



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la  
Salud

**SEDE**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**TÍTULO**

Estimación de incidencia y factores predictores de trombosis durante los primeros  
años de la enfermedad en una cohorte incipiente de pacientes con Lupus  
Eritematoso Generalizado

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**Maestría en Ciencias Médicas**

PRESENTA

**Dra. Andrea Hinojosa Azaola**

TUTORES

**Dr. Francisco Jorge Sánchez Guerrero**  
**Dra. Juanita Romero Díaz**

Departamento de Inmunología y Reumatología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

México, D.F. Abril 2013.



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.

---

**DRA. ANDREA HINOJOSA AZAOLA**  
Alumna de Maestría en Ciencias Médicas

---

**DR. FRANCISCO JORGE SÁNCHEZ GUERRERO**  
Tutor

---

**DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ**  
Tutora

---

**DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS**  
Responsable de la Entidad Académica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo no habría podido realizarse sin el apoyo y esfuerzo de distintas personas.

Agradezco en especial a la Dra. Juanita Romero por el tiempo dedicado a este proyecto, por el consejo y apoyo en todo momento y en particular, durante estos dos años de la Maestría. Sus enseñanzas en Estadística trascenderán a otros trabajos que realice en un futuro.

Al Dr. Jorge Sánchez, le agradezco el haber concebido el estudio, el apoyo que me ha brindado no sólo durante la Maestría sino desde la Residencia. Aprecio el interés que tuvo en este estudio y el haber buscado en todo momento el tiempo para reunirnos y discutir el proyecto. Aprecio sus observaciones y valiosos comentarios, así como la enseñanza transmitida de cómo entender los datos desde distintas perspectivas.

Mi gratitud es también, para mis maestros de Maestría, en especial, el Dr. Sergio Ponce de León, el Dr. Juan Calva, el Dr. Alejandro González Garay y la Dra. María de Carmen Lara, quienes me acercaron con sus conocimientos y perspectivas a una visión más clara de cómo entender la ciencia y la vida cotidiana a través de la razón y la metodología.

Agradezco al Dr. Ángel Vargas Ruiz su asesoría sobre trombosis y sus mecanismos; el interés que tuvo en el presente proyecto enriqueció la perspectiva de los eventos trombóticos desde distintos ángulos. Los Químicos del Laboratorio de Coagulación a su cargo, Darinel y Andrés, merecen un especial agradecimiento por el procesamiento de las pruebas de trombofilia.

Mi gratitud es también para Pilar Lara y Zaira García por la labor que realizan día a día para mantener vigente la cohorte de pacientes que motivó este estudio. Al Dr. Mario Ocampo y la Dra. Alba Cicero, agradezco su apoyo en la obtención de datos.

A mis compañeros de Maestría, cómplices de horas de clase, tareas, exámenes y trabajos, agradezco su compañía y amistad; sin duda el camino habría sido más difícil sin su presencia.

Agradezco en especial a mis padres por el cariño y apoyo en todo momento, su ejemplo de lucha y esfuerzo son el principal motor para ser mejor Médico y mejor persona.

De manera especial agradezco a Gerardo el apoyo y compañía cotidianos, en particular durante los años de la Maestría, entendiendo el tiempo dedicado a la misma. Como compañera de vida seguiré trabajando por nosotros. Dedico con cariño esta tesis a él.

Andrea Hinojosa, marzo 2013.

## INDICE

Resumen.....	5
1. Marco teórico.....	7
2. Planteamiento del problema.....	15
3. Justificación.....	15
4. Pregunta de investigación.....	16
5. Hipótesis.....	16
6. Objetivos.....	16
7. Diseño del estudio.....	16
8. Pacientes y Métodos.....	16
9. Análisis Estadístico.....	20
10. Consideraciones Éticas y Financiamiento.....	21
11. Resultados.....	22
12. Discusión.....	26
13. Conclusiones.....	34
Referencias.....	36
Anexos.....	43

## RESUMEN

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune con gran diversidad clínica y serológica. Los eventos trombóticos constituyen una causa importante e independiente de morbilidad y mortalidad, ocurren con una frecuencia de 9-37% en pacientes con LEG, a una menor edad respecto a la población general, y son responsables del 27% de la mortalidad en estos pacientes. Las causas incluyen factores tradicionales y relacionados a LEG.

El objetivo principal del presente trabajo fue determinar la incidencia de trombosis en pacientes con LEG de inicio reciente durante los primeros años de la enfermedad e identificar los factores predictores de trombosis tanto tradicionales como relacionados a LEG. El alcance de identificar estos factores radica en reconocerlos de manera temprana para establecer estrategias preventivas.

Se estudió a 223 pacientes con LEG incluidos en una cohorte incipiente (menos de 12 meses de reunir cuatro o más criterios del Colegio Americano de Reumatología). Al ingreso se realizó una evaluación estandarizada que incluyó datos demográficos, somatometría, comorbilidades, características de LEG, tratamiento y determinaciones serológicas. Los pacientes fueron vistos cada 3 a 6 meses para evaluar actividad de lupus y tratamiento. Cada año se realizó una nueva evaluación clínica incluyendo índices de daño crónico y se tomaron muestras de sangre. Se definió trombosis por datos clínicos compatibles y confirmación por histopatología y/o gabinete. Se analizó sólo el primer evento trombótico. Se realizaron determinaciones de autoanticuerpos, marcadores de inflamación y de trombofilia.

Se utilizó estadística descriptiva, prueba *t* de Student, U de Mann-Whitney, Chi cuadrada, exacta de Fisher y análisis multivariado (regresión logística). Se determinó una fecha aleatoria (*dummy date*) durante el seguimiento de los pacientes sin trombosis, y se utilizó esta fecha para compararlos con los pacientes al momento del evento trombótico.

En 1162 años-paciente se presentaron 35 trombosis en los 223 pacientes (16%), tasa de incidencia de 30 por 1000-años paciente. El 57% ocurrió al inicio o durante

el primer año (mediana 11 meses), observándose disminución en la incidencia con el aumento en la duración de la enfermedad.

La presencia de al menos 2 factores de riesgo tradicional (OR 4.21, IC 95% 1.41-12.53,  $p=0.010$ ), vasculitis (OR 5.11, IC 95% 1.71-15.28,  $p=0.003$ ), síndrome nefrótico (OR 3.66, IC 95% 1.27-10.57,  $p=0.01$ ), mayor dosis de prednisona (OR 1.05, IC 95% 1.02-1.07,  $p=0.000$ ) y anticoagulante lúpico (OR 5.04, IC 95% 1.51-16.74,  $p=0.008$ ) se identificaron como factores predictores de trombosis.

En conclusión, desarrollaron trombosis 35 de los 223 pacientes (16%). La tasa de incidencia de trombosis fue de 30 por 1000 años-paciente en la cohorte estudiada. Más de la mitad de los eventos se presentaron durante el primer año de la enfermedad, con disminución de la incidencia con el tiempo de evolución de LEG. Se identificaron al menos 2 factores de riesgo tradicional, vasculitis, síndrome nefrótico, dosis de prednisona y anticoagulante lúpico como factores predictores de trombosis.

## ***Estimación de incidencia y factores predictores de trombosis durante los primeros años de la enfermedad en una cohorte incipiente de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado***

### **1. MARCO TEÓRICO**

#### **1.1 Lupus Eritematoso Generalizado**

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es la enfermedad autoinmune con mayor diversidad clínica y serológica, ya que puede afectar prácticamente cualquier órgano y presentarse con un amplio espectro de manifestaciones, desde leves como las articulares y mucocutáneas, hasta severas como las renales, neurológicas o cardíacas. Es por ello que se le considera como una *constelación* de diversas variables clínicas, debido a la variación que existe entre pacientes y entre distintos grupos étnicos [1].

Esta enfermedad representa el prototipo de patología autoinmune sistémica caracterizada por afección multiorgánica y la producción de autoanticuerpos. La heterogeneidad clínica se refleja en los 11 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982, de los cuales se requieren 4 para establecer el diagnóstico de LEG: Eritema malar, eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis (pleuritis o pericarditis), alteración renal (proteinuria o cilindros celulares), neurológica (crisis convulsivas o psicosis), hematológica (anemia, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia), inmunológica (anti-DNAc, anti-Sm o anticuerpos antifosfolípidos) y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos [2]. Recientemente el grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC), propuso y validó un sistema de clasificación alternativo, con 17 criterios de los cuales deben satisfacerse al menos 4 (incluyendo al menos 1 clínico y al menos 1 inmunológico), o bien, tener nefritis lúpica corroborada por biopsia más la presencia de ANA ó anti-DNAc positivos para clasificar como LEG [3].

La prevalencia de LEG oscila entre 20 y 150 casos por 100,000 personas, siendo mayor en afroamericanos, hispanos y asiáticos, grupos étnicos con enfermedad más grave [4]. Las variaciones étnicas en prevalencia y gravedad de la enfermedad han sido descritas, siendo la población caucásica la que presenta el

espectro menos grave y la mayor duración. Lo anterior justifica el gran interés internacional en estudiar cohortes multiétnicas de pacientes con LEG.

Los mecanismos fisiopatogénicos que participan en la enfermedad incluyen los siguientes [5,6]:

- **Genéticos:** Efectos de distintas variantes en un gran número de genes (e.g. componentes del complemento C4 y C1q), algunos polimorfismos y locus de riesgo (e.g. *TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1* e *IL-10*).
- **Ambientales:** Incluyen el tabaquismo, la exposición a la luz ultravioleta, sílice, medicamentos e infecciones (virus Epstein-Barr).
- **Hormonales:** Se desconocen los mecanismos que contribuyen a una mayor prevalencia de LEG en mujeres, con la participación del gen CD40 en el cromosoma X y la mayor gravedad de la enfermedad durante el embarazo.
- **Regulación epigenética de la expresión génica:** Metilación del DNA y modificaciones de histonas (acetilación y metilación) por medicamentos que inducen la enfermedad (e.g. Hidralazina y Procainamida).
- **Inmunológicos:** Incluyen la estimulación de respuesta inmune innata y adaptativa por autoantígenos (células apoptóticas), resultando en la activación de células dendríticas, secreción de citocinas inflamatorias y activación de células T efectoras que a su vez cooperan para que las células B produzcan autoanticuerpos, infiltran tejidos y tienen efecto citotóxico tisular. Los pacientes con LEG presentan diversos defectos en la regulación de la respuesta inmune (e.g. fagocitosis deficiente, producción/función inadecuada de células que suprimen células B autoreactivas, producción deficiente de IL-2 por células T, defectos en apoptosis, entre otros), así como anomalías en los linfocitos T y B (hiperactivación e hipoactivación).
- **Autoanticuerpos y complejos inmunes:** Los autoanticuerpos son los principales efectores del inicio de la enfermedad, inducen la primera fase clínica (inflamación articular, cutánea, glomerular, etc.) y los

- **Homocisteína:** Intermediario en el metabolismo de la metionina que ha mostrado una asociación modesta pero consistente con eventos trombóticos arteriales, sobretodo en portadores de la forma genética de hiperhomocisteinemia. Los niveles séricos incrementan con la edad, la creatinina sérica, la presión arterial sistólica, el género masculino, tabaquismo y consumo de café o alcohol. Los mecanismos potenciales son la alteración en la regulación vasomotora dependiente del endotelio, formación de LDL oxidada, estimulación de la proliferación de células de músculo liso, incremento en la producción de mediadores inflamatorios e inducción de un estado protrombótico con incremento en la activación plaquetaria y en la expresión de factor tisular e inhibición de la proteína C.
- **Proteína C Reactiva (PCR):** Los niveles altos de esta proteína se suman a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, contribuyendo a los eventos vasculares aterotrombóticos. Tiene un efecto directo sobre las células endoteliales, que incluye la regulación a la alta de moléculas de adhesión vascular, estimulación de mediadores inflamatorios y alteración en la vasodilatación dependiente de óxido nítrico. No está claro si representa un marcador de inflamación sistémica en la aterogénesis o si es una causa directa de enfermedad vascular.
- **Fibrinógeno:** Es el único factor de la coagulación para el que existe evidencia de asociación entre los niveles plasmáticos y el riesgo de eventos vasculares. Los niveles correlacionan con la edad, tabaquismo, diabetes mellitus, colesterol total y colesterol-LDL. Contribuye al desarrollo de placas ateroscleróticas al migrar hacia la íntima de las paredes vasculares dañadas, donde forma fibrina y sus productos de degradación, así como trombos murales. Este proceso desencadena la formación de mediadores de inflamación que promueven la migración y adhesión celular, la agregación plaquetaria, proliferación de células de músculo liso y de células espumosas.

Estudiar el comportamiento de estos factores en entidades como LEG, en donde existe inflamación crónica, resulta de interés para conocer el papel que juegan en el desarrollo de trombosis en estos pacientes.

Por otro lado, en los pacientes con LEG se han identificado algunos factores de riesgo para el desarrollo de trombosis; sin embargo, no se ha logrado explicar la totalidad de las causas. Entre estos factores destacan la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, el origen étnico (caucásicos y afroamericanos), nefropatía, actividad y duración de la enfermedad, uso de glucocorticoides e inmunosupresores, entre otros [14-16]. Es posible que estos factores actúen de manera sinérgica más que aislada.

El polimorfismo del factor V de Leiden es el factor de riesgo heredado más común para trombosis venosa en la población general. Un metaanálisis demostró que los pacientes con LEG y/o positividad para anticuerpos antifosfolípidos que presentan este polimorfismo tienen el doble de riesgo de desarrollar trombosis comparados con los pacientes sin el polimorfismo, concluyendo que el factor V de Leiden confiere un riesgo independiente para trombosis en estos pacientes [17].

El estudio de los factores procoagulantes en pacientes con LEG ha mostrado que tienen un efecto sinérgico con la inflamación sobre el riesgo de trombosis. Se ha observado actividad aumentada de los factores procoagulantes y disminuida de los factores anticoagulantes [18]; y por otro lado, se ha visto que los factores heredados de trombofilia (antitrombina III, deficiencia de proteína C y S, mutaciones del factor V de Leiden y mutación del gen de protrombina G20210A) no modifican el riesgo de trombosis en LEG [19]. Sin embargo, otros autores han sugerido que estos factores heredados de trombofilia en pacientes con LEG incrementan el riesgo de trombosis solos o en asociación con anticuerpos antifosfolípidos [20]. A la fecha, no existen estudios sobre la prevalencia de estos factores procoagulantes en pacientes mestizos mexicanos con LEG.

