

14
11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

INCIDENCIA, TIEMPO DE PRESENTACION Y FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LEG) DE RECIENTE DIAGNOSTICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
P R E S E N T A :
JUANITA ROMERO DIAZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE SANCHEZ GUERRERO



MEXICO, D. F.,

OCTUBRE DEL 2003

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACIÓN DISCONTINUA

Agradecimientos:

A mi madre, por su apoyo incondicional y su estímulo continuo. Por enseñarme que no hay barreras lo suficientemente fuertes cuando realmente se desea y se tiene claro un objetivo.

A mi esposo; Pepe, por su comprensión, paciencia y aliento continuos, por disfrutar conmigo los buenos momentos y ofrecerme un abrazo cálido en las situaciones difíciles.

A mi tutor, el Dr. Jorge Sánchez Guerrero porque ha sido un gran amigo, maestro y guía desde el momento en que lo conocí. A quien agradezco mucho sus consejos en aquellas situaciones en las que se ha requerido tomar una decisión.

A la Dra. Icelini García Sosa por el entusiasmo y dedicación en la mayor parte de este trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

La tasa de incidencia (TI) de trombosis venosa (TV) en mujeres postmenopáusicas (MPM) es de 8.4-10.9/100,000 y en MPM con cardiopatía isquémica (CI) de 428/100,000 años-persona (ap). En los pacientes prevalentes con lupus eritematoso generalizado (LEG), la tasa de incidencia de trombosis venosa es de 511/100,000 ap; pero se desconoce la tasa de incidencia de todas las trombosis (venosas y arteriales) en los casos incidentes con LEG. **Objetivo:** Determinar la tasa de incidencia, el tiempo de presentación y los factores de riesgo para todas las trombosis en los pacientes con LEG de reciente diagnóstico. (<1 año de acuerdo a los criterios de la ACR). **Métodos:** En una cohorte retrospectiva, se incluyeron 241 pacientes con LEG de reciente diagnóstico atendidos en nuestro Instituto durante el periodo de enero de 1991 a diciembre del 2001. Asimismo, de la consulta externa de Reumatología se seleccionaron 241 pacientes con diagnóstico reciente (≤ 1 año) de otras enfermedades autoinmunes (EAI), pareados por edad (± 3 años) y fecha de la primera visita al Hospital (± 1 año). Se excluyó a aquellos pacientes con un episodio previo de trombosis o aquellos que recibían tratamiento anticoagulante por cualquier otra causa. El periodo de seguimiento inició a partir de la primera visita al Hospital hasta el desarrollo del primer evento de trombosis, la última visita al Hospital, muerte, ó el término del tiempo de seguimiento (diciembre-2001), lo que ocurriera primero. La información fue obtenida a través de los expedientes médicos para lo que se empleó un formato estructurado que incluyó datos demográficos, antecedentes, IMC, características del LEG anticuerpos y tratamiento, historia ginecoobstétrica, factores de riesgo tradicionales, uso de antiagregantes plaquetarios, comorbilidad, etc. Se estimó el SLEDAI y el SLICC al momento de la trombosis o al final del periodo de seguimiento. La variable de desenlace fue el desarrollo de trombosis diagnosticado clínicamente, más cualquiera de los siguientes: USG Doppler, venografía o arteriografía, IRM o TAC, gammagrama V/Q de alta probabilidad o resultado histopatológico, todos los tipos y sitios de trombosis fueron registrados. **Análisis estadístico:** se utilizó estadística descriptiva, t -student, chi-cuadrada, tasas y densidad de incidencia, Kaplan-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Meier y riesgos proporcionales de Cox y regresión logística. Se consideró un valor de $p < 0.05$ de dos colas. **Resultados:** Los pacientes con LEG y EAI fueron comparables en edad 27.7 ± 10.7 vs 29.0 ± 10.7 años ($p = 0.18$), y en las otras características demográficas. En los pacientes con LEG, hubo 40 trombosis (21 venosas y 19 arteriales) en 836 pacientes-año (TI 4784/100,000); en el grupo de EAI hubo 5 trombosis (4 venosas y 1 arterial) desarrolladas en 1054 años-paciente (TI 474/100,000); RR 10.1 (95%IC 4.0-32.7; $p < 0.0001$). Los predictores de trombosis entre los 482 pacientes estudiados fueron: diagnóstico de LEG RR 11.2 (95%IC 3.9-32.2) e insuficiencia venosa RR 6.6 (95% IC 1.5-28.2). Entre los pacientes con LEG, los factores predictores de trombosis fueron insuficiencia venosa, SAF, vasculitis, acs anti- $\beta 2$ GPI, y SLEDAI. Ninguno de los factores de riesgo tradicionales se asociaron en forma significativa. El 50% (22/40) y 88% (35/40) de las trombosis ocurrieron durante los primeros 2 y 5 años respectivamente a partir del diagnóstico. **Conclusiones:** El LEG es un factor de riesgo muy alto para trombosis en comparación con la población general y con otras enfermedades autoinmunes. La trombosis es una manifestación temprana del LEG y se presenta predominantemente durante los primeros 5 años de evolución a partir del diagnóstico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INCIDENCIA, TIEMPO DE PRESENTACIÓN Y FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LEG) DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.

ANTECEDENTES

Las trombosis están entre las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. En Estados Unidos, dos millones de individuos mueren cada año debido a una trombosis arterial o venosa y un número similar presenta trombosis aunque sin consecuencias fatales, dentro de las que se incluyen: trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolia pulmonar no fatal (TEP), isquemia cerebral transitoria (ICT), trombosis vascular retiniana (TVR) y otros. Del 80% al 90% de todos los episodios de trombosis de origen incierto (no traumática o no quirúrgica) y cerca del 65% de las trombosis arteriales están asociadas con alguna alteración en los factores de coagulación o defectos plaquetarios que las inducen. De ellos, aproximadamente la mitad corresponde a una causa congénita y la otra mitad a defectos adquiridos. La tasa de incidencia (TI) de trombosis venosa (TV) en mujeres postmenopáusicas (MPM) es de 8.4-10.9/100,000 y en MPM con cardiopatía isquémica (CI) de 428/100,000 años-persona (ap). Estados Unidos, se calcula que la tasa de incidencia de todas las trombosis graves para la población general es de 1498/100,000 (5,785,000 casos totales) por año, de los cuales predomina la afección cerebrovascular (600/100,000), el infarto agudo miocárdico (600/100,000) y la TVP (159/100,000). Dentro de los principales factores de riesgo para trombosis arterial se encuentran el tabaquismo, la aterosclerosis, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia (sobre todo de baja densidad), una historia familiar positiva, la trombocitemia, etc. En el caso de trombosis venosa, predominan el antecedente de procedimientos quirúrgicos, traumatismos, insuficiencia venosa y síndrome nefrótico como factores de riesgo predisponentes (1).

