo anticoagulación con cumarínicos y dos con heparina (ninguno de ellos con antiagregante plaquetario). El resto de pacientes con SAF (n = 6) no tenía algún tipo de profilaxis para trombosis.

Factores de riesgo de la población con exclusión de pacientes con SAF

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

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudiaron 200 pacientes con el diagnóstico de LES, todos ellos con NL y seguimiento promedio de 4.3 ± 3.5 años. La tasa de incidencia global para eventos trombóticos fue de 29.1 por 1,000 pacientes-año; de 19.8 por 1,000 pacientes-año para trombosis venosa y de 9.3 por 1,000 pacientes-año para trombosis en el lecho arterial. Esta tasa de incidencia elevada coincide con lo informado por Romero, *et al.*, quienes reportaron una tasa de incidencia de eventos trombóticos en pacientes con LES de 36.3 por 1,000 pacientes-año, que se encuentra dentro del rango de incidencia observado en otras series, el cual oscila entre 16 y 51.9 episodios por 1,000 pacientes-año, resaltando que estos estudios incluyen pacientes con o sin afección renal.^{5-7,10}

La incidencia acumulada global de eventos trombóticos fue de 11.5% en la presente población, de 8% para trombosis venosas y 4% para las arteriales. Esto concuerda con lo reportado en la literatura y sobre todo con los resultados de Mok, *et al.*, quienes estudiaron los factores de riesgo para tromboembolismo en un grupo multiétnico (chinos, afroamericanos y caucásicos) de pacientes lúpicos incidentes; reportaron una incidencia global de 13.2%, de 5.1% (chinos) a 8.1% (afroamericanos) para trombosis arterial y de 3.7% (chinos) a 10.3% (caucásicos) para la venosa.¹⁰ En el mismo estudio, los autores refieren que hasta 65% de las trombosis arteriales correspondieron a EVC/ataque isquémico transitorio y 80% de las venosas a TVP/TEP. Si bien los sitios de afección son similares, en el presente estudio 88.2% de las trombosis venosas correspondieron a TVP/TEP y 87.5% de las arteriales, a EVC.

El 83.6% de los eventos trombóticos (n = 19) se presentaron durante los primeros cinco años posteriores al diagnóstico del LES y 95% de éstos se presentaron durante los primeros tres meses posteriores al diagnóstico de la NL. Estos hallazgos corroboran que la mayor incidencia de eventos trombóticos en pacientes con LES (hasta de 80% referida en otras series) se presenta en la etapa inicial de la enfermedad.¹¹ Sin embargo, la relación temporal entre complicaciones trombóticas y el inicio de la NL no se ha evaluado en estudios previos.

En el presente trabajo se estudió una serie de factores de riesgo clásicos para el desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con LES, como tabaquismo, diabetes mellitus, edad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad renal crónica (ERC) y obesidad.^{4,7,12,13} Ninguno de estos

factores de riesgo tradicionales se asoció con mayor riesgo de trombosis en nuestra población, lo que podría sugerir la presencia de otros factores de riesgo relacionados con el LES o la actividad renal que tendrían mayor peso para el desarrollo de complicaciones trombóticas en estos pacientes.

Por otro lado, también se estudiaron características clínicas y laboratoriales específicas del LES como factores de riesgo para complicaciones trombóticas. La presencia de serositis fue más frecuente en el grupo de pacientes con trombosis (39.1 *vs.* 20.3%; $p = 0.04$), lo cual se reportó por otros autores en pacientes con LES de ascendencia china,¹⁰ y en el análisis multivariado se asoció con cinco veces más riesgo (OR = 5 IC95% 0.95-26.9; $p = 0.05$) para desarrollar complicaciones trombóticas. El fundamento teórico de la asociación entre serositis y complicaciones trombóticas observada en otros estudios no se ha dilucidado y probablemente está en relación con el uso más frecuente de AINEs y/o con la utilización de dosis mayores de esteroides en el transcurso de la enfermedad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la frecuencia de actividad articular, cutánea, hematológica, neurológica, fenómeno de Raynaud y grado de actividad de la enfermedad (SLEDAI) entre los grupos con y sin complicaciones trombóticas en nuestra población, como ha sido informado en otras series.^{5,14}