La hiperfunción plaquetaria es predominante en los pacientes con LEG, observándose hasta en el 85.7%. Existe evidencia de que la activación plaquetaria sostenida en estos pacientes es independiente de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, y que ocurre por mecanismos inducidos por células T a través de una vía dependiente de CD40 [21].

Recientemente se documentó que los pacientes con LEG que experimentaron algún evento trombótico presentaban niveles elevados de dímero D previo al

inmunocomplejos activan el complemento. Los principales autoanticuerpos en LEG incluyen ANA, anti-DNA, antifosfolípidos, anti-Sm y anti-RNP.

El tratamiento de LEG depende de las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad, e incluye principalmente las siguientes opciones terapéuticas: corticoesteroides, antimaláricos, Ciclofosfamida (CFM), Mofetil Micofenolato (MMF), Azatioprina (AZA), Metotrexate (MTX), depleción de células B (Rituximab) e inhibidor del factor activador de células B (Belimumab) [7].

Los pacientes con LEG presentan una mayor mortalidad respecto a la población general, con una sobrevida estimada a 10-15 años de 85% [8], siendo las principales causas la actividad de la enfermedad y los eventos cardiovasculares.

Los eventos trombóticos constituyen una causa importante e independiente de morbilidad y mortalidad, ocurren con una frecuencia de 9-37%, a una menor edad respecto a la población general, y son responsables del 27% de la mortalidad en estos pacientes. Un ejemplo de lo anterior es el riesgo de infarto agudo al miocardio y de evento vascular cerebral, los cuales ocurren respectivamente 2-50 y 2-10 veces más en pacientes con LEG que en aquellos sin la enfermedad [9].

## **1.2 Trombosis: Factores de riesgo tradicionales y asociados a LEG**

Es importante considerar los eventos trombóticos arteriales y venosos como entidades distintas. Las plaquetas juegan un papel dominante en las trombosis arteriales, con tendencia a agregarse y formar trombos especialmente después de la fisura o ruptura de una placa bajo condiciones de daño vascular; mientras que los coágulos en los trombos venosos son ricos en eritrocitos y fibrina y se forman en vasos intactos [10].

Los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de trombosis arteriales o venosas incluyen: estados de hipercoagulabilidad, embarazo, periodos perioperatorios, uso de anticonceptivos orales o terapia de remplazo hormonal, malignidad, inmovilización prolongada, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo y obesidad [11,12].

Diversos factores hemostáticos han sido estudiados por su relación con trombosis, entre los cuales destacan los siguientes [13]:

diagnóstico clínico del evento. La combinación de anticuerpos antifosfolípidos y dímero D reportó un incremento en la sensibilidad y especificidad para la predicción de un evento trombótico a 100% y 78% respectivamente [22].

### **1.3 Anticuerpos Antifosfolípidos**

Un factor de riesgo conocido para trombosis en pacientes con lupus es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos representan un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas dirigidas contra epítopes que resultan de la interacción de fosfolípidos y proteínas tales como anexina V, protrombina, cardiolipina y  $\beta_2$ -glicoproteína. Alrededor de 30-40% de los pacientes con LEG producen estos anticuerpos, pero sólo el 10% de ellos presentan trombosis. Esto sugiere que este factor de riesgo no es suficiente para explicar el riesgo incrementado de trombosis en estos pacientes, ya que 40% de los casos de trombosis en LEG son negativos para estos anticuerpos [23].

La actividad procoagulante *in vivo* de los anticuerpos antifosfolípidos no está del todo clara. Se han propuesto como mecanismos los siguientes: resistencia a los anticoagulantes naturales, alteración en la fibrinólisis, activación de las células endoteliales y plaquetas con fenotipo procoagulante, activación de la cascada de coagulación, e incremento en la adhesión celular y formación de trombos por antagonismo de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) [23,24].

En un estudio comparativo de pacientes con LEG con y sin presencia de anticuerpos antifosfolípidos, se documentó una mayor frecuencia de trombosis en los pacientes con anticuerpos positivos (21% vs 7.6%,  $p=0.003$ ), siendo factores predictores significativos de trombosis en estos pacientes el sexo masculino, el anticoagulante lúpico (AL) y la constancia en la positividad de los anticuerpos [25]. Diversos estudios han propuesto que el uso de aspirina y/o antimaláricos en los pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípidos sin eventos trombóticos previos podría tener un efecto protector [12,26,27].

Se ha observado que las manifestaciones asociadas a los anticuerpos antifosfolípidos varían de acuerdo a los títulos y a su persistencia a lo largo del tiempo [28]. Así mismo, se han reportado fluctuaciones en los títulos de estos

anticuerpos en los pacientes con LEG, pero el significado clínico y la relación que guarda esta variación con el desarrollo de trombosis no está del todo claro. En un estudio que evaluó una cohorte incipiente de pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípidos se encontró que el riesgo de trombosis no estaba incrementado en aquellos pacientes con AL negativo y anticuerpos anticardiolipina transitoriamente positivos, aún cuando cumplieran criterios para Síndrome Antifosfolípido (SAF), comparados con pacientes con LEG con anticuerpos antifosfolípidos negativos [29].

Por otro lado, un estudio que evaluó prospectivamente durante 4 años a 258 pacientes caucásicos portadores de anticuerpos antifosfolípidos sin antecedente de trombosis, documentó que 73% mantuvo al menos un anticuerpo a títulos medios/altos, 26.7% negativizó o positivizó un nuevo anticuerpo y 14 (5.4%) desarrollaron trombosis. De los 14 pacientes que desarrollaron trombosis en un lapso de  $21.4 \pm 18.3$  meses, 4 tenían diagnóstico de LEG [30].

Pocos estudios han definido los puntos de corte para considerar los títulos de anticuerpos antifosfolípidos como moderados o altos, con objeto de comparar a los pacientes que los presentan de acuerdo al desarrollo o no de manifestaciones asociadas a estos anticuerpos y a su persistencia a lo largo del tiempo. Erkan [28] definió los títulos moderados de ACL IgG e IgM como 40-79 U, y para anti- $\beta_2$  Glicoproteína-1 IgG e IgM como  $\geq$  percentila 99; mientras que los títulos altos se definieron como  $\geq 80$  U para ambos anticuerpos.

#### **1.4 Factores protectores de trombosis en LEG**

De la misma forma en que se han identificado los factores de riesgo para trombosis en los pacientes con LEG, se ha estudiado la posibilidad de la protección conferida por los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), fármacos ampliamente usados en estos pacientes (35-65%).

Los antimaláricos son fármacos que poseen propiedades antiinflamatorias, hipolipemiantes, antitrombóticas e inmunomoduladoras. Protegen contra la osteoporosis inducida por esteroides, disminuyen la frecuencia de recaídas y el daño acumulado en pacientes con LEG. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2,

ejercen propiedades antihiperoglucémicas, y en pacientes con LEG protegen contra la tolerancia anormal a la glucosa y se asocian a menores niveles de insulina en ayuno.

Inhiben el procesamiento de antígenos y la presentación por macrófagos y células dendríticas, así como la activación de fosfolipasa A<sub>2</sub>, la síntesis de DNA y RNA y la secreción de IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ . También inducen apoptosis de los linfocitos y las células endoteliales, inhiben la hidrólisis lisosomal y alteran la señalización del receptor de células T dependiente de calcio, con lo que evitan la perpetuación de la respuesta inmune en LEG [31].

En cuanto al efecto protector de trombosis, se sabe que afectan la agregación y adhesión plaquetaria y que reducen el riesgo de embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera. En pacientes con LEG y SAF, reducen el riesgo de eventos trombóticos. La reducción en el riesgo de trombosis en los pacientes con LEG se ha calculado en 68%, con un rango que oscila entre 26-86% [26]. Sin embargo, es importante considerar la posibilidad de sesgo de indicación, puesto que los pacientes con LEG a quienes se les indican antimaláricos en general tienen manifestaciones menos graves de la enfermedad (e.g. mucocutáneas y articulares), por lo que es necesario demostrar estos datos en ensayos clínicos controlados.

En estudios en los que los antimaláricos no han mostrado un efecto protector de trombosis en pacientes con LEG, se ha especulado que el tabaquismo pudiese reducir el efecto de estos fármacos [32].

### **1.5 Estudios de trombosis en pacientes con LEG**

En comparación con otras enfermedades autoinmunes, los pacientes con LEG destacan por el mayor riesgo de trombosis. En un estudio de pacientes mexicanos con LEG de reciente inicio en el que se comparó el riesgo de trombosis respecto a pacientes con otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, miopatías inflamatorias, esclerosis sistémica, enfermedad mixta de tejido conectivo, síndrome de Sjögren, entre otras), se reportó que los pacientes con LEG tuvieron mayor riesgo (20% vs 2.5%), y que este riesgo permaneció elevado a lo largo del

curso de la enfermedad. Entre los factores asociados al desarrollo de trombosis en los pacientes con LEG se identificaron la presencia de insuficiencia venosa, actividad de la enfermedad y vasculitis. La mayoría de los eventos trombóticos (78%) se documentaron durante los primeros cinco años de seguimiento [15].

Diversos estudios han evaluado la incidencia de trombosis en cohortes de pacientes con LEG y los factores de riesgo asociados en distintos grupos étnicos [9,16,33-37]. Los más representativos se resumen en la **Tabla 1 (Anexos)**.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los eventos trombóticos constituyen una causa importante e independiente de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LEG. Además de los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de trombosis, los pacientes con LEG presentan factores propios de la enfermedad que les confieren mayor riesgo. Dado que el riesgo de trombosis se encuentra incrementado en los primeros años de la enfermedad, es necesario identificar aquellos factores de riesgo que de forma temprana se presentan, y que potencialmente pueden modificarse, con el objeto de realizar las intervenciones necesarias.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad no existe información de la incidencia de trombosis en cohortes incipientes longitudinales, ni de los factores de riesgo asociados en los pacientes mexicanos con LEG. La información existente deriva en su mayoría de cohortes multiétnicas que incluyen pacientes hispanos residentes en otros países. Es necesario conocer los factores de riesgo y los factores protectores de trombosis en nuestra población, así como el papel que juegan los marcadores inflamatorios, hemostáticos y de trombofilia en el desarrollo de trombosis en estos pacientes.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

*¿Cuál es la incidencia de trombosis, cuáles son los factores de riesgo asociados y qué factores son predictores durante los primeros años de la enfermedad en una cohorte incipiente de pacientes con LEG?.*

#### **5. HIPÓTESIS**

- La incidencia de trombosis durante los primeros años de la enfermedad en pacientes mexicanos con LEG de reciente diagnóstico oscilará entre 4-20% y se relacionará a factores tradicionales y propios de la enfermedad.

#### **6. OBJETIVOS**

##### **6.1 Objetivo Primario:**

- Determinar la incidencia de trombosis en pacientes con LEG de inicio reciente durante los primeros años de la enfermedad e identificar los factores predictores de trombosis tanto tradicionales como relacionados a LEG.

##### **6.2 Objetivos Secundarios:**

- Determinar las diferencias entre los pacientes que presentan trombosis al debut de la enfermedad respecto a los que la presentan posteriormente.
- Establecer los factores de riesgo para trombosis en los pacientes con AL negativo.

#### **7. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Cohorte de inicio, prospectiva.

#### **8. PACIENTES Y MÉTODOS**

##### **8.1 Descripción de la cohorte de Lupus Eritematoso Generalizado**

En octubre de 1999, en el Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ, se estableció una cohorte de pacientes con LEG de reciente diagnóstico, definido como  $\leq 1$  año de haber reunido  $\geq 4$  criterios del ACR [2].

Actualmente se tienen incluidos **223** pacientes con un promedio de seguimiento de 6 años. El objetivo primario de esta cohorte ha sido la evaluación longitudinal de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Se cuenta con información clínica y serológica seriada, así como suero y plasma almacenados.

Las evaluaciones consisten en una revisión basal en la que se recaban antecedentes familiares y personales, factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, somatometría, datos demográficos, actividad física, calidad de vida y características clínicas de la enfermedad. Se obtienen muestras de sangre para la determinación serológica de marcadores de riesgo cardiovascular y aquellos relacionados a la enfermedad.

Durante el año, los pacientes son vistos en promedio 3-4 veces en consulta externa de Reumatología. En estas evaluaciones se recaba información clínica, se realiza el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K y Mex-SLEDAI) [38,39], y se interroga el tratamiento empleado.

Así mismo, de manera anual se realizan evaluaciones para actualizar la información demográfica, somatometría, índice de daño acumulado (SLICC/DI) [40], actividad física, calidad de vida y nuevos eventos familiares y personales de enfermedad cardiovascular. Se obtiene una nueva muestra de sangre para marcadores serológicos.

El SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) es un índice validado que registra la actividad de la enfermedad en los últimos 10 días. Incluye 24 variables clínicas y de laboratorio, así como exámenes inmunológicos. La actividad puede oscilar entre 0 y 105 puntos (0= inactivo, 1-5= actividad leve, 6-10= actividad moderada, 11-19= actividad alta y  $\geq 20$  actividad muy alta). Permite definir también recaídas, mejoría, actividad persistente y remisión [41]. Existe una versión simplificada y validada de este índice en español para pacientes mexicanos (Mex-SLEDAI) [39] (**Anexos**).

Por otro lado, el SLICC/ACR Damage Index (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) es un índice clínico validado que valora el daño crónico y que incluye 41 variables que abarcan 12 sistemas, así como comorbilidades asociadas a LEG o a su tratamiento. Las

manifestaciones deben ser persistentes de forma continua al menos durante 6 meses. El puntaje máximo es de 47 [41] (**Anexos**).

## 8.2 Criterios

### a) Criterios de Inclusión:

- Pacientes pertenecientes a la cohorte de LEG de reciente diagnóstico, definido como  $\leq 1$  año de haber reunido  $\geq 4$  criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

### b) Criterios de Exclusión:

- Pacientes que reciban anticoagulación por alguna comorbilidad distinta a un evento trombótico.
- Pacientes que hayan presentado algún evento trombótico arterial o venoso previo a su ingreso en la cohorte.
- Antecedente de neoplasia maligna (excluyendo piel).

### c) Criterios de Eliminación:

- Pacientes con seguimiento inadecuado o con información insuficiente (que no hayan sido evaluados durante un año).