Hay un grupo de pacientes con mayor riesgo de trombosis en quienes se ha referido un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia. Se sabe que las alteraciones que llevan a este estado de hipercoagulabilidad se deben a defectos en proteínas plasmáticas o defectos plaquetarios (2). Hay defectos hereditarios de

las proteínas plasmáticas que llevan a trombosis, tales como antitrombina III, proteína C y proteína S, cofactor II de la heparina, deficiencia del plasminógeno, resistencia a la proteína C activada/factor V de Leiden y otras mutaciones del factor V, la mutación G20210A de la protrombina, defectos en el sistema fibrinolítico/disfibrinogenemia, el síndrome de plaquetas pegajosas y otros. A este grupo de alteraciones generalmente se les denomina como "trombofilias hereditarias". Los defectos adquiridos en la función plaquetaria (3) y proteínas plasmáticas también están asociados con trombosis, incluyendo los defectos adquiridos en la proteína C, proteína S, antitrombina, resistencia adquirida a la proteína C activada, y otras. Estos defectos son las denominadas "trombofilias adquiridas", la más común de las trombofilias adquiridas es el síndrome antifosfolípido. Los defectos adquiridos en las proteínas plasmáticas llevan a trombosis de manera tan común como en las formas hereditarias.

El síndrome antifosfolípido (SAF), el cual incluye no solo los asociados al anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (aCL) sino también a los subgrupos recientemente reconocidos de anticuerpos antifosfolípido ó sus cofactores protéicos (beta-2-glicoproteína-I) y anticuerpos contra fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, protrombina, anexina-II y anexina-V. El SAF es uno de los defectos adquiridos más comunes asociado tanto a trombosis arterial como venosa ó ambos (4). Las trombosis y los episodios de vaso-oclusión asociados con estos anticuerpos incluyen trombosis del sistema venoso, sistema arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria, trombosis retiniana, y trombosis placentaria entre otros, estos anticuerpos también pueden estar asociados con síndromes clínicos relacionados. En un estudio publicado por la Dra. Sommers y cols se encontró que las trombosis se asociaron con mayor frecuencia al AL en comparación con las asociadas a aCL (5). Asimismo, en un trabajo de nuestro Departamento se demostró una asociación frecuente entre trombosis y acs anti- β GPI (6). Las manifestaciones clínicas pueden incluir: 1) trombosis arterial o venosa, 2) pérdidas fetales recurrentes, y 3) trombocitopenia, en orden descendente de acuerdo a su prevalencia (6).

En los últimos años, se ha descrito que la inflamación es otro factor de riesgo importante para aterosclerosis y trombosis (7,8); ambos, son un mecanismo importante de enfermedad cardiovascular como se ha documentado en diversos trabajos que muestran una clara asociación entre marcadores de inflamación y eventos cardiovasculares (9).

Por otro lado, hay enfermedades cuya base fisiopatogénica es la presencia de inflamación, entre ellas, el lupus eritematoso que constituye uno de los prototipos de este grupo de enfermedades.

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida en cuya patogénesis participan factores genéticos, ambientales y hormonales.

Dentro de los múltiples datos clínicos del LEG, las trombosis venosas y arteriales constituyen un hallazgo frecuente. Este fenómeno es esperable si consideramos que en los pacientes con lupus se suelen conjuntar factores protrombóticos tales como hipercolesterolemia, síndrome nefrótico, inmovilización y anticuerpos antifosfolípidos, entre otros (10). Sin embargo, hasta el momento no se conoce cuál es la incidencia de trombosis en pacientes con LEG ni los factores de riesgo asociados con su desarrollo.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la alta frecuencia de trombosis en el grupo de pacientes con LEG y a ausencia de datos sobre su incidencia y los factores de riesgo para trombosis en estos pacientes, es importante conocer su incidencia así como los factores asociados al desarrollo de las mismas con la finalidad de implementar medidas que modifiquen la frecuencia de su presentación y evitar el daño que éstas imponen.

HIPÓTESIS

El Lupus Eritematoso Generalizado es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de trombosis.

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar si el Lupus Eritematoso Generalizado, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de trombosis.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1. Estimar la incidencia de trombosis en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.**
- 2. Identificar los factores asociados con el riesgo de trombosis en Lupus Eritematoso Generalizado.**
- 3. Identificar la etapa de la enfermedad cuando ocurre la trombosis en pacientes con lupus eritematoso generalizado.**
- 4. Identificar los principales territorios afectados y sus factores de riesgo.**



METODOLOGIA

Diseño. Cohorte retrospectiva de inicio reciente.

SELECCIÓN DE PACIENTES:

Se identificaron a todos los pacientes de ingreso reciente al INCMNSZ con el diagnóstico de LEG, en el periodo de estudio. A partir de la revisión de expedientes clínicos se seleccionaron aquellos que se encontraban cursando el primer año de evolución de la enfermedad, para formar nuestra población de estudio.

Simultáneamente, se seleccionó a un paciente control por cada paciente con LEG, pareado por edad (± 1 año), sexo y fecha de ingreso al INCMNSZ (± 1 año), con alguna enfermedad reumática o autoinmune sistémica.

Información a recabar:

A través de la revisión de expedientes, se obtuvo información sobre aspectos demográficos, factores de riesgo para trombosis y en el caso de los pacientes con LEG información sobre la enfermedad. (Apéndices 1 y 2)

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que ingresaron al INCMNSZ entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre del 2000.
2. Pacientes con diagnóstico reciente (≤ 1 año) de Lupus Eritematoso Generalizado, de acuerdo a los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (Apéndice 3).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Criterios de exclusión:

1. Historia de trombosis venosa o arterial en cualquier territorio vascular, previa al diagnóstico de LEG.
2. Que el paciente lleve o haya llevado tratamiento anticoagulante por cualquier razón.

Criterios de eliminación:

Ninguno

Identificación del desarrollo de trombosis:

A partir de su ingreso, los expedientes de los pacientes con LEG y los de los controles, se revisaron a lo largo de su evolución hasta el momento del desarrollo de trombosis, la última consulta en el INCMNSZ, fallecimiento, o la vista previa al 31 de enero de 2001, lo que ocurrió primero.

En aquellos pacientes que dejaron de asistir al INCMNSZ durante un año ó más, dejaron de acumular tiempo de seguimiento (meses-paciente), limitándose el cálculo del periodo hasta la última fecha registrada en el expediente.