En relación con las características renales como factores de riesgo para complicaciones trombóticas estudiadas en nuestra población, no se documentó que alguna clase específica de NL confiriera un mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas, lo cual contrasta con lo referido por Mercadal y Pasquali, quienes reportaron que la NL clase V es la que confiere el mayor riesgo de trombosis, con una incidencia de complicaciones trombóticas reportadas de 23 a 28% para este tipo histológico.^{15,16} El análisis del riesgo trombótico conferido por cada una de las clases de NL constituye una de las fortalezas del estudio, ya que si bien existen estudios previos en relación con el riesgo de complicaciones trombóticas en pacientes con LES y NL, el riesgo se ha analizado como NL en forma general y no en forma específica con cada una de las clases de NL.^{17,18} No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cifra de creatinina sérica, TFGe, albúmina sérica, grado de proteinuria, frecuencia de pacientes con ERC, frecuencia de remisiones parciales y totales entre los pacientes con y sin complicaciones trombóticas. Sin embargo, aquellos pacientes que no desarrollaron

complicaciones trombóticas tuvieron una menor duración de la actividad renal y alcanzaron una remisión parcial en menor tiempo que los pacientes con trombosis (9.8 \pm 10 *vs.* 24 \pm 36 meses; $p = 0.001$). Estos hallazgos coinciden con lo reportado por otros autores, quienes postulan que el riesgo de trombosis en pacientes con LES con actividad renal está más bien relacionado con la duración de la enfermedad renal (mayor en los pacientes con trombosis en nuestro estudio) que con la magnitud de proteinuria, la cual no se ha asociado con mayor riesgo de trombosis en estudios previos.^{16,19} El mecanismo fisiopatológico postulado sugiere que el mayor tiempo de enfermedad renal incrementa el tiempo de exposición a factores inflamatorios, los cuales estimulan mecanismos protrombóticos.

En nuestra población se confirmó el riesgo importante de retrombosis conferido por el SAF. En el análisis multivariado, el SAF se mantuvo como el principal factor de riesgo independiente con 126 veces más riesgo para desarrollar un nuevo episodio de trombosis en relación con pacientes con LES y NL sin SAF. Todos los pacientes con el diagnóstico de SAF previo y bajo tratamiento con anticoagulación presentaron un evento de retrombosis, lo cual contrasta con lo reportado por Tarr, *et al.*, quienes observaron 8.3% de retrombosis en pacientes con SAF y bajo anticoagulación.^{20,21} Por otro lado, se documentó que los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) persistentemente elevados, positividad para el AL y anticuerpos antiB2GPI aumentan el riesgo de trombosis en pacientes con LES.²²⁻²⁷ El análisis de la positividad para los diferentes tipos de anticuerpos (aCL, AL, aB2GPI) como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas en nuestro trabajo no se realizó debido a la imposibilidad para recabar estas determinaciones en todos los pacientes. Esto constituye una deficiencia metodológica para valorar su papel como factor de riesgo en nuestra población; sin embargo, consideramos que esto no invalida los resultados ni las conclusiones. Finalmente, el antecedente personal de trombosis arterial se asoció con 24 veces más riesgo para un episodio de retrombosis.

Un hallazgo interesante en relación con el tratamiento fue el efecto protector para el desarrollo de complicaciones trombóticas de los IECAS. La utilización de estos fármacos se relacionó en el análisis multivariado con una disminución de 526% en el riesgo de presentar complicaciones trombóticas (RM = 0.19; IC95% 0.03-0.98; $p = 0.04$) en relación con los pacientes con LES y NL que no utilizaban estos fármacos. Se conoce que la activación del sistema