## 8.3 Definiciones:

### a) Definición de eventos trombóticos [9,12,33]:

- **Trombosis venosa:** Signos y síntomas causados por la oclusión completa de las principales venas. Diagnóstico mediante ultrasonido Doppler, tomografía computada, resonancia magnética, gammagrama ventilatorio/perfusorio, venografía o histopatología.
  - ✓ Tromboembolia pulmonar
  - ✓ Trombosis venosa profunda de extremidades
  - ✓ Trombosis venosa cerebral
  - ✓ Vena retiniana
  - ✓ Visceral (hepática, mesentérica, renal)

- **Trombosis arterial:** Signos y síntomas causados por la oclusión parcial o total de las principales arterias. Diagnóstico mediante tomografía computada, resonancia magnética, ultrasonido Doppler, angiografía, histopatología, EKG, elevación de enzimas cardíacas o coronariografía compatible.
  - ✓ Trombosis arterial cerebral
  - ✓ Ataque isquémico transitorio
  - ✓ Arteria retiniana
  - ✓ Trombosis arteriales periféricas
  - ✓ Infarto agudo al miocardio
  - ✓ Visceral (hepática, mesentérica, renal)

**b) Definición de comorbilidades:** Se consideraron presentes si se encontraban en un periodo de  $\pm 3$  meses alrededor de la fecha correspondiente (basal, evento trombótico ó *dummy date*) [34,42-44]:

- **Diabetes Mellitus:** Diagnóstico realizado por un médico y/ó requerimiento de tratamiento farmacológico.
- **Hipertensión arterial sistémica:** Presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/ó presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg en 2 ó más ocasiones y/ó tratamiento con antihipertensivos independientemente de la causa.
- **Dislipidemia:** Colesterol total  $\geq 200$  mg/dL y/ó triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL.
- **Inmovilización:** Pacientes agudamente enfermos que permanecieron hospitalizados en cama, con deambulacion limitada y actividad restringida durante al menos 7 días previos al evento trombótico.
- **Cirugía reciente:** Evento quirúrgico que requirió anestesia general o epidural con duración mayor a 30 minutos.
- **Síndrome Nefrótico:** Presencia de proteinuria en recolección de orina de 24 horas  $\geq 3.5$  gr.
- **Insuficiencia vascular (arterial o venosa):** Corroborada mediante ultrasonido Doppler.

#### 8.4 Variables

La información fue recabada del expediente clínico del Instituto y del expediente de la cohorte en un formato específico de recolección de datos (**Anexos**).

Las variables clínicas fueron documentadas al momento basal (fecha en la que ingresaron a la cohorte) y al momento de la trombosis o *dummy date* (ver Análisis Estadístico). La actividad y cronicidad de la enfermedad fueron recabadas del expediente de la cohorte en las evaluaciones realizadas en cada visita. Aquellas alteraciones ausentes o no referidas en el expediente clínico se consideraron como no presentes. Los pacientes con menos de 6 meses de evolución de la enfermedad por definición se consideraron con un índice de daño crónico de SLICC de cero (excepto para aquellas variables de daño irreversible) debido a que este índice refleja el daño acumulado durante un año.

Todas las variables de laboratorio, incluyendo anticuerpos, marcadores de inflamación y trombofilia fueron determinados exclusivamente al momento basal.

Las variables consideradas se resumen en la **Tabla 2 (Anexos)**.

#### 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para fines de este estudio, sólo se consideraron las variables relacionadas con el primer evento trombótico.

- **Estadística descriptiva:** Las variables continuas se expresaron como valores promedio  $\pm$  desviación estándar, las categóricas como porcentajes, mientras el tiempo de seguimiento y la duración de la enfermedad en años se expresaron en medianas con mínimo y máximo. Las diferencias entre los grupos con y sin trombosis fueron evaluadas mediante prueba t de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la normalidad de los datos para las variables continuas, y mediante prueba de Chi-cuadrada o exacta de Fisher para las variables categóricas. Las medianas se compararon con la prueba no paramétrica de igualdad de medianas.
- **Análisis de incidencia:** El análisis de incidencia de trombosis se basó en la tasa de densidad de incidencia usando el seguimiento de años-paciente como denominador.

- **Análisis de los factores de riesgo para trombosis:** Debido a la diferencia en tiempo de seguimiento y duración de la enfermedad entre los grupos con y sin trombosis, que podría atribuir diferencias inherentes sólo al tiempo, se calculó una fecha aleatoria (*dummy date*) durante el seguimiento de los pacientes sin trombosis, y se utilizó esta fecha para compararlos con los pacientes al momento del evento trombótico.
- **Análisis multivariado:** Se consideró como variable dependiente la presencia de trombosis y se utilizó un modelo de regresión logística en el que se incluyeron aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariado y que se encontraran presentes en al menos 20% de los pacientes con trombosis. Se consideraron como predictores independientes de trombosis aquellas variables que resultaron significativas (estadística y biológicamente) en el análisis multivariado. Se utilizó el software Stata (StataCorp Texas, USA), versión 12.
- La actividad de la enfermedad se consideró de acuerdo al SLEDAI y al AMS (Adjusted Mean of SLEDAI-2K) [45], medición validada en cohortes prolectivas de pacientes con LEG para evaluar actividad acumulada en el tiempo:
 

**AMS=**Áreas bajo la curva de SLEDAI-2K en el tiempo/Periodo total de seguimiento

## 10. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y FINANCIAMIENTO

El protocolo cuenta con la aprobación del Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ, con número de referencia 508. Todos los pacientes firman un consentimiento informado a su ingreso a la cohorte.

La mayoría de los estudios realizados a los pacientes de la cohorte son de rutina de acuerdo al seguimiento de la enfermedad. La determinación de los factores de trombofilia (antitrombina III, proteína C y S, resistencia a la proteína C activada), así como AL, fibrinógeno y homocisteína, se realizaron en colaboración con el

Departamento de Hematología y con financiamiento proveniente de fondos internos del Departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ.

## 11. RESULTADOS

### 11.1 Características generales de la cohorte

Se estudiaron 223 pacientes incluidos en la cohorte, promedio de edad al diagnóstico de  $27.2 \pm 9.2$  años y tiempo de seguimiento de 5.21 años, 200 (90%) mujeres. Al momento del ingreso a la cohorte, los pacientes tenían en promedio 5 meses de duración de la enfermedad.

En la **Tabla 3 (Anexos)** se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes al momento basal en el grupo de pacientes con y sin trombosis (análisis univariado). Destacó en el grupo de pacientes con trombosis un menor IMC ( $22.8 \pm 3.1$  vs  $24.4 \pm 4.4$ ,  $p=0.03$ ) y mayor frecuencia de tabaquismo (26% vs 10%,  $p=0.02$ ). En cuanto a las características clínicas, ambos grupos fueron semejantes excepto por menor frecuencia de eritema malar en los pacientes con trombosis (29% vs 47%,  $p=0.04$ ). Los pacientes con trombosis presentaron mayor frecuencia de anti-RNP/Sm (63% vs 43%,  $p=0.04$ ) y de AL (28% vs 9%,  $p=0.005$ ), así como menores niveles de proteína S libre ( $39.9 \pm 14.1\%$  vs  $47.5 \pm 16.3$ ,  $p=0.05$ ). El resultado de proteína S debe interpretarse con cautela debido a que no se procesó en la totalidad de los pacientes.

Los pacientes con trombosis presentaron mayor daño crónico al diagnóstico determinado por índice de SLICC/DI modificado al excluir trombosis ( $0.31 \pm 0.55$  vs  $0.14 \pm 0.43$ ,  $p=0.03$ ) y mayor frecuencia de este índice con puntaje mayor a 0 (20% vs 7%,  $p=0.02$ ). La mediana de puntuación del índice de SLICC/DI fue de 0 en todos los pacientes (mínimo 0 y máximo 2), sin observarse diferencia en la mediana del índice de SLICC/DI entre los pacientes con y sin trombosis cuando este índice era mayor de cero. No se observaron diferencias en otras características clínicas, serológicas ni en el tratamiento.

### 11.2 Incidencia de trombosis

Del total de 223 pacientes con LEG pertenecientes a la cohorte, con un seguimiento de 1162 años-paciente, se identificaron 35 pacientes con trombosis (16%), tasa de incidencia de 30 por 1000 años-paciente.

### 11.3 Riesgo de trombosis a través del curso de la enfermedad

La mayoría de los eventos trombóticos ocurrió durante el primer año de la enfermedad; el resto se presentaron del segundo al quinto año. La mediana de tiempo para el desarrollo de trombosis fue de 11 meses (mínimo 0, máximo 101 meses). El número de eventos trombóticos disminuyó con el tiempo de evolución de la enfermedad:

Duración de LEG (años)	Trombosis n (%)	Porcentaje acumulado
0	10 (28.5)	28
0-1	10 (28.5)	57
1-2	2 (6)	63
2-3	2 (6)	69
3-4	0	69
4-5	2 (6)	75
>5	9 (25)	100

### 11.4 Factores de riesgo asociados a trombosis

Al analizar ambos grupos al momento de la trombosis o *dummy date*, destacó en los pacientes con trombosis: dislipidemia (54% vs 31%, p=0.01), diabetes mellitus (11% vs 3%, p=0.03), inmovilización prolongada (9% vs 1%, p=0.01), insuficiencia vascular arterial o venosa (11% vs 2%, p=0.02), vasculitis (34% vs 18%, p=0.04), síndrome nefrótico (40% vs 16%, p=0.005), mayor actividad de la enfermedad medida por SLEDAI-2K (7.4±5.4 vs 5.1±4.7, p=0.01), y recibían mayor dosis de prednisona (mg) (33.6±22.7 vs 11.9±17.3, p<0.0001). En los exámenes de laboratorio resaltó en el grupo con trombosis menores niveles de proteína S libre (39.9±14.1 vs 47.5±16.3, p=0.05), mayor frecuencia de anti-RNP/Sm (63% vs 43%, p=0.04), AL (28% vs 9%, p=0.005) y triple marcador ACL+anti-B2GPI+AL (19% vs 6%, p=0.02). La mediana de puntuación del índice de SLICC/DI en todos

los pacientes al momento de la trombosis/*dummy date* fue de 0 (mínimo 0, máximo 5) y la mediana de este índice en aquellos que tuvieron un puntaje mayor a cero fue de 1 tanto el grupo con trombosis como sin trombosis ( $p=0.18$ ). Los pacientes con trombosis presentaron al menos 1 factor de riesgo tradicional (77% vs 54%,  $p=0.01$ ), al menos 2 factores de riesgo (40% vs 14%,  $p=0.001$ ) y al menos 3 de estos factores (14% vs 3%,  $p=0.01$ ) respecto a los pacientes sin trombosis. En la **Tabla 4 (Anexos)** se resumen los resultados anteriores (análisis univariado). En el análisis multivariado resultaron factores de riesgo independientes para trombosis: IMC (OR 0.87, IC 95% 0.76-0.99,  $p=0.03$ ), al menos 2 factores de riesgo tradicional (OR 4.21, IC 95% 1.41-12.53,  $p=0.01$ ), vasculitis (OR 5.11, IC 95% 1.71-15.28,  $p=0.003$ ), síndrome nefrótico (OR 3.66, IC 95% 1.27-10.57,  $p=0.01$ ), dosis de PDN (OR 1.05, IC 95% 1.02-1.07,  $p<0.0001$ ) y AL (OR 5.04, IC 95% 1.51-16.74,  $p=0.008$ ).

### **11.5 Factores de riesgo asociados a trombosis en pacientes negativos para anticoagulante lúpico**

Al estudiar al momento de la trombosis ó *dummy date* a los 184 pacientes con AL negativo (23 con trombosis y 161 sin trombosis), observamos en el análisis univariado que los pacientes con trombosis presentaron mayor frecuencia de tabaquismo (22% vs 8%,  $p=0.05$ ), dislipidemia (57% vs 30%,  $p=0.01$ ), insuficiencia vascular arterial o venosa (17% vs 2%,  $p=0.009$ ), inmovilización prolongada (9% vs 1%,  $p=0.04$ ), serositis (65% vs 37%,  $p=0.01$ ), vasculitis (43% vs 17%,  $p=0.01$ ), livedo reticularis (39% vs 14%,  $p=0.005$ ), síndrome nefrótico (39% vs 16%,  $p=0.01$ ), SLEDAI-2K ( $7.4\pm 5.5$  vs  $4.9\pm 4.5$   $p=0.02$ ), niveles mayores de PCR de alta sensibilidad ( $4.0\pm 3.6$  vs  $2.9\pm 3.4$ ,  $p=0.04$ ) y menores de proteína S libre ( $36\pm 11$  vs  $47.6\pm 16.5$ ,  $p=0.01$ ). Así mismo, los pacientes con trombosis recibían mayor dosis de prednisona (mg) ( $47.1\pm 50.7$  vs  $10.5\pm 15.9$ ,  $p<0.0001$ ), presentaron al menos un factor de riesgo tradicional (83% vs 53%,  $p=0.01$ ) y al menos 2 factores de riesgo tradicionales para trombosis (48% vs 12%,  $p<0.0001$ ) respecto a los pacientes sin trombosis. La **Tabla 5 (Anexos)** resume estos resultados.

En el análisis multivariado resultaron factores de riesgo independientes para trombosis en esta subpoblación: al menos 2 factores de riesgo tradicional (OR 6.50, IC 95% 1.73-24.41,  $p=0.005$ ), vasculitis (OR 8.46, IC 95% 2.22-32.17,  $p=0.002$ ), dosis actual de PDN (OR 1.05, IC 95% 1.02-1.07,  $p<0.0001$ ) y serositis (OR 3.41, IC 95% 1.05-11.04,  $p=0.04$ ).

### 11.6 Predictores de trombosis

Debido a que 10 pacientes presentaron trombosis concurrente al diagnóstico de LEG, se realizaron dos análisis excluyendo a estos los 10 pacientes, con objeto de identificar aquellos factores predictores de trombosis. La mediana de tiempo para el desarrollo de trombosis en estos 25 pacientes fue de 36 meses (mínimo 1, máximo 101).