De esta forma, se identificaron todos aquellos casos de trombosis (arterial o venosa) ocurridos y se estimó la tasa y densidad de incidencia en el cual estos episodios se presentaron.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Definición de Trombosis:

Episodio clínico compatible, comprobado por estudio de imagen (US Doppler, Angiografía, Gammagrama Pulmonar, RMN) ó descripción patológica.

Actividad del Lupus:

Se determinó mediante un índice de medición de la actividad del LEG -SLEDAI- (14) (Apéndice 4). El SLEDAI es un índice desarrollado en colaboración por reumatólogos canadienses y estadounidenses, el cual ha sido validado en diversos países.

Uso de medicamentos:

Se registró el empleo, dosis y tipo de los siguientes: corticoesteroides, inmunosupresores, cloroquina ó hidroxicloroquina y anti-inflamatorios no esteroideos, así como cualquier otro tratamiento adyuvante para la enfermedad (apéndice 5). Los datos fueron obtenidos del tratamiento que el paciente recibía en el momento previo al episodio de trombosis o bien, al final del seguimiento en aquellos que no desarrollaron trombosis. Esta información se utilizó como una medida indirecta para estimar la actividad de la enfermedad.

Periodo de estudio.

Aquellos pacientes que ingresaron al INCMNSZ entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2000 con ≤ 1 año del diagnóstico fueron incluidos en el estudio.

Análisis estadístico.

Se empleó estadística descriptiva para la presentación de las características de las poblaciones estudiadas. Las variables categóricas se analizaron mediante prueba de chi cuadrada y las continuas por t de student para muestras independientes.

La frecuencia de trombosis se estimó mediante tasas de incidencia, utilizando años-paciente de seguimiento como denominador. Se utilizaron riesgo relativos como medida de asociación, definido como la incidencia de trombosis entre los pacientes con LEG dividido por la tasa estimada en el grupo control. Mediante regresión logística, se analizaron los factores de riesgo para trombosis en los pacientes con LEG y los controles. En los controles, se hicieron las mismas evaluaciones tomando como fecha índice, aquella de la consulta de reumatología más próxima a la fecha de la trombosis en los casos. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$, de dos colas.

Consideraciones éticas.

Debido a que el análisis fue retrospectivo y sólo se revisaron expedientes clínicos de los pacientes, el estudio no implicó riesgo alguno para los pacientes.

Monitoreo y progresión del estudio.

Se realizó una reunión quincenal entre el grupo de trabajo para evaluar las metas intermedias, el llenado de formas, el procesamiento de datos e información general. Así mismo, se tomaron decisiones relacionadas al curso del proyecto no previstas al inicio del estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

Características generales.

Se incluyeron 241 pacientes con LEG y 241 pacientes con enfermedades autoinmunes (EAI): artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, escleroderma, miopatías inflamatorias, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad tiroidea autoinmune. Ambos grupos fueron comparables en edad 27.7 ± 10.7 vs 29.0 ± 10.7 años, $p=0.18$. El tiempo de seguimiento fue de 3.47 ± 3.15 años vs 4.38 ± 3.61 años, $p=0.003$ entre los pacientes con LEG y EAI respectivamente. No hubo diferencias en otras variables demográficas (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas en los pacientes con LEG y EAI al ingreso.

Variable	LEG n=241	EAI n=241	p
Edad al diagnóstico	27.7 ± 10.7	29.0 ± 10.7	0.18
IMC inicial	22.8 ± 3.8	23.4 ± 4.1	0.08
Mujeres n(%)	211(88)	196(81)	0.06
Tabaquismo	73(30)	65(27)	0.40

No hubo diferencias en el número de gestaciones ($p=0.5$) ni abortos ($p=0.9$) entre los pacientes con LEG y EAI, respectivamente.

Comorbilidad en el grupo total.

Al evaluar la presencia de co-morbilidad se encontró que en el grupo de pacientes con LEG hubo una mayor frecuencia de hipertensión arterial ($p < 0.0001$), insuficiencia cardiaca ($p = 0.007$) y síndrome nefrótico ($p < 0.0001$). No se encontraron diferencias en el resto de las variables evaluadas. Tabla 2.

Tabla 2. Co-morbilidad entre los pacientes con LEG y EAI.

Variable	LEG n=241	EAI n=241	p
Diabetes Mellitus n(%)	13(5)	12(5)	0.9
Neoplasias	5(2)	4(2)	0.7
Insuf. Venosa	12(5)	7(3)	0.2
Dislipidemia	148/213	79/107	0.4
Insuf. Cardiaca	12(5)	2(1)	0.007
EPOC	1(1)	0	0.3
Hipertensión arterial	86(36)	23(10)	<0.0001
Sx nefrótico	55(23)	2(1)	<0.0001

Incidencia de trombosis.

En los 482 pacientes estudiados, hubo un total de 45 trombosis en 1891 años-paciente. Cuarenta de estas trombosis (89%) se presentaron en el grupo de pacientes con LEG y 5 (11%) en el de EAI.

El tiempo de seguimiento fue de 836 años –paciente vs 1054 años-paciente entre el grupo de LEG y EAI, respectivamente. La tasa de incidencia (TI) fue de 4784/100,000 y de 474/100,000 para ambos grupos respectivamente, dando un riesgo relativo (RR) de 10.1 (IC95% 4.0-32.7; $p < 0.0001$).

Factores de riesgo para trombosis.

Al evaluar las variables asociadas a la presencia de trombosis en el grupo total, se encontró una mayor frecuencia de insuficiencia venosa ($p=0.005$), mayor nivel de colesterol ($p=0.03$), mayor frecuencia de vasculitis ($p < 0.0001$) y tendencia a ser más hipertensos ($p=0.07$) en el grupo de pacientes con trombosis al compararlo con el grupo sin eventos tromboticos. No hubo diferencias en el resto de variables evaluadas. Tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas entre los pacientes con y sin trombosis en el grupo total.

Variables	Sin trombosis n=437	Con trombosis n=45	p
Edad al diagnóstico (prom±DE)	28.3±10.4	28.9±13.1	0.67
IMC	23.2±4.1	23.5±3.2	0.25
Gestaciones	1.4±2.1	1.66±2.5	0.41
Abortos	0.3±0.6	0.3±0.7	0.53
Colesterol máximo	273±85	345.1±362	0.03
C-LDL máximo	153.8±62.6	162.6±127.3	0.69
C-HDL mínimo	38.5±20.8	37.6±19.9	0.86
Triglicéridos	273±143	264±142	0.76
Tabaquismo, n(%)	127(29)	11(24)	0.45
Menopausia	34(9)	5(13)	0.45

Diabetes Mellitus	25(6)	0	0.15
Cáncer	7(2)	2(4)	0.20
Sx mieloproliferativos	2(1)	1(2)	0.26
Insuficiencia venosa	13(3)	6(13)	0.005
Hipertensión arterial	94(22)	15(33)	0.07
Dislipidemia	197(45)	30(67)	0.25
Síndrome nefrótico	50(11)	7(16)	0.42
Insuficiencia cardíaca	12(3)	2(4)	0.38
Vasculitis	62(14)	21(47)	<0.0001

Territorios afectados.