renina-angiotensina-aldosterona induce alteraciones en la función del endotelio, plaquetas, cascada de la coagulación y fibrinólisis, los cuales pueden ser bloqueados con la administración de IECAS.²⁸ Se ha demostrado que los IECAS tienen un efecto benéfico en estados protrombóticos, independiente de su efecto sobre la presión arterial,²⁹ que disminuyen los niveles de marcadores de activación plaquetaria (p-selectina y glicoproteína-V soluble) y del activador tisular del plasminógeno³⁰ y reducen el riesgo de presentar nefritis lúpica y el grado de actividad de la enfermedad.³¹ El fundamento teórico del efecto protector de los IECAS en nuestra población estaría en relación con una combinación de efectos; por un lado, con una disminución en la gravedad de la actividad renal y por el otro, con una mejoría en la función endotelial y en las alteraciones hemorreológicas observadas en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Las complicaciones trombóticas en nuestra población de pacientes con LEG y NL fueron frecuentes, con una tasa de incidencia de 27.8 episodios por 1,000 pacientes-año, similar a las referidas en otras series. El lecho vascular más afectado fue el venoso. Los factores de riesgo relacionados con un incremento en el riesgo de trombosis fueron el antecedente personal de trombosis arterial, la presencia de serositis y el diagnóstico previo de SAF. Es de considerar que el uso de IECAS se asoció con una reducción en el riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas.

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

REFERENCIAS

1. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(5): 345-51.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine Baltimore* 2003; 83: 299-308.
3. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Guo-Zhong F, Elvin K, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus-a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 186.
4. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al., for the LUMINA Study Group: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA).

- XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3947-57.
5. Romero-Díaz J, García-Sosa I, Sánchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol* 2009; 36(2): 1-8.
6. Kaiser R, Cleveland AM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis Feb* 2009; 68: 238-41.
7. Calvo-Alen J, Toloza SMA, Fernandez M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2060-08.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
10. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2774-82.
11. Chang ER, Pineau CA, Bernatsky S, et al. Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1780-4.
12. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.
13. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513-9.
14. Choojitarom K, Verasertniyom O, Totemchokchayakarn K, et al. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2008; 27(3): 345-51.
15. Mercadal L, du Montcel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1771-8.
16. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, et al. Lupus membranous nephropathy: longterm outcome. *Clin Nephrol* 1993; 39: 175-82.
17. Mok CC, Tong KH, To CH, et al., Risk and predictors of arterial thrombosis in lupus and non-lupus primary glomerulonephritis. A comparative study. *Medicine* 2007; 86(4): 203-09.
18. Sisó A, Ramos-Casald M, Bové A, et al. Previous antimalarian therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008; 17: 281-8.
19. Sun HO, Hu WX, Xie HL, et al. Long-term outcome of Chinese patients with membranous lupus nephropathy. *Lupus* 2008; 17: 56-61.
20. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32(2): 131-7.
21. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007; 16(1): 39-45.
22. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis pre-

- vention in patients with SLE with and without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61(1): 29-36.
23. Danowski A, Leitao de Azevedo MN, et al., Determinants of Risk for Venous and Arterial Thrombosis in Primary Antiphospholipid Syndrome and in Antiphospholipid Syndrome with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol June* 2009; 36(6): 1195-9.
 24. Vayá A, Santaolalia M, Micó L, et al. Thrombotic events in systemic lupus erythematosus. Its association with acquired and inherited thrombophilic defects. *Clin Hemor Microcirc* 2008; 40: 79-97.
 25. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32.
 26. De Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, et al. Beta2 glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004; 104: 3598-602.
 27. De Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, et al. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005; 105: 1540-5.
 28. Remková A, Remko M. The role of rennin-angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. *Physiol Res* 2009; 27.
 29. Remková A, Kratochvíl'ová H, Durina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008; 22(5): 338-45.
 30. Erkan D, Lockshin MD. New treatments for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 129-48.
 31. Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus-results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(7): 1093-06.

Reimpresos:

Dr. Ricardo Correa-Rotter

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
 Salvador Zubirán
 Vasco de Quiroga, Núm. 15
 Col. Sección XVI,
 14080, México, D.F.
 Tel.: (55) 5513-4017, 5487-0900, Ext. 2505
 Fax: 56550382
 Correo electrónico: correarotter@prodigy.net.mx

*Recibido el 9 de septiembre 2010.
 Aceptado el 16 de diciembre 2011.*