En un primer modelo se analizaron todas las variables clínicas y serológicas al momento basal, observando las siguientes diferencias en los 25 pacientes con trombosis: niveles más altos de PCR de alta sensibilidad ( $4.1\pm 3.5$  vs  $3.0\pm 3.4$ ,  $p=0.03$ ), mayor frecuencia de AL (26% vs 9%,  $p=0.02$ ) y de triple marcador ACL+anti-B2 GPI+AL (22% vs 6%,  $p=0.02$ ), respecto a los pacientes sin trombosis. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a otros factores de riesgo tradicionales, características clínicas, serológicas ni tratamiento. En un segundo modelo se investigó la combinación de factores basales (serología) con factores adquiridos en el transcurso de la enfermedad, analizando estas variables clínicas al momento de la trombosis o *dummy date*. En el análisis univariado destacó en los 25 pacientes con trombosis: mayor frecuencia de diabetes mellitus (16% vs 3%,  $p=0.01$ ), dislipidemia (64% vs 31%,  $p=0.001$ ), al menos 2 factores de riesgo tradicionales (40% vs 14%,  $p=0.003$ ), vasculitis (44% vs 18%,  $p=0.007$ ), livedo reticularis (32% vs 14%,  $p=0.03$ ), síndrome nefrótico (44% vs 16%,  $p=0.003$ ), AL (26% vs 9%,  $p=0.02$ ), triple marcador ACL+anti-B2GPI+AL (22% vs 6%,  $p=0.02$ ), recibían dosis más altas de prednisona ( $38.2\pm 51.1$  vs  $11.9\pm 17.3$ ,  $p<0.0001$ ) y tenían niveles más altos de PCR ( $4.1\pm 3.5$  vs  $3.0\pm 3.4$ ,  $p=0.03$ ) respecto a los pacientes sin trombosis (**Tabla 6, Anexos**).

En el análisis multivariado resultaron factores predictores de trombosis: al menos 2 factores de riesgo tradicional (OR 4.46, IC 95% 1.37-14.48,  $p=0.01$ ), vasculitis (OR 5.67, IC 95% 1.59-20.21,  $p=0.007$ ), síndrome nefrótico (OR 5.98, IC 95% 1.79-19.91,  $p=0.004$ ), dosis de prednisona (OR 1.04, IC 95% 1.01-1.06,  $p=0.001$ ) y AL (OR 5.56, IC 95% 1.44-21.35,  $p=0.01$ ).

### **11.7 Resultados adicionales**

- De los 35 eventos trombóticos, 8 (23%) fueron arteriales y 27 (77%) venosos.
- Los 8 eventos arteriales se distribuyeron como sigue: evento vascular cerebral (5), infarto agudo al miocardio (1), trombosis arterial digital (1) y arteria retiniana (1).
- Los 27 eventos venosos se distribuyeron como sigue: tromboembolia pulmonar (13), trombosis venosa de miembros pélvicos (10), trombosis venosa de extremidad superior (1), vena cava superior o inferior (2) y seno transversal (1).
- No se observó diferencia en el promedio de tiempo al desarrollo del primer evento trombótico entre los pacientes con AL positivo y negativo (19.5 vs 28.6 meses respectivamente).
- El total de pacientes de la cohorte que perdieron seguimiento fue de 35 (16%), y se registraron durante el seguimiento 29 defunciones (13%). De éstas, 9 fueron por causa desconocida, 6 por infección, 5 por manifestaciones graves de LEG, 2 por trombosis y 7 por otras causas.

## **12. DISCUSIÓN**

Estudiamos la incidencia de trombosis en una cohorte incipiente de pacientes mexicanos con LEG, observando una frecuencia de 16% y una tasa de incidencia de 30 por 1000 años-paciente. Estudios de cohortes multiétnicas han reportado riesgos acumulados para trombosis arteriales a los 60 meses del diagnóstico de LEG de 8.5% en chinos, 8.1% en afroamericanos y 5.1% en caucásicos, y para eventos venosos 3.7%, 6.6% y 10.3% respectivamente [9], lo

que demuestra que existen diferencias étnicas en la incidencia de trombosis arterial y venosa en pacientes con LEG.

Un estudio de LUMINA (cohorte multiétnica de pacientes con LEG de <5 años de duración), que incluyó 442 pacientes (99 hispanos de Texas, 36 hispanos de Puerto Rico, 172 afroamericanos y 135 caucásicos), reportó 46 pacientes con trombosis (10.4%) durante un seguimiento de 88.4 meses [32]. A pesar de incluir pacientes con un origen étnico común a nuestra población, la frecuencia de trombosis fue menor, y de manera interesante, los dos factores identificados en esta cohorte como predictores de trombosis (tabaquismo y actividad de la enfermedad), fueron de igual forma significativos en nuestros pacientes (análisis univariado).

Nuestra población mostró un riesgo elevado de trombosis principalmente durante el primer año del diagnóstico de LEG, el cual se redujo con el tiempo de evolución de la enfermedad. En la población general, la incidencia anual de trombosis aumenta con la edad, siendo en mujeres menores de 30 años de 0.05/1000 años-paciente y en adultos mayores de 80 años de 400 por 100,000 [15,46]. Brower y colaboradores estudiaron 144 pacientes con LEG y observaron que 20% desarrolló trombosis; la mitad de los episodios de trombosis venosa ocurrió tempranamente en los primeros 2.5 años del inicio de la enfermedad, mientras que los arteriales fueron más tardíos, ocurriendo a los 8.5 años [20].

Un estudio retrospectivo de pacientes mexicanos con LEG de reciente diagnóstico reportó una tasa de incidencia de trombosis de 36.3 por 1000 años-paciente [15], similar a lo descrito en otras cohortes incipientes (26.8 y 51.9 por 1000 años-paciente) [9,47].

Recientemente, Zöller estudió el riesgo de trombosis en pacientes suecos hospitalizados con 33 enfermedades autoinmunes [48]. Reportó que el riesgo de trombosis durante el primer año después del diagnóstico de la enfermedad autoinmune fue de 6.38 (IC 95% 6.19-6.57), siendo particularmente elevado en pacientes con púrpura trombocitopénica (SIR 10.79, IC 95% 7.98-14.28), poliarteritis nodosa (SIR 13.26, IC 95% 9.33-18.29), miopatía inflamatoria (SIR

16.44, IC 95% 11.57-22.69) y LEG (SIR 10.23, IC 95% 8.31-12.45). El riesgo disminuyó con el tiempo de evolución de la enfermedad.

De manera similar, Ramagopalan estudió el riesgo de trombosis venosa en pacientes ingleses hospitalizados con 23 enfermedades autoinmunes [49]. Reportó un riesgo incrementado de trombosis en todos los pacientes durante los 90 días del diagnóstico y posteriormente. El riesgo de trombosis en los pacientes con LEG fue 3.7 veces mayor respecto a los pacientes hospitalizados con otros diagnósticos.

Los estudios anteriores muestran que en LEG, como en otras enfermedades autoinmunes, el mayor riesgo de trombosis se presenta durante los primeros años del diagnóstico, lo que sugiere que la inflamación juega un papel importante en promover un estado procoagulante. Los mediadores de este mecanismo incluyen las endotoxinas, factor tisular, la disfunción endotelial, inhibición de la proteína C y de la fibrinólisis, así como aumento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1. En este proceso de hipercoagulabilidad inducida por inflamación participan además las plaquetas, micropartículas, receptores de trombina, proteoglicanos de heparina, neutrófilos y el sistema del factor XII y de cininacalicroína [50]. Un reflejo del estado inflamatorio en los pacientes con trombosis es la presencia de niveles más altos de PCR observados en los pacientes con trombosis en nuestro estudio, concordante con lo descrito en otras cohortes [34].

Los factores de riesgo predictores de trombosis que identificamos en nuestra población fueron: presencia de al menos 2 factores de riesgo tradicionales, vasculitis, síndrome nefrótico, mayor dosis de predinona y AL. En el estudio de pacientes mexicanos con LEG de reciente diagnóstico que comparó la incidencia de trombosis con otras enfermedades autoinmunes, se identificó de igual forma la presencia de vasculitis como factor de riesgo en pacientes con LEG [15], y las mayores dosis de esteroides habían sido previamente descritas como factores de riesgo en la cohorte de LUMINA [35].

En un estudio multiétnico de 625 pacientes con LEG [9] que evaluó los factores de riesgo para trombosis se documentaron los siguientes factores: niveles bajos de colesterol de baja densidad, úlceras orales y serositis como predictores de

trombosis arteriales, y niveles bajos de colesterol de baja densidad, sexo masculino, obesidad y anemia hemolítica como predictores de trombosis venosas. En nuestra población la presencia de serositis resultó factor de riesgo en pacientes negativos para AL.

En este estudio, la ausencia de asociación independiente de trombosis con anticardiolipinas y anti-B2GPI puede explicarse de dos maneras. Por un lado, porque se consideró una sola determinación basal de los anticuerpos, sin evaluar la persistencia de los mismos a lo largo del tiempo, lo cual se ha asociado a un mayor riesgo de trombosis y de presentar AL y anti-B2GPI cuando las anticardiolipinas son persistentemente positivas [51]. La mayoría de los estudios que han evaluado el papel de los anticuerpos anti-B2GPI con trombosis han sido en pacientes con LEG en los que se encuentran presentes otros anticuerpos antifosfolípidos, lo que ha dificultado establecer el valor independiente de este anticuerpo como factor de riesgo para trombosis [52]. Por otro lado, no se consideraron los títulos de los anticuerpos antifosfolípidos, sino su positividad, y se ha demostrado que los pacientes con títulos moderados y altos tienen mayor riesgo de trombosis y de otras manifestaciones que aquellos con títulos bajos [28,53]. El haber considerado una sola determinación de anticuerpos no permitió saber si con el tiempo se positivizaron aquellos que inicialmente fueron negativos, como ha sido descrito por algunos autores [36].

La presencia del triple marcador de anticuerpos antifosfolípidos (ACL+anti-B2GPI+AL) fue factor de riesgo asociado a trombosis, aunque no se mantuvo como factor independiente en los análisis multivariados. El papel del triple marcador como factor de riesgo para un primer evento trombótico en asintomáticos fue analizado por Pengo en 104 pacientes portadores de este perfil de antifosfolípidos, a quienes siguió durante un promedio de 4.5 años, documentando 25 eventos trombóticos (5.3% por año), con incidencia acumulada a los 10 años de 37.1%, en especial en hombres y con la presencia concomitante de otros factores de riesgo para trombosis [54]. Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de ensayos clínicos que evalúen la trombopprofilaxis en estos pacientes.

La presencia de anticoagulante lúpico fue uno de los factores más fuertemente asociados a trombosis en nuestra población. Jouhikainen y colaboradores siguieron a 37 pacientes con LEG y AL positivo y 37 con LEG y AL negativo durante 22 años [55]. El 54% de los pacientes con AL positivo desarrolló trombosis, y de estos, 90% presentó el evento en los primeros 8 años del diagnóstico de LEG, mientras que sólo 16% de los pacientes con AL negativo desarrollaron trombosis ( $p < 0.0001$ ).

La presencia de anti-RNP/Sm como factor de riesgo para trombosis no había sido documentada con anterioridad y amerita estudios que repliquen esta asociación con un mayor número de pacientes puesto que su principal papel patogénico se presenta en la enfermedad mixta del tejido conectivo y no en LEG.

En la subpoblación de pacientes con AL negativo identificamos la presencia de al menos 2 factores de riesgo tradicionales, vasculitis, serositis y dosis de PDN como factores asociados independientemente a trombosis. Tektonidou analizó longitudinalmente 144 pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípidos positivos y 144 pacientes con LEG y dichos anticuerpos negativos [25]. En el segundo grupo resultaron predictores independientes de trombosis el sexo masculino y la hipertensión. Esto sugiere que los anticuerpos antifosfolípidos tienen un papel importante en el riesgo de trombosis en los pacientes con LEG, pero no son los únicos factores y, más aún, los pacientes que no los presentan tienen otras características que deben identificarse y modificarse en el caso de los factores tradicionales como el tabaquismo.

En cuanto al tratamiento, una mayor dosis de esteroides resultó factor de riesgo independiente de trombosis, lo que sugiere que estos pacientes se encontraban más activos, si bien la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI-2K sólo fue significativa en los análisis univariados. El hecho de que hayan resultado factores independientes de riesgo para trombosis manifestaciones de LEG tales como vasculitis, serositis y síndrome nefrótico, sugiere de igual forma la presencia de actividad de la enfermedad en los pacientes con trombosis.

Semejante a lo descrito en la cohorte respecto al mayor número de factores de riesgo tradicionales presentes en los pacientes con trombosis, Toloza [34] observó

que los pacientes con LEG y trombosis presentaban en promedio 7 factores de riesgo tradicionales, cifra significativamente mayor que la de los pacientes sin trombosis. En contraste con nuestros hallazgos, en este estudio los pacientes con trombosis tuvieron significativamente mayor duración de la enfermedad que los pacientes sin eventos tromboticos, hallazgo también reportado en otras cohortes multiétnicas [16]. De igual forma, los pacientes con LEG que presentan más de una alteración de trombofilia (deficiencia de antitrombina III, proteína C y S, resistencia a la proteína C activada), presentan mayor riesgo de trombosis [20], lo que demuestra que todos los factores de riesgo tienen un efecto aditivo.

El único factor protector detectado en nuestra población fue el IMC, lo que podría sugerir que los pacientes con trombosis, al encontrarse activos de la enfermedad, y en una etapa temprana de la misma, tendrían menor IMC que aquellos pacientes con enfermedad avanzada e influencia del tratamiento y otros factores de riesgo agregados con la duración de la enfermedad. Sin embargo, es necesario considerar que las mediciones del IMC en nuestra población no reflejan pacientes con obesidad, por lo que debe interpretarse con cautela esta medida como protectora cuando en general se observó homogeneidad en la población estudiada. En cuanto a otros factores protectores de trombosis, Kaiser describió en un estudio multiétnico de 1930 pacientes con LEG que una menor edad al diagnóstico de la enfermedad (OR 0.52 para edad  $\leq 20$  años,  $p=0.001$ ) y el uso de hidroxycloroquina (OR 0.62,  $p=4.91 \times 10^{-4}$ ), eran factores protectores de trombosis [16]. El papel protector de los antimaláricos ha sido cuestionado por el posible sesgo de indicación en pacientes con enfermedad menos grave, y recientemente, un ensayo clínico controlado multicéntrico que incluyó 573 pacientes a los que se les midieron concentraciones de hidroxycloroquina descartó el efecto protector de este fármaco contra recaídas de la enfermedad en un seguimiento a 7 meses [56]. Lo anterior hace evidente la necesidad de ensayos clínicos controlados para demostrar el posible efecto protector de trombosis conferido por los antimaláricos en pacientes con LEG.