De los 40 eventos trombóticos en el grupo de pacientes con LEG, 19 fueron arteriales y 21 venosos. Los principales territorios afectados fueron: arterial cerebral (18/40), venoso profundo de miembros pélvicos (MPs) (13/40), arterial pulmonar (3/40), venoso cerebral (2/40), venoso superficial (2/40) y arterial mesentérico (1/40).

En el grupo de EAI, los territorios afectados fueron: venoso profundo de MPs (2/5), venoso superficial (1/5) arterial pulmonar (1/5), y arterial mesentérico (1/5).

Variables predictoras de trombosis en el grupo total.

Al evaluar los factores de riesgo para trombosis en el grupo total encontramos que las principales variables predictoras fueron la presencia de LEG el cual proporciona una RM de 11.2 (IC 95% 3.9 – 32.15), insuficiencia venosa RM 6.6 (IC 95%; 1.54 – 28.19), síndrome antifosfolípido RM 4.64 (IC 95%; 1.74 – 12.32) y vasculitis RM 3.2 (IC95%;1.5-6.73). Tabla 4.

Tabla 4. Variables predictoras de trombosis en el grupo total.

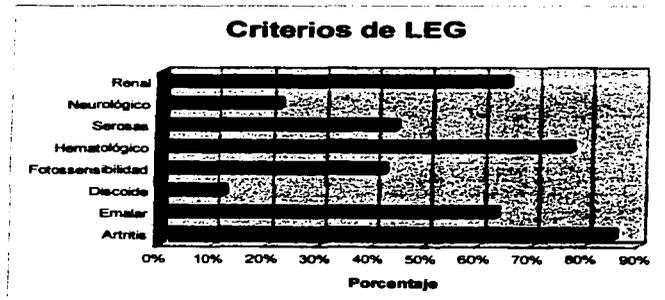
Variables Trombosis +	Razón de Momios	Intervalos de confianza (95%)
LEG	11.2	3.9 - 32.15
Insuficiencia venosa	6.6	1.54 - 28.19
Hipertensión arterial	1.02	0.41 - 2.5
Dislipidemia	1.56	0.88 - 2.76
Síndrome antifosfolípido	4.64	1.74 - 12.32
Tratamiento con Aspirina	0.3	0.08 - 1.13
Tratamiento con Cloroquina	0.56	0.24 - 1.32
Síndrome nefrótico	0.84	0.274 - 2.58
Inmovilización	1.82	0.66 - 4.98
ACO	1.09	0.39 - 3.04
Vasculitis	3.2	1.5 - 6.73

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Características y factores de riesgo en el grupo de pacientes con LEG.

El número de criterios entre los 241 pacientes con LEG al ingreso fue de 6.2 ± 1.6 . Las principales manifestaciones clínicas en el curso de la enfermedad fueron articulares (85%), hematológicas (77%) y renales (65%).
Figura 1.

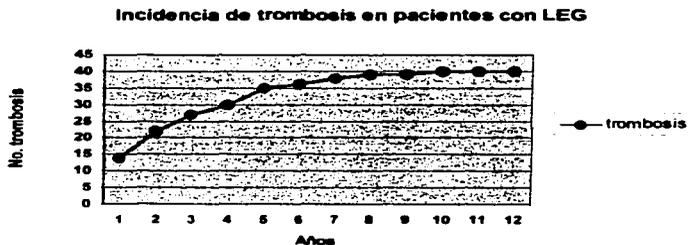
Figura 1. Criterios de clasificación en el grupo de pacientes con LEG.



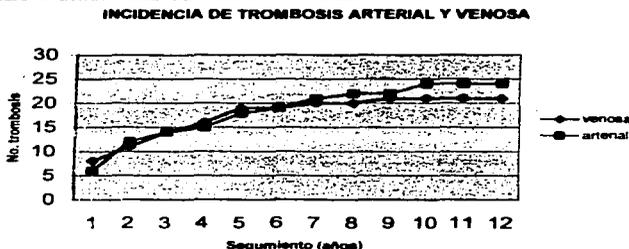
Incidencia de trombosis y factores de riesgo en el grupo de pacientes con LEG.

Entre los 241 pacientes con lupus hubo 40 trombosis de éstas, 22/40 (55%) ocurrieron dentro de los 2 primeros años a partir del diagnóstico y 35/40 (88%) durante los primeros 5 años, figura 2.

Figura 2. Incidencia de trombosis en el grupo de pacientes con LEG.



Por otra parte, la incidencia observada de trombosis arterial vs venosa a lo largo del seguimiento fue muy semejante. Fig 3.



Al comparar los grupos con y sin trombosis entre los 241 pacientes con LEG, en el primer grupo se encontró un predominio de insuficiencia venosa ($p=0.032$), afección a SNC ($p=0.002$), síndrome antifosfolípido ($p=0.002$), vasculitis ($p=0.005$), mayor actividad ($p<0.0001$) y menor uso de cloroquina ($p=0.08$). No se encontraron diferencias en la frecuencia de tabaquismo, uso de anticonceptivos, IMC y niveles de colesterol, variables de riesgo ya conocidas para trombosis. Tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas entre los pacientes con y sin trombosis en el grupo de pacientes con LEG.

Variables	Trombosis ausente n=201	trombosis presente n=40	p
Edad al diagnóstico (prom+DE)	27.6±6.4	27.9±11.5	0.87
IMC	24.3±5.3	23.9±4.0	0.25
Tabaquismo, n(%)	62(31)	11(28)	0.66
Gestaciones	1.4±2.2	1.3±1.7	0.79
Abortos	0.3±0.6	0.3±0.7	0.80
Afección en SNC	36(18)	16(40)	0.002
Diabetes Mellitus	13(7)	0	0.13
Insuficiencia venosa	7(3)	5(13)	0.032
Hipertensión arterial	73(37)	13(33)	0.63
Dislipidemia	121(60)	27(68)	0.17
Colesterol máximo	282.7	286.7	0.86
C-LDL máximo	149.2±64.6	168.1±139.1	0.46
C-HDL mínimo	42.3±22.7	37.8±20.4	0.45
Acs anticardiolipina	90(45)	17(43)	0.52
Acs anti-β2GPI	32(16)	4(10)	0.79
Síndrome nefrótico	48(24)	7(18)	0.32
Tratamiento con aspirina	35(17)	3(8)	0.15
T. con cloroquina	68(34)	8(20)	0.086
Sx antifosfolípido	14(7)	9(23)	0.002
Vasculitis	59(29)	21(53)	0.065
SLEDAI	3.9±4.1	8.5±5.8	<0.0001

Variables predictoras de trombosis en los pacientes con LEG.