Los estudios que han incluido pacientes hispanos con LEG que radican en Estados Unidos o Puerto Rico, han identificado factores socioeconómicos y

clínicos relacionados al riesgo de trombosis, y que podrían explicar la susceptibilidad de nuestra población. En este sentido, Burgos identifica la edad, pobreza, tabaquismo, daño acumulado, anticuerpos antifosfolípidos y dosis altas de esteroides como factores predictores de menor tiempo al desarrollo del evento trombotico [14]. De estos factores, sólo identificamos las dosis altas de esteroides como factor independiente para trombosis, si bien el estatus socioeconómico no fue evaluado.

Un factor de riesgo importante para trombosis en nuestra población fue la inmovilización prolongada, asociada en la mayoría de los casos, a periodos de hospitalización. Esta variable no fue ingresada a los análisis multivariados debido a que a pesar de ser significativa, se encontraba presente en <20% de los pacientes con trombosis. Recientemente Holqvist estudió una cohorte prevalente (n=37,856) y una cohorte incidente (n=7904) de pacientes con Artritis Reumatoide (AR) y las comparó con la población general para evaluar el riesgo de trombosis y la relación con la duración de la enfermedad y la hospitalización. De manera semejante a los pacientes con LEG, los pacientes con AR presentaron mayor riesgo de trombosis durante el primer año del diagnóstico. En todos los grupos de pacientes se observó mayor riesgo de trombosis durante el primer año posterior a la hospitalización [57].

La prevalencia de los rasgos de trombofilia en población general es alrededor del 10% y el riesgo de eventos tromboticos aumenta con la presencia de defectos combinados. Afeltra estudió diversos factores de riesgo para trombosis tanto congénitos como adquiridos en 57 pacientes italianos con LEG y 50 controles sanos [58]. No encontró diferencias en cuanto a la proteína S libre, pero sí aumento de proteína C, antitrombina III, fibrinógeno y homocisteína; así como mayor resistencia a la proteína C activada en los pacientes con LEG respecto a los controles.

Los resultados de los estudios de trombofilia en pacientes con LEG han sido controvertidos. Vayá estudió la asociación de eventos tromboticos con defectos trombofílicos congénitos y heredados en 86 pacientes españoles con LEG y 89 controles sanos [19]. No encontró diferencias en los niveles de antitrombina III,

proteína C y S entre los pacientes con LEG y los controles, ni entre los pacientes con LEG con y sin trombosis. Otros autores tampoco han encontrado deficiencias de antitrombina III, proteína C y S en los pacientes con LEG [59,60], sugiriendo que estos factores no aumentan el riesgo de trombosis. La baja prevalencia de estos defectos hace difícil establecer conclusiones al respecto.

Contrario a los estudios anteriores, Brower detectó diversos defectos de trombofilia en 61% de 144 pacientes con LEG [20]. Observó aumento de proteína C, disminución de proteína S total en mujeres y aumento de ésta en hombres y defecto en la proteína C activada. La diferencia de proteína S por género se atribuyó a su modificación con anticonceptivos orales. Encontró asimismo, deficiencia de antitrombina III, proteína C y S en 7% de los pacientes, sin diferencia entre los pacientes con y sin trombosis. Concluyó que estos defectos contribuyen más a las trombosis venosas que arteriales, aunque ninguno de estos factores fue independiente para trombosis. De manera interesante, la mediana de proteína S libre reportada en este estudio (22%, rango 6-39%) fue aún menor de la detectada en nuestra población (45.7%, rango 15.4-148%).

El único defecto de trombofilia detectado en nuestra población fue la presencia de niveles menores de proteína S libre en los pacientes con trombosis. Algunos estudios han demostrado esta deficiencia en 44-67% de pacientes con LEG, sugiriendo como potenciales mecanismos inflamación y autoinmunidad (autoanticuerpos contra proteína S, independientes de anticuerpos antifosfolípidos) [61,62].

Se ha descrito hiperhomocisteinemia en 15% de los pacientes con LEG tomando como punto de corte 14.1  $\mu\text{mol/L}$ , según lo sugerido por Petri [63]. Si bien no observamos diferencias en los niveles de homocisteína en los pacientes con y sin trombosis, considerando este punto de corte, 39 de los 175 pacientes a los que se les determinó homocisteína (22%) presentaron niveles elevados, un porcentaje mayor a lo descrito por otros autores [58].

El presente estudio no está libre de limitantes; entre ellas, que los pacientes de la cohorte pertenecen a un centro de tercer nivel, donde se concentran individuos con enfermedad más grave y, al estar muchos de ellos hospitalizados, es posible

que tengan mayor riesgo de trombosis que los pacientes con LEG ambulatorios o de otros centros hospitalarios. Desafortunadamente, no todos los pacientes de la cohorte contaron con la totalidad de los anticuerpos, marcadores inflamatorios y de trombofilia, debido a que no se dispuso de suero o plasma suficientes para procesarlos. Además, los marcadores de trombofilia se procesaron en plasmas previamente congelados, con tiempo de almacenamiento en algunos casos, hasta de 10 años. Si bien no formaba parte del objetivo del estudio, la definición de los pacientes de acuerdo a si cumplían o no criterios para SAF hubiese sido deseable. Sin embargo, el que se hayan analizado pacientes con inicio reciente de la enfermedad, evaluados por un grupo homogéneo de médicos, con estudios practicados en un solo laboratorio y con análisis de factores de riesgo tradicionales, asociados a la enfermedad, marcadores de inflamación y trombofilia, hacen que el presente trabajo sirva como referente sobre la incidencia y factores de riesgo de trombosis en pacientes mexicanos con LEG de reciente diagnóstico.

### **13. CONCLUSIONES**

Estudiamos la incidencia de trombosis en una cohorte incipiente de 223 pacientes mexicanos con LEG, observando una frecuencia de 16% y una tasa de incidencia de 30 por 1000 años-paciente, cifra mayor a la de la población general y a la de otras enfermedades autoinmunes. Más de la mitad de los eventos trombóticos ocurrieron en los primeros 12 meses del diagnóstico de LEG, disminuyendo el riesgo con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Los factores de riesgo que se asociaron independientemente a trombosis fueron: al menos 2 factores tradicionales, vasculitis, síndrome nefrótico, AL y mayor dosis de prednisona. No se observó diferencia entre los factores asociados a trombosis al analizar a los 35 pacientes que presentaron los eventos desde el diagnóstico de LEG y al excluir a los 10 pacientes que los presentaron al debut de la enfermedad, lo que demuestra que los factores identificados son predictores de trombosis.

En los pacientes con AL negativo, los factores de riesgo independiente para trombosis fueron: al menos 2 factores tradicionales, vasculitis, serositis y dosis de prednisona.

En los pacientes con LEG el riesgo de trombosis es mayor durante las etapas tempranas de la enfermedad, incluye la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (principalmente AL), factores de riesgo tradicionales y relacionados a la enfermedad (tratamiento y manifestaciones clínicas que reflejan actividad). La coexistencia de estos factores contribuye de forma aditiva a un estado de hipercoagulabilidad que determina el desarrollo de trombosis. Es necesario establecer estrategias dirigidas a prevenir aquellos factores de riesgo modificables en estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Meroni PL, Shoenfeld Y. Systemic Lupus Erythematosus and the SLE galaxy. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 1-2.
2. 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: 1271-77.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
4. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-68.
5. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *N Eng J Med* 2011; 365: 2110-2121.
6. Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. Elsevier, 8th edition. ISBN: 978-1-4377-1893-5.
7. Lo MS, Tsokos GC. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: New advances in targeted therapy. *Ann NY Acad Sci* 2012; doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06263.x
8. Haque A, Bruce I. Therapy Insight: Systemic Lupus Erythematosus as a risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 423-429.
9. Mok CC, et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in Systemic Lupus Erythematosus. A comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2774-82.
10. Dario MN, et al. Identifying high-risk individuals for cardiovascular disease: Similarities between venous and arterial thrombosis in perspective. A 2011 Update. *Intern Emerg Med* 2011. Online.
11. Siegernik B, et al. Intrinsic coagulation activation and the risk of arterial thrombosis in young women. *Circulation* 2010; 122: 1854-61.

12. Erkan D, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002; 41: 924-29.
13. Feinbloom D, Bauer KA. Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2043-53.
14. Burgos P, McGwin G, Reveille JD, et al. Factors predictive of thrombotic events in LUMINA, a multi-ethnic cohort of SLE patients (LXXII). *Rheumatology* 2010; 49: 1720-25.
15. 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: 68-75.
16. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and predictive factors for thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: Results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 238-41.
17. Kaiser R, Barton JL, Chang M, et al. Factor V Leiden and thrombosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A meta-analysis. *Genes Immun* 2009; 10: 495-502.
18. Dhar JP, Andersen J, Essenmacher L, et al. Thrombophilic patterns of coagulation factors in Lupus. *Lupus* 2009; 18: 400- 406.
19. Vayá A, Santaolara M, Micó L, et al. Thrombotic events in Systemic Lupus Erythematosus. Its association with acquired and inherited thrombophilic defects. *Clin Hemorrhheol* 2008; 40: 79-87.
20. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, et al. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Blood* 2004; 104: 143-148.
21. Palatinus A, Adams M. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 621-29.
22. Anders HJ. Predicting thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Nat Clin Pract* 2009; 5: 68-9.

23. Vlachoyiannopoulos PG, Routsias JG. A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2010; 35: 248-55.
24. Ramesh S, Morrell CN, Tarango C, et al. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via  $\beta_2$ -GP1 and apoER2. *J Clin Invest* 2011; 121: 120-31.
25. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with Systemic Lupus Erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29-36.
26. Jung H, Bobba R, Su J, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 863-68.
27. Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2009; 33: 92-98.
28. Erkan D, Barbhuiya M, George D, et al. Moderate versus high-titer persistently anticardiolipin antibody positive patients: Are they clinically different and does higher-titer anti- $\beta_2$ -Glycoprotein 1 antibody positivity offer additional predictive information? *Lupus* 2010; 19: 613-19.
29. Martínez-Barriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MA, et al. Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 810-16.
30. Ruffati A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: A prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1083-6.
31. Fessler BI, Alarcón GS, McGwin G, et al. Systemic Lupus Erythematosus in three ethnic groups. XVI. Association of Hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1473-80.
32. Ho KT, Ahn CW, Alarcón GS, et al. Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology* 2005; 44: 1303-7.

33. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, et al. The contribution of inherited and acquired thrombotic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Blood* 2004; 104: 143-148.
34. Toloza SMA, Uribe AG, McGwin G, et al. Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3947-57.
35. Calvo-Alen J, Toloza SM, Fernández M, et al. Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid use as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2060-68.
36. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, et al. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: A 5-year follow-up. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 32: 131-37.
37. Mok CC, ho LY, Yu KL, et al. Venous thromboembolism in southern Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 599-604.
38. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-91.
39. Guzmán J, Cardiel MH, Arce- Salinas A, et al. Measurement of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-58.
40. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 809-13.
41. Griffiths B. Assessment of patients with Systemic Lupus Erythematosus and the use of Lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheum* 2005; 19: 685-708.

42. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, et al. Venous thromboembolism in patients with Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2012; 125: 709-16.
43. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-79.
44. Bakhtawar KM, Min Ki K, Femke W, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with Nephrotic Syndrome. *Circulation* 2008; 117: 224-30.
45. Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. Summarizing disease features over time: I. Adjusted Mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in Lupus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1977-82.
46. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Eng J Med* 2004; 350: 2558-63.
47. Sarabi ZS, Chang E, Bobba R, et al. Incidence rates of arterial and venous thrombosis after diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 609-12.
48. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: A nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012; 379: 244-49.
49. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: Record-linkage study. *BMC Medicine* 2011; 9: 1-8.
50. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: A review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2 (3): 171-83.
51. Neville C, Rauch J, Kassis J, et al. The persistence of anticardiolipin antibodies is associated with an increased risk of the presence of lupus anticoagulant and anti-B2-glycoprotein I antibodies. *Rheumatology* 2006; 45: 1116-20.
52. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-B2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717-23.

53. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. 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.
54. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: A multicenter prospective study. *Blood* 2011, 118 (17): 4714-4718.
55. Jouhikainen T, Stephansson E, Leirisalo-Repo M. Lupus anticoagulant as a prognostic marker in Systemic Lupus Erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 568-73.
56. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, et al. Hydroxychloroquine in Systemic Lupus Erythematosus: Results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis* 2012 doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202322.
57. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with Rheumatoid Arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA* 2012; 308: 1350-56.
58. Afeltra A, Vadacca M, Conti L, et al. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: Congenital and acquired risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 452-59.
59. Tomas JF, Alberca I, Tabernero MD, et al. Natural anticoagulant proteins and antiphospholipid antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 57-62.
60. Torresan M, Machado TF, Siquiera LH, et al. The impact of the search for thrombophilia risk factors among antiphospholipid syndrome patients with thrombosis. *Blood Coagul Fibrinol* 2000; 11: 679-82.
61. Guerhazi S, Regnault V, Gorgi Y, et al. Further evidence for the presence of anti-protein S autoantibodies in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (5): 491-98.
62. Song KS, Park YS, Kim HK. Prevalence of anti-protein S antibodies in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (3): 557-60.

63. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1996; 348: 1120-4.