En el análisis multivariado se encontró que las variables de mayor predicción para trombosis en los pacientes con LEG fueron la insuficiencia venosa (RR 6.4), síndrome antifosfolípido (RR 4.1), SLEDAI>8 (RR 6.9) y vasculitis (RR 2.9).

Tabla 6

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 6. Variables predictoras de trombosis en el grupo de pacientes con LEG.

Variables Trombosis +	Razón de Momios	Intervalos de confianza (95%)
Insuficiencia venosa	6.4	1.6 – 25.5
$\beta 2$ -GPI	1.6	0.9 – 2.9
Síndrome antifosfolípido	4.1	1.3 – 12.5
Vasculitis	2.9	1.3 – 6.5
SLEDAI ≥ 8	6.9	3.2 – 15.3

Al evaluar las diferencias entre los pacientes con trombosis arterial vs venosa, se encontró que los pacientes con trombosis venosa tuvieron un IMC más alto ($p=0.003$). Por otra parte, en el grupo de trombosis arterial tendieron a ser pacientes más activos ($p=0.08$), con mayor frecuencia de dislipidemia ($p=0.06$) y mayor frecuencia de positividad para acs aCL ($p=0.003$), no se encontraron diferencias en el resto de variables evaluadas. Tabla 7.

Tabla 7. Factores de riesgo para trombosis arterial y venosa.

Variables	Trombosis arterial n=29 n(%)	trombosis venosa n=25 n(%)	p
IMC ≥ 22	9(45)	23(85)	0.003
Insuficiencia venosa	3(15)	3(12)	0.77
Hipertensión arterial	7(35)	8(32)	0.83
Dislipidemia	15(75)	15(60)	0.06
Inmovilización	3(15)	3(12)	0.77
Acs anticardiolipina	11(58)	6(29)	0.03
Síndrome nefrótico	2(10)	5(20)	0.36
Acs anti- $\beta 2$ -GPI	2(11)	2(10)	0.9
Sx antifosfolípido	5(25)	4(16)	0.45
ACO	3(15)	5(20)	0.52
TRH	3(15)	3(12)	0.77
Vasculitis	10(50)	11(44)	0.69
SLEDAI ≥ 8	15(79)	11(52)	0.08

Predictores de trombosis

Las variables predictoras de trombosis arterial más fuertes fueron el SLEDAI (RR 4.34) y dislipidemia (RR 3.52). En el caso de trombosis venosa, las variables predictoras fue el IMC \geq 22 (6.48). tabla 8.

Tabla 8. Predictores de trombosis arterial y venosa.

Variables	Razón de Momios	Intervalos de confianza (95%)	p
Trombosis arterial			
Acs anticardiolipina	1.36	0.48 – 3.77	0.55
Hipertensión arterial	1.25	0.28 – 5.54	0.76
Dislipidemia	3.52	0.81 – 15.32	0.09
SLEDAI $>$ 8	4.34	0.89 – 20.98	0.06
Trombosis venosa			
Síndrome nefrótico	2.34	0.34 – 16	0.38
IMC $>$ 22	6.48	1.59 – 26.4	0.009

DISCUSION.

Las trombosis son manifestaciones comunes en los pacientes con LEG que se asocian con mayor mortalidad (15). En los diversos trabajos se ha publicado una frecuencia del 7.2% – 12%. Hay pocos estudios que intentan identificar la incidencia de trombosis en pacientes con LEG, la mayoría de trabajos publicados sobre trombosis en esta población, están dirigidos a identificar la prevalencia de esta manifestación y los factores asociados.

Sommers y cols, estudiaron la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP) y su relación con la presencia de acs antifosfolípido, en la cohorte de Johns Hopkins que incluyó a 678 pacientes con lupus eritematoso generalizado. El estudio estuvo compuesto por una parte retrospectiva en la que se identificaron todos los episodios de trombosis documentados a partir del diagnóstico de LEG y una parte prospectiva en la que se registraron las trombosis (TEP y TVP) que ocurrieron a partir del ingreso al estudio. La mayoría de los pacientes fueron mujeres con edades entre 20-39 años al diagnóstico de lupus. El 42% de los pacientes tuvieron ≤ 2 años de evolución de la enfermedad al momento de entrar a la cohorte. El tiempo de seguimiento osciló entre 0-14 años, el 44% de los pacientes tuvo un periodo de seguimiento mayor de 5 años. El 35% de los pacientes tuvo un primer episodio de TVP después del diagnóstico de lupus. La tasa de incidencia estimada para el primer evento de trombosis venosa fue de 5.1 casos por 1000 personas-año, de los cuales, 7(20%) ocurrieron dentro del primer año de seguimiento y 16(46%) durante los primeros 5 años a partir del diagnóstico, estimando una probabilidad de 9% (IC95% 6%-13%) de desarrollar una TVP dentro de los primeros 20 años de evolución a partir del diagnóstico. En los pacientes con títulos altos de anticoagulante lúpico (AL) (por el método de RVVT) se encontró que 12/38 (32%) tuvieron una TVP en algún momento después del diagnóstico de LEG estimando una probabilidad del 42% (IC95%, 21% – 63%) de presentar una TVP dentro de los primeros 20 años. Al evaluar la presencia de acs anticardiolipina (aCL), se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

encontró que 8/45(18%) pacientes con títulos altos de aCL tuvieron una TVP en algún momento de la evolución del LEG lo cual le confiere una probabilidad del 34% (IC95%, 11% - 57%) de tener una TVP durante los primeros 20 años de seguimiento. Cuando se compararon ambas curvas de supervivencia, se encontró una diferencia significativa ($p=0.0097$). En este trabajo, el 45% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo, sin embargo, no se determinó la influencia de éste ni otros factores de riesgo conocidos sobre la incidencia de trombosis.

En el presente estudio se encontró que el 88% de los 241 pacientes con LEG fueron mujeres y que lo fueron el 81% en el grupo de enfermedades autoinmunes. Ambos grupos fueron comparables en edad. El tiempo de seguimiento fue de 836 vs 1054 años-paciente en el grupo de lupus vs EAI, respectivamente. En total se documentaron 45 trombosis, 40(17%) en el grupo de LEG y 5(2%) en el de EAI con una tasa de incidencia de trombosis de 4784/100,000 y de 474/100,000 en el grupo de lupus y EAI respectivamente. De las 40 trombosis entre los pacientes con lupus, 22/40(55%) se presentaron dentro de los primeros 2 años de seguimiento y 35/49(88%) dentro de los primeros 5 años de evolución lo que permite observar que la trombosis es una manifestación temprana en la evolución de la enfermedad. Los principales territorios afectados fueron el arterial cerebral, el venoso profundo en MPs y el arterial pulmonar.

Entre las variables predictoras de trombosis en el grupo total, se encontró que las que confieren mayor riesgo son el tener LEG e insuficiencia venosa y entre el grupo de pacientes con lupus fueron insuficiencia venosa, síndrome antifosfolípido, anti- β 2GPI, aCL, vasculitis y mayor actividad (SLEDAI \geq 8). No se encontraron diferencias en la presentación de trombosis al analizarlos por grupos de edad.

El estudio presenta algunas limitaciones que deben comentarse, se trata de una cohorte retrospectiva, incipiente, donde la información fue extraída de los expedientes clínicos donde es factible pensar que la recolección de los datos pudiera tener algunas imprecisiones o sesgos. Sin embargo, en ambos grupos (EAI y LEG) dicha recolección se realizó de la misma manera y bajo las mismas

circunstancias y al estar pareados por edad y fecha de ingreso al Instituto, buscando que la información contenida en el expediente fuera similar.

Los resultados de nuestro estudio permiten identificar la magnitud y la importancia de esta manifestación en un grupo de alto riesgo como son los pacientes con lupus eritematoso generalizado ya que de los datos publicados sobre incidencia de trombosis en población general (Estados Unidos) se ha encontrado que ésta es de 8.4-10.9/100,000 y dicha tasa de incidencia se incrementa a 511/100,000 en los pacientes prevalentes con lupus. En el presente estudio encontramos que la tasa de incidencia entre los pacientes con alguna enfermedad autoinmune diferente del lupus es de 474/100,000 y ésta se eleva hasta 4784/100,000 entre los pacientes con lupus, es decir, 10 veces mayor que en el grupo con autoinmunidad y hasta 438 veces al compararlo con la población general, datos que reflejan el impacto de esta manifestación y la necesidad de implementar medidas de prevención.

CONCLUSIONES.

Con los siguientes datos, lo que podemos concluir es que la tasa de incidencia de trombosis en pacientes con lupus eritematoso generalizado es alta (4784/100,000) siendo de 474/100,000 en el grupo de pacientes con enfermedades autoinmunes. El lupus eritematoso generalizado es un factor de riesgo independiente y muy alto para trombosis. Por otro lado, la trombosis, es una manifestación temprana del LEG y se presenta predominantemente durante los primeros 5 años a partir del diagnóstico.

DEFINICIONES.

Diagnóstico de LEG. Se consideró diagnóstico de la enfermedad al momento en el que el paciente cumplió el cuarto criterio de clasificación para Lupus eritematoso generalizado (LEG) de acuerdo a los criterios de ACR (25).

Tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal. Estas variables fueron registradas como *alguna vez/nunca*.

Comorbilidad. Diabetes Mellitus (DM), cáncer, síndromes mieloproliferativos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperviscosidad, policitemia, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial sistémica, y síndrome antifosfolípido fueron considerados como *presente / ausente* de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico por el médico a cargo.

Dislipidemia. Se consideró *positiva* cuando al menos una de las determinaciones de lípidos estuvo por arriba de los valores de referencia para cada una de las fracciones: (colesterol total >200mg/dl, LDL >150, mg/dl, triglicéridos >150mg/dl) o menor de 35mg/dl en el caso de la fracción HDL. A su vez, se registraron los valores mínimo y máximo de cada una de ellos.

Tiempos de coagulación. Se registraron los valores documentados en el expediente y se consideró como anormal si éste valor superó el del control (TP y TTP).

Tratamiento. AINES, cloroquina, aspirina. Se consideró como *positivo* cuando el paciente recibió tratamiento con alguno de éstos fármacos por ≥ 6 meses previos al episodio de trombosis.

Inmovilización. Se consideró como *positiva* cuando el paciente permaneció en cama por ≥ 3 días ó si permaneció con alguna extremidad inmóvil por ≥ 4 semanas.

Trauma trombosis o las últimas 4 semanas del seguimiento en caso de no haber presentado trombosis.

Cirugía. Se consideró como *presente/ausente* si el paciente fue sometido a algún procedimiento quirúrgico previo al episodio de trombosis.

Embarazo. Se consideró como *presente/ausente* si ésta condición se documentó durante las 4 semanas previas al episodio de trombosis o las últimas 4 semanas del seguimiento, en caso de no haber presentado trombosis.

Actividad del LEG. Se midió a partir de los datos registrados en la evaluación por consulta externa de reumatología previa al episodio de trombosis ? Esta medición se realizó con una escala estandarizada (SLEDAI) de acuerdo a los criterios internacionales.

REFERENCIAS

1. Bick RL. Thrombosis y thrombophilia: diagnosis and management. Hematol Oncol Clin N Am 2003(17): 1-8
2. Angeles-Cano E, Sultan Y, Clauvel JP. Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus: possible relationship to endothelial cell damage. J Lab Clin Med 1979;94:312-23.
3. Hoylaerts MF, Thys Ch, Amout J, and Vermynen J. Recurrent Arterial thrombosis linked to autoimmnune antibodies enhancing von Willebrand Factor Binding to platelets and Inducing FcyRII receptor-mediated platelet activation. Blood 1998;81(8):2810-2817.
4. Asherson RA, Harris EN, Ghaavi AE. Arterial occlusions associated with antibodies to anticardiolipin (abstract). Arthritis Rheum 1985;28:S89.
5. Somers E, Kagder L, Petri M. Antiphospholipid atibodies and incidence of venous thrombosis in a Cohort of patientes with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002;29:2531-6
6. Rick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. Hematol Oncol Clin N Am 2003(17): 1-8
7. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. NEJM 1999;340(2):115-126.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. NEJM 1986;314:488-5000.
9. de Maat MPM, Bladjerg EM, Drivsholm T, Johnsen B. Inflammation, thrombosis and atherosclerosis:results of the Glostrup study. Journal of thrombosis and haemostasis 2003;1:950-957.
10. Alarcón-Segovia D, Pérez-Ruiz Angélica, Villa AR. Long-term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Journal of autoimmunity 2000;15:157-161.
11. Rosendaal FR et al, Venous Thrombosis: A Multicausal Disease; Lancet 1993; 353: 1167-73
12. Vessey M, Mant D, Smitha A, Yeats D. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism Finding in an Age Perspective Study, Br Med J (Clin Res Ed) 1986, 296, 259.
13. Venous Thromboembolic Disease and Combined Oral Contraceptives: Results of an International Multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet, 1995; 346: 1575-82
14. Bloemenkamp KWM et al. Enhanced by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. Lancet, 1995; 346:1593-96.