**ANEXOS**  
**Anexo 1: Tablas**

**Tabla 1. Incidencia de Trombosis en distintas cohortes de pacientes con LEG**

\*Diseño: R= Retrospectivo, P= Prospectivo, C= Cohorte

Autores	Diseño y población*	Seguimiento	Incidencia Trombosis (%)	Factores de riesgo	Observaciones
Brouwer [33] 2004	R n= 144	12.7 años	10	AFL, mutación V Leiden	50% en los primeros 2.5 años
Tolosa [34] 2004	P, C n= 546 Incluye Hispanos**	6 años	6.2	> Edad, Tab. > duración de la enfermedad, AFL, PCR	No incipiente, sólo una determinación AFL
Mok [9] 2005	P, C n= 625 Incipiente Chinos Afroamericanos Caucásicos	5 años	6.4	Sexo masculino, AFL, HDL baja, obesidad, DM	No incluye anti-B2GPI, títulos de Ac, actividad, cronicidad ni dosis acumuladas de Tx
Calvo-Alen [35] 2005	P, C n= 570 Incluye Hispanos	-	8.1	Tab., actividad de LEG	57% en los primeros 2 años del Dx No incipiente, no considera antimaláricos
Tarr [36] 2007	P, C n= 272	5 años	6.5	AFL	No incipiente
Kaiser [16] 2009	R n= 1930 Caucásicos Afroamericanos Asiáticos Hispanos**	-	22	Tab., > Edad al inicio, > duración de la enfermedad, nefropatía, AFL, Tx inmunosupresor	No incluye anti-B2GPI, distintas técnicas de lab. Efecto protector de antimaláricos
Mok [37] 2010	R, C n= 516 Chinos	9.3 años	3.5	AFL	50% en los primeros 2.5 años del Dx de LEG. No valora actividad, cronicidad, ni Tx.

\*\* Los pacientes Hispanos incluidos en estos estudios son residentes de EU o Puerto Rico  
AFL= Anticuerpos antifosfolípidos, DM= Diabetes Mellitus

**Tabla 2. Variables**

<b>Datos generales y demográficos</b>	Nombre, género, edad al diagnóstico, fecha de diagnóstico de LEG y de ingreso a la cohorte, duración de la enfermedad.
<b>Factores de riesgo tradicionales para trombosis</b>	IMC, DM, HAS, tabaquismo, dislipidemia, menopausia, uso de anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, inmovilización prolongada, cirugía, trombocitosis, insuficiencia vascular arterial o venosa.
<b>Características de LEG</b>	<p>- <b>Manifestaciones clínicas:</b> Eritema malar, lupus discoide, úlceras orales, serositis, fotosensibilidad, artritis, ANA, trastorno renal, hematológico, neurológico, inmunológico, síndrome nefrótico, vasculitis, livedo reticularis.</p> <p>- <b>Tratamiento:</b> Dosis actual y acumulada de glucocorticoides, bolos MTP, AZA, CFM, MTX, MMF, antimaláricos y aspirina.</p> <p>- <b>Anticuerpos:</b> Anti-DNA<sub>dc</sub>, Anti-Sm, Anti-RNP/Sm, anti-SSa, anti-SSb, antifosfolípidos*.</p> <p>- <b>Actividad y cronicidad:</b> SLEDAI-2K y Mex-SLEDAI, SLICC/DI.</p>
<b>Eventos trombóticos</b>	Tipo de evento, número, tiempo al evento, localización, diagnóstico, certeza y eventos asociados.
<b>Marcadores inflamatorios y hemostáticos</b>	Homocisteína, fibrinógeno, PCR alta sensibilidad, antitrombina III, proteína C y S, resistencia a la proteína C activada.

IMC, índice de masa corporal (peso/talla<sup>2</sup>); DM, Diabetes Mellitus; HAS, hipertensión arterial sistémica; ANA, anticuerpos antinucleares; MTP metilprednisolona; AZA, azatioprina; CFM, ciclofosfamida; MTX, metotrexate; MMF, mofetil micofenolato; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

\*Anticuerpos antifosfolípidos: Anticardiolipina IgG e IgM, anti-B2GPI IgG e IgM, anticoagulante lúpico.

**Tabla 3. Análisis Univariado de las características basales de los pacientes de la cohorte (N=223)**

Variable	Trombosis N = 35	No trombosis N = 188	p
<b>Demográficas basales</b>			
Edad al diagnóstico-años‡	27.1±9.2	27.9 ±9.6	0.71
Sexo femenino — no. (%)	31 (89)	169 (90)	0.77
Índice de masa corporal	22.8±3.1	24.4±4.4	<b>0.03</b>
Tabaquismo — no. (%)	9 (26)	18 (10)	<b>0.02</b>
Hipertensión — no. (%)	15 (43)	77 (41)	0.49
Diabetes— no. (%)	2 (6)	4 (2)	0.24
Dislipidemia — no. (%)	16 (46)	78 (41)	0.71
<b>Características basales de LEG</b>			
Duración de la enfermedad-meses*	5 (0-12)	4 (0-20)	0.85
Eritema malar	10 (29)	88 (47)	<b>0.04</b>
Lupus discoide	2 (7)	17 (9)	0.75
Úlceras orales	14 (40)	84 (45)	0.71
Serositis	18 (51)	69 (37)	0.13
Artritis	30 (87)	165 (88)	0.78
Fotosensibilidad	8 (23)	63 (34)	0.24
Alteración renal	20 (57)	99 (53)	0.71
Trastorno neurológico	3 (9)	10 (5)	0.44
Hematológico	27 (77)	146 (78)	0.94
Inmunológico	29 (83)	156 (83)	0.99
ANA	32 (91)	166 (88)	0.77
Vasculitis	4 (11)	32 (17)	0.62
Livedo reticularis	5 (14)	20 (11)	0.56
Síndrome nefrótico	5 (14)	28 (15)	1.00
Homocisteína — μmol/L	13.0±5.7	11.5±5.1	0.22
Proteína C reactiva de alta sensibilidad— mg/dL	3.9±3.6	3.0±3.4	0.22
Proteína S Funcional-%	85.7±33.6	83.7±33.2	0.95
Proteína S libre-%	39.9±14.1	47.5±16.3	<b>0.05</b>
Deficiencia de Proteína S funcional-no. (%)	5 (31)	31 (19)	0.32
Deficiencia de Proteína S libre-no. (%)	14 (100)	152 (96)	1.0
Proteína C funcional-%	115.2±34.1	121.1±23	0.27
Resistencia a la Proteína C activada-no.(%)	0	10 (11)	1.0
Antitrombina III-%	108±15.7	109.8±16.5	0.61
Fibrinógeno-mg/dL	284.8±109.5	252.5±118.4	0.30
Anti-DNA <sub>dc</sub> — no. (%)	18 (51)	87 (48)	0.72
Anti-Sm — no. (%)	25 (71)	104 (58)	0.19
Anti-RNP/Sm— no. (%)	22 (63)	76 (43)	<b>0.04</b>
Anti-SSa— no. (%)	22 (63)	101 (56)	0.58

Anti-SSb — no. (%)	12 (34)	52(29)	0.55
Anticoagulante lúpico— no. (%)	9 (28)	16 (9)	<b>0.005</b>
Anticardiolipina IgG— no. (%)	12 (34)	45 (26)	0.31
Anticardiolipina IgM— no. (%)	7 (20)	45 (26)	0.53
Anticardiolipinas —cualquier isotipo	16 (46)	66 (38)	0.45
Anti-B2GPI IgG— no. (%)	7 (20)	30 (17)	0.81
Anti-B2GPI IgM— no. (%)	7 (20)	39 (23)	0.83
Anti-B2GPI— cualquier isotipo	12 (34)	54 (31)	0.69
Índice SLEDAI-2K	7.0 ±5.9	7.4±6.3	0.82
Índice de daño SLICC (modificado)	0.31±0.55	0.14±0.43	<b>0.03</b>
Índice de daño SLICC >0*	1 (1-2)	1 (1-2)	0.61
Índice de daño SLICC >0-no. (%)	7 (20)	13 (7)	<b>0.02</b>
Prednisona— no. (%)	33 (94)	176 (94)	1.00
PDN dosis acumulativa al ingreso— gr	5.9±4.1	5.0±4.2	0.14
Metilprednisolona IV— no. (%)	2 (6)	18 (10)	0.75
Azatioprina— no. (%)	18 (51)	103 (55)	0.72
Ciclofosfamida— no. (%)	4 (11)	34 (18)	0.46
Metotrexate— no. (%)	3 (9)	13 (7)	0.72
Mofetil Micofenolato— no. (%)	2 (6)	5 (3)	0.30
Antimaláricos— no. (%)	19 (54)	109 (58)	0.71
Aspirina— no. (%)	12 (34)	70 (37)	0.85

‡ Valores más-menos son promedios ±DE. \*Mediana (mín-máx). LEG, Lupus Eritematoso Generalizado; SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. Índice SLEDAI se sitúa de 0-105, con mayores valores indicando enfermedad más grave.

#### NOTA:

- Para los siguientes anticuerpos se consideró positividad de acuerdo a la percentila 95: Anti-DNAc, anti-Sm, anti-RNP/Sm, anti-SSa, anti-SSb, ACL IgG e IgM, anti-B2GPI IgG e IgM.
- Los puntos de corte considerados fueron los siguientes: Homocisteína 5-15  $\mu\text{mol/L}$ , proteína S funcional (70-123%), proteína S libre (73-151%), proteína C (70-140%), resistencia a la proteína C activada >0.5, antitrombina III (75-125%), fibrinógeno (238-508 mg/dL).
- Se evaluó homocisteína en 31/35 y 144/188, PCR en 35/35 y 174/188, proteína S y C funcional en 14/35 y 159/188, proteína S libre en 14/35 y 160/188, resistencia a la proteína C activada en 6/35 y 88/188, antitrombina III en 14/35 y 158/188, fibrinógeno en 13/35 y 160/188, anti-Sm y anti-RNP/Sm en 35/35 y 179/188, anti-SSa y anti-SSb en 35/35 y 180/188, AL en 32/35 y 177/188, ACL y anti-B2GPI IgG e IgM en 35/35 y 173/188.

**Tabla 4. Análisis Univariado de los factores asociados a Trombosis (N=223)**

Variable	Trombosis N = 35	No trombosis ( <i>Dummy Date</i> ) N = 188	p
<b><i>Demográficas</i></b>			
Edad a la trombosis o dummy date-años‡	30.2±10.7	30.3±9.2	0.73
Tiempo de seguimiento-años*	0.8 (0-7)	2 (0-8)	0.34
Índice de masa corporal	23.1±3.7	25.1±5.1	0.07
Tabaquismo — no. (%)	6 (17)	15 (8)	0.11
Hipertensión — no. (%)	9 (26)	30 (16)	0.22
Diabetes— no. (%)	4 (11)	5 (3)	<b>0.03</b>
Dislipidemia — no. (%)	19 (54)	58 (31)	<b>0.01</b>
Anticonceptivos orales	1 (3)	17 (9)	0.32
Insuficiencia vascular (arterial o venosa)	4 (11)	4 (2)	<b>0.02</b>
Inmovilización	3 (9)	1 (1)	<b>0.01</b>
Menopausia	1 (3)	3 (2)	0.49
Terapia de remplazo hormonal	0	3 (2)	1.0
Trombocitosis	1 (3)	1 (1)	0.29
Cirugía	2 (6)	2 (1)	0.11
Al menos 1 factor de riesgo tradicional- no. (%)	27 (77)	102 (54)	<b>0.01</b>
Al menos 2 factores de riesgo tradicional- no. (%)	14 (40)	26 (14)	<b>0.001</b>
Al menos 3 factores de riesgo tradicional- no. (%)	5 (14)	5 (3)	<b>0.01</b>
<b><i>Características de LEG</i></b>			
Duración de la enfermedad-años*	0.9 (0-7)	2 (0-8)	0.09
Eritema malar	11 (31)	90 (48)	0.10
Lupus discoide	2 (6)	19 (10)	0.54
Úlceras orales	16 (46)	85 (45)	1.0
Serositis	19 (54)	71 (38)	0.09
Artritis	30 (86)	166 (88)	0.59
Fotosensibilidad	8 (23)	63 (34)	0.24
Alteración renal	25 (71)	103 (55)	0.09
Trastorno neurológico	3 (9)	10 (5)	0.44
Hematológico	30 (86)	146 (78)	0.37
Inmunológico	29 (83)	159 (85)	0.80
ANA	32 (91)	167 (89)	0.78
Vasculitis	12 (34)	34 (18)	<b>0.04</b>
Livedo reticularis	9 (26)	26 (14)	0.08
Síndrome nefrótico	14 (40)	31 (16)	<b>0.005</b>
Homocisteína — μmol/L	13.0±5.7	11.5±5.1	0.22
Proteína C reactiva de alta sensibilidad— mg/dL	3.9±3.6	3.0±3.4	0.22

Proteína S Funcional-%	85.7±33.6	83.7±33.2	0.95
Proteína S libre-%	39.9±14.1	47.5±16.3	<b>0.05</b>
Deficiencia de Proteína S funcional-no. (%)	5 (31)	31 (19)	0.32
Deficiencia de Proteína S libre-no. (%)	14 (100)	152 (96)	1.0
Proteína C funcional-%	115.2±34.1	121.1±23	0.27
Resistencia a la Proteína C activada-no. (%)	0	10 (11)	1.0
Antitrombina III-%	108±15.7	109.8±16.5	0.61
Fibrinógeno-mg/dL	284.8±109.5	252.5±118.4	0.30
Anti-DNA <sub>dc</sub> — no. (%)	18 (51)	87 (48)	0.72
Anti-Sm — no. (%)	25 (71)	104 (58)	0.19
Anti-RNP/Sm— no. (%)	22 (63)	76 (43)	<b>0.04</b>
Anti-SSa— no. (%)	22 (63)	101 (56)	0.58
Anti-SSb — no. (%)	12 (34)	52(29)	0.55
Anticoagulante lúpico— no. (%)	9 (28)	16 (9)	<b>0.005</b>
Anticardiolipina IgG— no. (%)	12 (34)	45 (26)	0.31
Anticardiolipina IgM— no. (%)	7 (20)	45 (26)	0.53
Anticardiolipinas —cualquier isotipo	16 (46)	66 (38)	0.45
Anti-B2GPI IgG— no. (%)	7 (20)	30 (17)	0.81
Anti-B2GPI IgM— no. (%)	7 (20)	39 (23)	0.83
Anti-B2GPI— cualquier isotipo	12 (34)	54 (31)	0.69
Triple marcador ACL+Anti-B2-GPI+AL	6 (19)	10 (6)	<b>0.02</b>
Índice SLEDAI-2K	7.4±5.4	5.1±4.7	<b>0.01</b>
SLEDAI (promedio ajustado)	5.1±2.7	5.5±4.2	0.88
Índice de daño SLICC (modificado)	0.4±0.7	0.5±1.0	0.60
Índice de daño SLICC >0*	1 (1-2)	1 (1-5)	0.18
Índice de daño SLICC >0-no. (%)	13 (37)	57 (30)	0.43
Prednisona— no. (%)	35 (100)	183 (97)	1.0
Dosis actual de PDN— mg	33.6±22.7	11.9±17.3	<b>&lt;0.0001</b>
Dosis acumulada de PDN-gr	13.4±13.9	14.9±12.4	0.21
Metilprednisolona IV— no. (%)	4 (11)	27 (14)	0.79
Azatioprina— no. (%)	28 (80)	139 (74)	0.53
Ciclofosfamida— no. (%)	9 (25)	51 (27)	1.0
Metotrexate— no. (%)	5 (14)	22 (12)	0.59
Mofetil Micofenolato— no. (%)	2 (6)	18 (10)	0.74
Antimaláricos— no. (%)	20 (57)	124 (66)	0.34
Aspirina— no. (%)	9 (26)	64 (34)	0.43

‡ Valores más-menos son promedios ±DE. \*Mediana (mín-máx). LEG, Lupus Eritematoso Generalizado; SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. Índice SLEDAI se sitúa de 0-105, con mayores valores indicando enfermedad más grave.