15. Drenkard K, Villa A, Alarcon-Segovia D & Pérez-Vázquez ME, Influence of the Antiphospholipid Syndrome in the Survival of Patients with Systemic Lupus Erythematosus, J Rheumatol, 1994; 21:6
16. Alarcon-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J, Preliminary Classification Criteria for the Antiphospholipid Syndrome Within Systemic Lupus Erythematosus, Sem Arthritis Rheum, 1992; 21: 275-86
17. Pearson SD et al, A Critical Pathway to Evaluate Suspected Deep Vein Thrombosis; Arch Intern Med ; 1995; 155: 1773
18. Elliot G et al, The Diagnostic Approach to Deep Vein Thrombosis, Sem Resp Crit Care Med, 21 (6) :511-519, 2000
19. American Heart Association; Heart an Stroke Facts ; Statistical Supplement, 1995, Dallas.
20. Caplan LR: Stroke: A Clinical Approach, 2da ed. Butterworth-Heinemann, 1993
21. Witterdink JL, Easton JD, Vascular Event Rates in Patients with Atherosclerotic Cerebrovascular Disease, Arch Neurol 49:857, 1992
22. Boley JJ, Brandt LJ, Intestinal Ischemia, Surg Clin North Am, 1992; 72:1
23. Bombardier C et al, Derivation of the SLEDAI. A disease Activity Index for Lupus Patients; Arthritis Rheum, 1992, 35:630-40

24. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE. Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. Arthritis Rheum 1985;28:594-5.

25. Lom-Horta H, Alarcón-Segovia D, Díaz-en E. Systemic Lupus erythematosus. Differences between patients who do, and who do not, fulfill classification criteria at the time of diagnosis. J Rheumatol 1980;7:831-837.

PAGINACIÓN DISCONTINUA

APENDICE I

Fecha: ___/___/___
 dd mm aa

Caso LEG # _____

Control # _____

Registro estudio: _____
Registro INNSZ: _____

I.- DATOS GENERALES.

1.- Nombre: _____

2.- Fecha de nacimiento: ___/___/___
 dd mm aa

3.- Fecha de primer criterio LEG: ___/___/___
 dd mm aa

4.- Fecha de 4 criterios LEG: ___/___/___
 dd mm aa

5.- Edad al diagnóstico de LEG: _____

6.- Fecha ingreso al INNSZ: ___/___/___
 dd mm aa

7.- SLICC al momento de la trombosis: _____

8.- Peso _____ kgs. 9.- Estatura _____ mts.

INDICE DE MASA CORPORAL (Kg/m2) _____

13.- Tabaquismo: No _____ Sí _____

II CRITERIOS DE CLASIFICACION LEG: (marcar los correspondientes) 0 (No) 1 (Sí)

1.- Artritis	0	1
2.- Eritema malar	0	1
3.- Lupus discoide	0	1
4.- Fotosensibilidad	0	1
5.- Ulceras orales	0	1
6.- Criterio hematológico	0	1
7.- Serositis	0	1
8.- Alteraciones SNC	0	1
9.- Alteraciones renales	0	1
10.- Criterio inmunológico	0	1
11.- Anticuerpos antinucleares	0	1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III COMORBILIDAD

Anticuerpos antifosfolípido:

1.- Anticoagulante lúpico:
Positivo Negativo No disponible

2.- VDRL
Positivo Negativo No disponible

3.- Anticuerpos anticardiolipina:*
IgG _____ IgM _____ No disponible
*valor máximo durante su seguimiento en el INNSZ

4.- Edad: < 40 años 0
 40-60años 1
 60-75 años 2
 >75 años 3

0 (no) 1 (sí) 2 (desconoce) 3 (no aplicable)

5.- Inmovilización

De la extremidad por ≥ 4 semanas:
Encamado por > 3 días:

6.- Cirugía mayor en las últimas 4 semanas:

7.- Cirugía ortopédica

8.- Neoplasias

9.- ACOc

Duración

10.- ACOp

Duración

11.- Síndrome aPL

12.- THR

13.- Síndrome mieloproliferativo

14.- Policitemia vera

15.- Traumatismo

16.- ICCV

17.- Embarazo

18.- EPOC

19.- Vasculitis

FACTORES ANTI-TROMBOTICOS

1. Tratamiento con AAS
2. Tratamiento con AINE
3. Tratamiento con Cloroquina

Problemas médicos activos o inactivos

- 1.- _____
- 2.- _____
- 3.- _____
- 4.- _____
- 5.- _____
- 6.- _____
- 7.- _____

IV HISTORIA GINECO-OBSTERICA: 0 (no) 1 (sí) 2 (desconoce) 3 (no aplicable)

VI. HISTORIA DE MENOPAUSIA _____

1. Edad de la menopausia: _____

2. Causa:

Natural _____

Quirúrgica (especificar motivo) _____

Quimioterapia _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AFENDICE 2

Asesor: _____ Caso # _____

INDICE SLICC
(Systemic Lupus International Cooperating Clinics SLE DAMAGE INDEX)

(El daño que ocurre desde el inicio del lupus, encontrado por evaluación clínica y presente durante por lo menos 6 meses. Episodios repetidos significa episodios separados por lo menos 6 meses además de tener una calificación de 2. La misma lesión no se puede calificar dos veces.)