**NOTA:**

- Para los siguientes anticuerpos se consideró positividad de acuerdo a la percentila 95: Anti-DNA<sub>dc</sub>, anti-Sm, anti-RNP/Sm, anti-SSa, anti-SSb, ACL IgG e IgM, anti-B2GPI IgG e IgM.
- Los puntos de corte considerados fueron los siguientes: Homocisteína 5-15  $\mu\text{mol/L}$ , proteína S funcional (70-123%), proteína S libre (73-151%), proteína C (70-140%), resistencia a la proteína C activada  $>0.5$ , antitrombina III (75-125%), fibrinógeno (238-508 mg/dL).
- Se evaluó homocisteína en 31/35 y 144/188, PCR en 35/35 y 174/188, proteína S y C funcional en 14/35 y 159/188, proteína S libre en 14/35 y 160/188, resistencia a la proteína C activada en 6/35 y 88/188, antitrombina III en 14/35 y 158/188, fibrinógeno en 13/35 y 160/188, anti-Sm 35/35 y 179/188, anti-RNP/Sm en 35/35 y 178/188, anti-SSa y anti-SSb en 35/35 y 180/188, AL en 32/35 y 177/188, ACL y anti-B2GPI IgG e IgM en 35/35 y 173/188, anti-RNP/Sm+AL 32/35 y 171/188, triple marcador 32/35 y 168/188.

**Tabla 5. Análisis Univariado de los factores asociados a Trombosis en pacientes con AL negativo (N= 184)**

<b>Variable</b>	<b>Trombosis N= 23</b>	<b>No Trombosis (Dummy Date) N = 161</b>	<b>p</b>
<b>Demográficas</b>			
Edad a la trombosis o dummy date-años‡	31.4±10.5	30.4±8.8	0.74
Tiempo de seguimiento-años*	0.8 (0-7)	2 (0-8)	0.66
Índice de masa corporal	23.1±3.7	25±5.0	0.18
Tabaquismo — no. (%)	5 (22)	13 (8)	<b>0.05</b>
Hipertensión — no. (%)	6 (26)	24 (15)	0.22
Diabetes— no. (%)	1 (4)	3 (2)	0.41
Dislipidemia — no. (%)	13 (57)	49 (30)	<b>0.01</b>
Insuficiencia vascular (arterial o venosa)- no. (%)	4 (17)	4 (2)	<b>0.009</b>
Inmovilización > 7 días- no. (%)	2 (9)	1 (1)	<b>0.04</b>
Cirugía reciente	2 (9)	2 (1)	0.07
Anticonceptivos orales	1 (4)	13 (8)	1.0
Menopausia	0	2 (1)	1.0
Terapia hormonal	0	1 (1)	1.0
Trombocitosis	1 (4)	1 (1)	0.23
Al menos 1 factor de riesgo tradicional- no. (%)	19 (83)	86 (53)	<b>0.01</b>
Al menos 2 factores de riesgo tradicional- no. (%)	11 (48)	19 (12)	<b>&lt;0.0001</b>
Al menos 3 factores de riesgo tradicional- no. (%)	2 (9)	5 (3)	0.21
<b>Características de LEG</b>			
Duración de la enfermedad-años*	0.9 (0-7)	2 (0-8)	0.37
Eritema malar	6 (26)	76 (47)	0.07
Lupus discoide	1 (4)	16 (10)	0.70
Úlceras orales	8 (35)	74 (46)	0.37
Serositis	15 (65)	59 (37)	<b>0.01</b>
Artritis	21 (91)	147 (91)	1.0
Fotosensibilidad	4 (17)	56 (35)	0.15
Alteración renal	15 (65)	88 (55)	0.37
Trastorno neurológico	2 (9)	8 (5)	0.36
Hematológico	21 (91)	122 (76)	0.13
Inmunológico	21 (91)	139 (86)	0.74
ANA	22 (96)	144 (89)	0.70
Vasculitis	10 (43)	28 (17)	<b>0.01</b>
Livedo reticularis	9 (39)	22 (14)	<b>0.005</b>
Síndrome nefrótico	9 (39)	26 (16)	<b>0.01</b>
Homocisteína — mg/dL	12.9±6.1	11.2±4.6	0.33

**NOTA:**

- Para los siguientes anticuerpos se consideró positividad de acuerdo a la percentila 95: Anti-DNAc, anti-Sm, anti-RNP/Sm, anti-SSa, anti-SSb, ACL IgG e IgM, anti-B2GPI IgG e IgM.
- Los puntos de corte considerados fueron los siguientes: Homocisteína 5-15  $\mu\text{mol/L}$ , proteína S funcional (70-123%), proteína S libre (73-151%), proteína C (70-140%), resistencia a la proteína C activada  $>0.5$ , antitrombina III (75-125%), fibrinógeno (238-508 mg/dL).
- Se evaluó homocisteína en 20/23 y 128/161, PCR en 23/23 y 153/161, proteína S y C funcional en 10/23 y 143/161, proteína S libre en 10/23 y 144/161, resistencia a la proteína C activada en 5/23 y 81/161, antitrombina III en 10/23 y 142/161, fibrinógeno en 10/23 y 144/161, anti-Sm en 23/23 y 157/161, anti-RNP/Sm en 23/23 y 156/161, anti-SSa y anti-SSb en 23/23 y 156/161, ACL y anti-B2GPI IgG e IgM en 23/23 y 153/161, doble marcador en 23/23 y 153/161.

Proteína C reactiva de alta sensibilidad—mg/dL	4.0±3.6	2.9±3.4	<b>0.04</b>
Proteína S Funcional-%	74.5±31.4	83.3±33.1	0.24
Proteína S libre-%	36±11	47.6±16.5	<b>0.01</b>
Deficiencia Proteína S-no. (%)	5 (42)	27 (19)	0.12
Proteína C-%	106.8±36.3	120.8±22.7	0.26
Resistencia a la Proteína C activada-no.(%)	0	7 (9)	1.0
Antitrombina III-%	111.3±13	109.5±16.7	0.87
Fibrinógeno-mg/dL	261.5±79.6	252.1±119	0.56
Anti-DNA <sub>dc</sub> — no. (%)	13 (57)	75 (47)	0.38
Anti-Sm — no. (%)	16 (70)	91 (58)	0.36
Anti-RNP/Sm— no. (%)	13 (57)	65 (42)	0.26
Anti-SSa— no. (%)	13 (57)	84 (54)	0.82
Anti-SSb — no. (%)	6 (26)	43 (28)	1.0
Anticardiolipina IgG— no. (%)	7 (30)	35 (23)	0.43
Anticardiolipina IgM— no. (%)	3 (13)	37 (24)	0.29
Anticardiolipinas-cualquier isotipo	9 (39)	53 (35)	0.81
Anti-B2GPI IgG— no. (%)	4 (17)	24 (16)	0.76
Anti-B2GPI IgM— no. (%)	3 (13)	29 (19)	0.77
Anti-B2GP I-cualquier isotipo	6 (26)	42 (27)	1.0
Doble marcador ACL+Anti-B2 GPI-no. (%)	4 (17)	27 (17)	1.0
Índice SLEDAI-2K	7.4±5.5	4.9±4.5	<b>0.02</b>
Índice de daño SLICC (modificado)	0.47±0.79	0.49±0.93	0.73
Índice de daño SLICC >0	1 (1-2)	1 (1-4)	0.40
Prednisona— no. (%)	23 (100)	157 (98)	1.0
Dosis actual de PDN-mg.	47.1±50.7	10.5±15.9	<b>&lt;0.0001</b>
Dosis acumulada de PDN — gr	14.9±15.6	15.4±12.7	0.38
Metilprednisolona IV— no. (%)	3 (13)	23 (14)	1.0
Azatioprina— no. (%)	18 (78)	121 (75)	1.0
Ciclofosfamida— no. (%)	6 (26)	44 (27)	1.0
Metotrexate— no. (%)	4 (17)	21 (13)	0.52
Mofetil Micofenolato— no. (%)	1 (4)	16 (10)	0.70
Antimaláricos— no. (%)	16 (70)	108 (67)	1.0
Aspirina— no. (%)	5 (22)	56 (35)	0.24

‡ Valores más-menos son promedios ±DE. \*Mediana (mín-máx). LEG, Lupus Eritematoso Generalizado; SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. Índice SLEDAI se sitúa de 0-105, con mayores valores indicando enfermedad más grave.

**Tabla 6. Análisis Univariado de los factores predictores de Trombosis  
(se excluyen 10 pacientes con Trombosis al T0, N= 213)**

<b>Variable</b>	<b>Trombosis N= 25</b>	<b>No Trombosis N = 188</b>	<b>p</b>
<b>Demográficas</b>			
Edad a la trombosis o dummy date-años‡	32±11.5	30.3±9.2	0.60
Tiempo de seguimiento-años*	1 (0-7)	2 (0-8)	0.83
Índice de masa corporal	23.5±3.8	25.1±5.1	0.28
Tabaquismo — no. (%)	5 (20)	15 (8)	0.06
Hipertensión — no. (%)	8 (32)	30 (16)	0.09
Diabetes— no. (%)	4 (16)	5 (3)	<b>0.01</b>
Dislipidemia — no. (%)	16 (64)	58 (31)	<b>0.001</b>
Insuficiencia vascular (arterial o venosa)- no. (%)	2 (8)	4 (2)	0.14
Inmovilización > 7 días- no. (%)	0	1 (1)	1.0
Cirugía reciente	1 (4)	2 (1)	0.31
Anticonceptivos orales	0	17 (9)	0.23
Terapia de remplazo hormonal	0	3 (2)	1.0
Menopausia	0	3 (2)	1.0
Trombocitosis	1 (4)	1 (1)	0.22
Al menos 1 factor de riesgo tradicional-no. (%)	20 (80)	102 (54)	<b>0.01</b>
Al menos 2 factores de riesgo tradicional- no. (%)	10 (40)	26 (14)	<b>0.003</b>
Al menos 3 factores de riesgo tradicional- no. (%)	4 (16)	5 (3)	<b>0.01</b>
<b>Características de LEG</b>			
Duración de la enfermedad-años*	2 (1-7)	2 (0-8)	1.0
Eritema malar	9 (36)	90 (48)	0.29
Lupus discoide	2 (8)	19 (10)	1.0
Úlceras orales	13 (52)	85 (45)	0.53
Serositis	12 (48)	71 (38)	0.38
Artritis	23 (92)	166 (88)	0.74
Fotosensibilidad	7 (28)	63 (34)	0.65
Alteración renal	18 (72)	103 (55)	0.13
Trastorno neurológico	3 (12)	10 (5)	0.18
Hematológico	20 (80)	146 (78)	1.0
Inmunológico	20 (80)	159 (85)	0.56
ANA	22 (88)	167 (89)	1.0
Vasculitis	11 (44)	34 (18)	<b>0.007</b>
Livedo reticularis	8 (32)	26 (14)	<b>0.03</b>
Síndrome nefrótico	11 (44)	31 (16)	<b>0.003</b>
Homocisteína — µmol/L	12.8±5.8	11.5±5.1	0.33

Proteína C reactiva de alta sensibilidad— mg/dL	4.1±3.5	3.0±3.4	<b>0.03</b>
Proteína S Funcional-%	78.3±30.2	83.7±33.2	0.41
Proteína S libre-%	42.2±13.4	47.5±16.3	0.19
Deficiencia de Proteína S funcional-no. (%)	5 (38)	31 (19)	0.58
Deficiencia de Proteína S libre-no. (%)	12 (100)	152 (96)	1.0
Proteína C funcional-%	120±21.9	121.1±23	0.85
Resistencia a la Proteína C activada- no.(%)	0	10 (11)	1.0
Antitrombina III-%	105.7±15.7	109.8±16.5	0.32
Fibrinógeno-mg/dL	254±73.4	252.5±118.4	0.72
Anti-DNA <sub>dc</sub> — no. (%)	15 (60)	87 (48)	0.29
Anti-Sm — no. (%)	16 (64)	104 (58)	0.66
Anti-RNP/Sm— no. (%)	14 (56)	76 (43)	0.28
Anti-SSa— no. (%)	15 (60)	101 (56)	0.83
Anti-SSb — no. (%)	8 (32)	52(29)	0.81
Anticoagulante lúpico— no. (%)	6 (26)	16 (9)	<b>0.02</b>
Anticardiolipina IgG— no. (%)	8 (32)	45 (26)	0.62
Anticardiolipina IgM— no. (%)	6 (24)	45 (26)	1.0
Anticardiolipinas —cualquier isotipo	12 (48)	66 (38)	0.38
Anti-B2GPI IgG— no. (%)	4 (16)	30 (17)	1.0
Anti-B2GPI IgM— no. (%)	5 (20)	39 (23)	1.0
Anti-B2GPI— cualquier isotipo	8 (32)	54 (31)	1.0
Triple marcador ACL+anti-B2GPI+AL-no. (%)	5 (22)	10 (6)	<b>0.02</b>
Índice SLEDAI-2K	6.8±4.8	5.1±4.7	0.06
Índice de daño SLICC (modificado)	0.5±0.8	0.5±1.0	0.65
Prednisona— no. (%)	25 (100)	183 (97)	1.0
Dosis actual de prednisona-mg.	38.2±51.1	11.9±17.3	<b>&lt;0.0001</b>
Dosis acumulada de prednisona-gr	16.3±14.4	14.9±12.4	0.74
Metilprednisolona IV-no. (%)	3 (12)	27 (14)	1.0
Azatioprina— no. (%)	19 (76)	139 (74)	1.0
Ciclofosfamida— no. (%)	8 (32)	51 (27)	0.63
Metotrexate— no. (%)	5 (20)	22 (12)	0.33
Mofetil Micofenolato— no. (%)	1 (4)	18 (10)	0.70
Antimaláricos— no. (%)	17 (68)	124 (66)	1.0
Aspirina— no. (%)	7 (28)	64 (34)	0.65

‡ Valores más-menos son promedios ±DE. \*Mediana (mín-máx). LEG, Lupus Eritematoso Generalizado; SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. Índice SLEDAI se sitúa de 0-105, con mayores valores indicando enfermedad más grave.