Daño	Calificación
OCULAR (En cualquier ojo por evaluación clínica)	
Cataratas en cualquier ojo	1
Cambios en retina ó atrofia óptica	1
NEUROPSIQUIATRICO	
Alteración cognocitiva (ej. déficit de la memoria, dificultad para el cálculo, concentración deficiente, dificultad en el lenguaje escrito o hablado, nivel de desempeño deficiente)	1
ó	
Psicosis mayor	1
Convulsiones que requieran terapia por más de 6 meses	1
Accidente Vascular Cerebral en cualquier momento	1
calificación de 2 si es más de una vez	2
Neuropatía periférica o cranial (excluyendo la óptica)	1
Mielitis transversa.	1
RENAL	
TFG estimada o medida menor del 50%	1
Proteinuria de 24 hrs igual o mayor a 3.5 gms.	1
ó	
Enfermedad renal terminal (a pesar de diálisis o trasplante)	3
PULMONAR	
Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o P2 reforzado)	1
Fibrosis pulmonar (examen físico y de rayos X)	1
Pulmones pequeños (rayos X)	1
Fibrosis pulmonar (rayos X)	1
Infarto Pulmonar (rayos X)	1
CARDIOVASCULAR	
Angina ó puente en arterias coronarias	1
Infarto al miocardio en cualquier momento de la vida	1
(calificación de dos si es en más de una ocasión)	2
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico mayor de 3/6	1
Pericarditis por 6 meses ó pericardiectomía	1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

APENDICE 3

CRITERIOS REVISADOS DE 1982 PARA LA CLASIFICACION DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

1. ERITEMA MALAR: Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos.
2. LUPUS DISCOIDE: Placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular; en las lesiones más antiguas puede haber cicatrización atrófica.
3. FOTSENSIBILIDAD: Erupción cutánea a consecuencia de una reacción poco común a la luz solar, de acuerdo con la historia del paciente o la observación de un médico.
4. ULCERAS ORALES: Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora observada por un médico.
5. ARTRITIS: Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor (hipersensibilidad) hinchazón (inflamación) o derrame.
6. SEROSITIS: Pleuritis-historia convincente de dolor pleurítico o frote pleural escuchado por un médico, o evidencia de derrame pleural o pericarditis, detectada por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. ALTERACION RENAL: Proteinuria persistente de más de 0.5 gramos al día o mayor de 3+ si no se hace la cuantificación o cilindros celulares (pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulosos, tubulares o mixtos).
8. ALTERACION NEUROLOGICA: Convulsiones o psicosis en ausencia de medicamentos ofensivos o alteraciones metabólicas conocidas, p. Ej. Uremia, cetosis o desequilibrio electrolítico.
9. ALTERACION HEMATOLOGICA: Anemia hemolítica (con reticulocitosis o leucopenia) menor de 4000/mm³ (total) en dos o más ocasiones o linfopenia (menor de 1500/mm³) en dos o más ocasiones o trombocitopenia (menor de 100,000/mm³) en ausencia de medicamentos ofensivos.
10. ALTERACION INMUNOLOGICA: Preparación de célula LE positiva o anti-DNA: anticuerpo contra ADN nativo a títulos anormales o anti-Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear SM o prueba serológica positiva falsa para sífilis, que haya sido positiva por lo menos durante 6 meses y confirmada (como falsa) por inmovilización del *Treponema pallidum* o prueba fluorescente de absorción de anticuerpos del *treponema*.
11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES: un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o ensayo equivalente en algún momento en ausencia de medicamentos que se pueden asociar con el síndrome de "Lupus inducido por medicamentos".

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APENDICE 4

Asesor: _____ Caso # _____
 Nombre del Paciente: _____ Fecha: / / _____

(Ponga el peso en la columna de calificación del SLEDAI si la descripción está presente en el momento de la visita o se presentó en los 10 días anteriores)

Peso	Calificación SLEDAI	Descripción	Definición
8		Convulsiones	Reciente inicio, excluir causas metabólicas, infecciosas o por drogas.
8		Psicosis	Habilidad alterada para funcionar en actividades normales debido a alteraciones severas en la percepción de la realidad. Incluir: Alucinaciones, incoherencias, asociaciones débiles, contenidos del pensamiento empobrecidos, pensamiento ilógico, comportamiento raro, desorganizado o catatónico. Excluir la presencia de uremia o fármacos que puedan causar lo anterior.
8		Cerebro Orgánico	Función mental alterada con problemas en la orientación, la memoria u otra función intelectual. Síndrome funcional de inicio abrupto, características clínicas cambiantes como las siguientes: a) Incapacidad para concentrarse, o para mantener atención al medio ambiente. (Además de por lo menos de 2 de los siguientes) b) Alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna; aumento o disminución de la actividad psicomotora (excluir causas metabólicas, infecciosas o por drogas)
8		Visual	Cambios de la retina por el LEG; hemorragias retinales, exudados serosos o hemorragias en la coroides, neuritis óptica (que no se deba ni a hipertensión ni a infección ni a drogas)
8		Nervios Craneales	Neuropatía motora o sensorial de reciente inicio que involucre nervios craneales
8		Cefalea-Lupus	Cefalea persistente, severa, tal vez migrañosa, pero que no responde a fármacos analgésicos.
8		EVC	Síndrome nuevo. Excluir aterosclerosis
8		Vaculitis	Ulceración, gangrena, nódulos en dedos dolorosos, infección periungueal, hemorragias en astilla, vasculitis comprobada por biopsia o angiograma.
4		Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y síntomas de inflamación (ej: dolor, edema o derrame)
4		Miositis	Dolor y/o debilidad de músculos proximales, asociados con elevación de CPK/aldolasa o cambios en EMG o biopsia que muestre miositis
4		Cilindros	Hemáticos granulares o eritrocitarios
4		Hematuria	Más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas (litiasis infección)
4		Proteinuria	Más de 0.5 gms. En 2 hrs. Reciente inicio o aumento de más de 0.5g/24 hrs.
4		Piuria	Más de 5 leucocitos por campo. Excluir infección.
2		Rash nuevo	Establecimiento o recurrencia de rash tipo inflamatorio
2		Alopecia	Nuevo o reciente
2		Membranas Mucosas	Ulceraciones nasales u orales nuevas o recurrentes
2		Pleuras	Dolor pleurítico con frote pleural o derrame, o engrosamiento pleural
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con por lo menos uno de los siguientes: frote, derrame, ECG, ecocardiograma confirmatorio
2		Complemento bajo	Disminución de CH50, C3, C4, por debajo del límite normal del laboratorio (ej: 25%)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2		Unión de ADN Aumentada	Más del 25% de unión por prueba de Farr. Por arriba del valor normal de laboratorio (ej: 25%)
1		Fiebre	Más de 38° C. Después de excluir infección
1		Trombocitopenia	Menos de 100,000 plaquetas
1		Leucopenia	Menos de 3000 leucocitos (no debido a fármacos)

Calif.
SLEDAI
TOTAL _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AFENDICE 5
HOJA DE MEDICAMENTOS

Fecha: ___/___/___

Nombre: _____

Registro Estudio: _____

Visita No. _____

Medicamentos	Dosis
Prednisona	_____
Azatioprina	_____
Ciclofosfamida I.V.	_____
Ciclofosfamida V.O.	_____
Metotrexate	_____
6-Mercaptopurina	_____
Cloroquina	_____

AINE _____
(especificar tipo y dosis)

Analgésicos _____
(especificar tipo y dosis)

Otros _____
(especificar)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**