**NOTA:**

- Para los siguientes anticuerpos se consideró positividad de acuerdo a la percentila 95: Anti-DNA<sub>dc</sub>, anti-Sm, anti-RNP/Sm, anti-SSa, anti-SSb, ACL IgG e IgM, anti-B2GPI IgG e IgM.
- Los puntos de corte considerados fueron los siguientes: Homocisteína 5-15  $\mu\text{mol/L}$ , Proteína S funcional (70-123%), proteína S libre (73-151%), proteína C (70-140%), resistencia a la proteína C activada >0.5, Antitrombina III (75-125%), Fibrinógeno (238-508 mg/dL).
- Se evaluó Homocisteína en 24/25 y 144/188, PCR en 25/25 y 174/188, Proteína S y C funcional en 12/25 y 159/188, Proteína S libre en 12/25 y 160/188, resistencia a la proteína C activada en 6/25 y 88/188, antitrombina III en 12/25 y 158/188, fibrinógeno en 11/25 y 160/188, anti-Sm en 25/25 179/188, anti-RNP/Sm en 25/25 y 178/188, anti-SSa y anti-SSb en 25/25 y 180/188, AL en 23/25 y 177/188, ACL y anti-B2GPI IgG e IgM en 25/25 y 173/188, anti-RNP/Sm+AL en 23/25 y 171/188, triple marcador en 23/25 y 168/188.

**Anexo 2: Índices de actividad/cronicidad en LEG y hoja de recolección de datos**

**Índices de Actividad  
SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [41]**

<b>PUNTAJE SLEDAI</b>	<b>MANIFESTACIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>8</b>	<b>Crisis convulsivas</b>	De inicio reciente, se excluyen causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.
<b>8</b>	<b>Psicosis</b>	Alteración en la capacidad de funcionar normalmente por alteraciones en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, pobre contenido de pensamiento, ideas ilógicas, comportamiento extraño, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y fármacos.
<b>8</b>	<b>Síndrome orgánico cerebral</b>	Alteración en la función mental y la orientación, memoria u otra función cognitiva, de inicio rápido y fluctuación clínica, incapacidad para mantener la atención en el ambiente, más al menos dos de las siguientes: alteración perceptual, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o aumento o disminución en actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas o fármacos.
<b>8</b>	<b>Alteración visual</b>	Cambios retinianos por LEG. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados séreos o hemorragias en coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o causas farmacológicas.
<b>8</b>	<b>Alteración de nervios craneales</b>	Neuropatía sensitiva o motora de inicio reciente que afecta nervios craneales.
<b>8</b>	<b>Cefalea por Lupus</b>	Cefalea persistente, severa, puede ser migrañosa, no responde a analgésicos narcóticos.
<b>8</b>	<b>Evento vascular cerebral</b>	Evento vascular cerebral de reciente inicio. Excluye arterioesclerosis.
<b>8</b>	<b>Vasculitis</b>	Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infarto periungüeal, hemorragias en astilla o vasculitis detectada por biopsia o angiografía.
<b>4</b>	<b>Artritis</b>	≥2 articulaciones dolorosas e inflamadas (derrame articular).
<b>4</b>	<b>Miositis</b>	Dolor/debilidad muscular proximal, asociado a elevación de creatinin fosfoquinasa/aldolasa, o cambios en electromiografía o biopsia con miositis.
<b>4</b>	<b>Cilindros urinarios</b>	Granulosos, hemáticos o eritrocitarios.

<b>4</b>	<b>Hematuria</b>	> eritrocitos por campo. Excluir litiasis, infección u otra causa.
<b>4</b>	<b>Proteinuria</b>	> 0.5 g/24 horas.
<b>4</b>	<b>Piuria</b>	> 5 leucocitos/ campo. Excluir infección.
<b>2</b>	<b>Eritema</b>	Eritema inflamatorio.
<b>2</b>	<b>Alopecia</b>	Pérdida de cabello anormal, en parches o difusa.
<b>2</b>	<b>Úlceras mucosas</b>	Orales o nasales.
<b>2</b>	<b>Pleuritis</b>	Dolor torácico pleurítico con derrame o frote, o engrosamiento pleural.
<b>2</b>	<b>Pericarditis</b>	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por electrocardiograma o ecocardiograma.
<b>2</b>	<b>Complemento bajo</b>	Disminución en CH50, C3 o C4 por debajo del límite normal del laboratorio.
<b>2</b>	<b>DNA aumentado</b>	Incremento en el DNA por arriba del límite normal del laboratorio.
<b>1</b>	<b>Fiebre</b>	> 38°C. Excluir causa infecciosa.
<b>1</b>	<b>Trombocitopenia</b>	< 100 x 10 <sup>9</sup> plaquetas/L, excluir fármacos.
<b>1</b>	<b>Leucopenia</b>	< 3 x 10 <sup>9</sup> leucocitos/L, excluir fármacos.
<b>TOTAL</b>		

LEG, Lupus Eritematoso Generalizado. DNA, ácido desoxiribonucleico.

Mex-SLEDAI (Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [39]

CALIF.	MANIFESTACIÓN	DEFINICIÓN
8	Trastorno neurológico	<p><b>Psicosis:</b> Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye: Alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido de pensamiento pobre, pensamiento ilógico notorio, desorganizado o conducta catatónica. Se excluye la presencia de uremia y drogas que puedan inducir psicosis.</p> <p><b>EVC:</b> Síndrome reciente. Se excluye aterosclerosis.</p> <p><b>Convulsiones:</b> De inicio reciente. Se excluyen causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.</p> <p><b>Síndrome orgánico cerebral:</b> Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria, o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes. Se excluyen causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.</p> <p><b>Mononeuritis:</b> Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más de los nervios craneales o periféricos.</p> <p><b>Mielitis:</b> Paraplejia de inicio reciente y/o alteración del control de la vejiga y del intestino. Se excluyen otras causas.</p>
6	Trastorno renal	<p><b>Cilindros:</b> Granulosos o eritrocitarios.</p> <p><b>Hematuria:</b> &lt; Eritros/campo. Se excluyen otras causas (litiasis, infección).</p> <p><b>Proteinuria:</b> De inicio reciente, &gt;0.5 g/l en muestra aislada.</p> <p><b>Aumento de creatinina:</b> &gt;5 mg/dl.</p>
4	Vasculitis	Úlceras, gangrena, vasculitis en pulpejo de dedo, infarto periungueal, hemorragias en astilla. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
3	Hemólisis Trombocitopenia	Hemoglobina <12 g/dl y reticulocitos corregidos >3%. < 100,000 plaquetas. No debida a drogas u otras causas.
3	Miositis	Mialgia y debilidad muscular proximales, asociadas con elevación de CPK.
2	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.
2	Afección mucocutánea	<p><b>Eritema malar:</b> De inicio reciente o aumento en la recurrencia.</p> <p><b>Úlceras en mucosas:</b> De inicio reciente o recurrencia de ulceraciones orales o nasofaríngeas.</p> <p><b>Alopecia:</b> Áreas de alopecia difusa o caída fácil de cabello.</p>
2	Serositis	<p><b>Pleuritis:</b> Historia contundente de dolor prleurítico o frote pleural o derrame pleural al examen físico.</p> <p><b>Pericarditis:</b> Historia contundente de dolor pericárdico o frote pericárdico audible.</p> <p><b>Peritonitis:</b> Dolor abdominal difuso con rebote ligero (se excluye enfermedad intraabdominal).</p>

1	<b>Fiebre Fatiga</b>	> 38°C después de la exclusión de infección. Fatiga inexplicable.
1	<b>Leucopenia Linfopenia</b>	Leucocitos < 4,000/mm <sup>3</sup> , no secundaria a drogas. Linfocitos < 1,200/mm <sup>3</sup> , no secundaria a drogas.

### Índice de daño crónico en LEG

#### SLICC/ACR Damage Index (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) [41]

SISTEMA	PUNTUACIÓN
<b>Ocular</b>	
Catarata en cualquier momento (documentada por oftalmoscopia)	1
Cambios retinianos o atrofia óptica (documentada por oftalmoscopia)	1
<b>Neuropsiquiátrico</b>	
Deterioro cognitivo (e.g. déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad de lenguaje) o psicosis mayor	1
Crisis convulsivas que requieren tratamiento por 6 meses	1
Evento vascular cerebral o resección quirúrgica (por causas no malignas) (marcar 2 si > 1)	1 ó 2
Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica)	1
Mielitis transversa	1
<b>Renal</b>	
Tasa de filtrado glomerular < 50%	1
Proteinuria ≥ 3.5 g/24 hr ó	1
Insuficiencia renal crónica terminal (independiente de diálisis o trasplante)	3
<b>Pulmonar</b>	
Hipertensión pulmonar (prominencia del ventrículo derecho o S2 reforzado)	1
Fibrosis pulmonar (clínica o radiográfica)	1
Pulmón encogido (radiográfico)	1
Fibrosis pleural (radiográfica)	1
Infarto pulmonar (radiográfico) o resección (por causas no malignas)	1
<b>Cardiovascular</b>	
Angina o bypass arterial coronario	1
Infarto al miocardio (marcar 2 si >1)	1 ó 2
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (diastólica o soplo sistólico > 3/6)	1
Pericarditis por más de 6 meses o pericardiectomía	1
<b>Vascular periférico</b>	
Claudicación por más de 6 meses	1
Pérdida menor de tejido (pulpejos)	1
Pérdida significativa de tejido (e.g. perdida digital o de extremidad) (marcar 2 si >1)	1 ó 2
Trombosis venosa con ulceración o estasis venosa (clínica)	1

<b>Gastrointestinal</b>	
Infarto o resección intestinal inferior al duodeno, bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa (marcar 2 si > 1)	1 ó 2
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Cirugía gastrointestinal alta o estructural	1
Insuficiencia pancreática que requiere reemplazo enzimático	1
<b>Musculoesquelético</b>	
Artritis deformante o erosiva (incluyendo deformidades reversibles, excluyendo necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular (por imagen) (marcar 2 si > 1)	1 ó 2
Osteomielitis (con cultivo)	1
Ruptura tendinosa	1
<b>Piel</b>	
Alopecia crónica cicatricial	1
Cicatrices extensas o paniculitis no ubicada en cuero cabelludo o pulpejos	1
Ulceración cutánea por > 6 meses (excluyendo trombosis)	1
<b>Endocrinológico</b>	
Falla gonadal prematura (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1
Diabetes mellitus (independientemente del tratamiento)	1
Malignidad (excluir displasia) (marcar 2 si > 1)	1 ó 2

Los episodios repetidos deben ocurrir al menos con 6 meses de separación para ser marcados como 2; la misma lesión no puede ser considerada en dos ocasiones.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_

Registro

Fecha de Nacimiento:

Fecha de diagnóstico de LEG:

Fecha de ingreso a la cohorte:

### INFORMACIÓN BASAL Y AL MOMENTO DEL EVENTO TROMBÓTICO/DUMMY DATE ( $\pm$ 3 Meses)

#### 1. FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES DE TROMBOSIS

<b>Peso</b>	Fecha:			
<b>Talla</b>				
<b>Diabetes Mellitus</b>	SI	NO	Fecha:	
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	SI	NO	TAS	TAD
	Fecha:			
<b>Tabaquismo</b>	SI	I.T.	NO	
<b>Dislipidemia*</b>	SI	NO	Tipo:	1 2 3 Fecha:
<b>Menopausia</b>	SI		NO	
<b>Inmovilización por más de 7 días</b>	SI		NO	
<b>Cirugía previa</b>	SI		NO	
<b>ACO/TRH</b>	SI		NO	
<b>Insuficiencia venosa</b>	SI		NO	
<b>Trombocitosis</b>	SI		NO	

\* 1= Colesterol, 2= Triglicéridos, 3= Mixta

ACO, Anticonceptivos orales; TRH, terapia de remplazo hormonal.

## 2. FACTORES ASOCIADOS A LEG

### 2.1 Variables basales y al momento del evento trombótico/dummy date

<b>Criterios de LEG</b> <b>Vasculitis</b> <b>Síndrome nefrótico</b> <b>Livedo reticularis</b>	
<b>SLEDAI-2K</b>	Fecha:                      Resultado:
<b>SLEDAI-AUC</b>	
<b>SLEDAI-Adjusted mean</b>	
<b>Mex-SLEDAI</b>	Fecha:                      Resultado:
<b>SLICC</b>	Fecha:                      Resultado:
<b>Tratamiento</b>	<b>Glucocorticoides (dosis acumulada):</b>  <b>AZA / CFM (dosis acumulada):</b>  <b>MTX:</b>  <b>MMF:</b>  <b>Antimaláricos:</b> - Inicio:  - Dosis:  - Tiempo de uso:  <b>Aspirina (duración/uso previo):</b>

SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLEDAI-AUC, área bajo la curva del SLEDAI; SLEDAI-Adjusted mean, promedio ajustado de SLEDAI; SLICC/DI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics; AZA, azatioprina; CFM, ciclofosfamida; MTX, metotrexate; MMF, mofetil micofenolato.

## 2.2 Anticuerpos (Títulos)\*

	ACL IgG	ACL IgM	$\beta$ 2-GP1 IgG	$\beta$ 2-GP1 IgM	AL
1ª Det.					
2ª Det.					
3ª Det.					

\* Especificar si alguna determinación coincide con el momento del evento trombótico

## 3. CARACTERÍSTICAS DEL EVENTO TROMBÓTICO

Tipo de trombosis	Arterial	Venosa
Fecha		
Localización		
Diagnóstico y certeza		
Factores asociados al evento		

## 4. DETERMINACIONES DE MARCADORES INFLAMATORIOS Y DE TROMBOFILIA
