



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**"NEUTROPENIA Y RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES  
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

P R E S E N T A:

**DR. LIZBETH TERESA BECERRIL MENDOZA**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**

A S E S O R:

**DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA**



MÉXICO, D. F.

2008



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.

**Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra**

Asesor de Tesis

Médico Reumatólogo

Investigador en Ciencias Médicas

Departamento de Inmunología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

**Dr. Manuel Martínez-Lavín**

Profesor titular del curso

Jefe del departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

**Dr. Fernando Guadalajara Boo**

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios por todas las bendiciones que me ha brindado.

A mamá, hermana y toda mi familia por su amor y comprensión.

A papá, que siempre está en mi corazón.

A los médicos reumatólogos del Instituto Nacional de Cardiología, con admiración y respeto.

Al doctor Luis Amezcua Guerra, mi asesor de tesis.

## ÍNDICE

## PÁGINA

I.	Firmas .....	1
II.	Agradecimientos .....	2
III.	Índice .....	3
IV.	Título.....	4
V.	Marco teórico .....	5
VI.	Justificación.....	10
VII.	Objetivos.....	11
VIII.	Métodos.....	12
IX.	Resultados.....	13
X.	Discusión.....	14
XI.	Conclusiones.....	15
XII.	Anexos.....	16
XIII.	Bibliografía.....	18

## V- MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología indeterminada y una prevalencia de 9 casos por cada 100, 000 habitantes. Es más frecuente en etnias afroamericanas, en hispanos y asiáticos. El 90% de los pacientes con LES son mujeres, con una proporción femenino: masculino de 10:1, aunque esta baja a 3:1 en la premenarquia y la postmenopausia. (1)

El LES es una enfermedad autoinmune multifactorial, entre los que destacan factores genéticos, ambientales, infecciosos y hormonales. La influencia genética ha sido establecida por estudios en cepas de ratones (NZB/NZW, MRL/lpr), así como en familiares y gemelos dada la asociación de la enfermedad con algunos alelos del sistema HLA y la deficiencia congénita de factores tempranos del complemento. De los factores genéticos, el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) ha sido estudiado de manera más extensa, en particular los antígenos de las clases II y III. La asociación de HLA-DR2 y DR3 se encuentra con frecuencia y la presencia de estos alelos determina un riesgo para la enfermedad de 2 a 5; con mayor influencia en la producción de autoanticuerpos específicos, principalmente anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Los anticuerpos anti-Ro/SSA se asocian al haplotipo DR2/DQw1 mientras que la presencia de ambos se asocia con DR3/DQw2. De los genes del CPH que codifican las proteínas del complemento, los alelos nulos de C4A tienen mayor asociación con la entidad; la deficiencia de C4A determina un alto riesgo para LES en un subgrupo especial (edad de inicio de la enfermedad > 35 años) y presencia de anti-Ro/SSA. Las deficiencias congénitas de otros factores del complemento (C2, C1q, C1r, y C4), inmunoglobulinas y receptor de las células T (TCR

De los factores ambientales, la luz ultravioleta B parece ser el más importante; también se deben considerar factores dietéticos, drogas e infecciosos. Los estudios en modelos murinos

de lupus (cepa MLR/lpr) sugieren una relación entre retrovirus, apoptosis y autoantígenos como importantes en la patogénesis de la entidad. No obstante, parece ser que la influencia exógena más importante es la infección, la cual puede promover autoinmunidad por distintos mecanismos como estimulación no específica de células T y B, perturbación del repertorio de linfocitos T por superantígenos, cambios en el balance de las subpoblaciones celulares TH1/TH2, persistencia antigénica y mimetismo molecular. (1,2)

La enfermedad tiene como característica fundamental diversos trastornos de la respuesta humoral y celular (hiperactividad de las células B y T). Las alteraciones más relevantes de la inmunidad humoral son hipergammaglobulinemia, excesiva producción oligoclonal de autoanticuerpos e hipocomplementemia; se producen anticuerpos contra muchos antígenos celulares (nucleares, citoplasmáticos, o de membrana) y extracelulares. El daño tisular es causado por autoanticuerpos patogénicos, complejos inmunes y linfocitos T. La producción de autoanticuerpos ocurre por anormalidades celulares generalizadas de células B, T y monocitos que afectan el número y la función de las células.

Los linfocitos T en sangre periférica expresan marcadores de activación y aumento en la liberación de IL-2 soluble y sus receptores, los cuales son indicadores de actividad. Las células T no son responsables de la hiperactividad de las células B y de la producción espontánea de IL-10 que se encuentran en el lupus murino y en el humano, es más probable que contribuyan a la iniciación y perpetuación de la enfermedad y se correlaciona con la actividad. La IL-10 tiene un efecto dual de IL-10/interferón en células mononucleares periféricas en pacientes con LES activo sobre el sistema inmune, porque suprime la función de las células presentadoras de antígenos y promueve la función de las células B. La interleucina 13 inhibe la función de monocitos.

Puesto que el LES activo se caracteriza por depósitos inmunes e inflamación vascular en muchos órganos, la expresión de moléculas de adhesión es básica para la migración de células inflamatorias a los tejidos. Las células estimuladas producen citoquinas que son importantes en la regulación de la respuesta inmune y por consiguiente, en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, por su heterogenicidad es difícil determinar si las anormalidades son primarias o secundarias al proceso patológico. La IL-6 tiene múltiples acciones incluyendo la regulación inmune; se encuentra elevada en el suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con LES, y al parecer se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Las células B de los pacientes lúpicos expresan receptores para IL-6, estableciéndose entonces un sistema autócrino de activación de las células B promoviendo la producción de autoanticuerpos. Las moléculas de adhesión en el suero de los pacientes activos están incrementadas, principalmente VCAM-1, ICAM-1 y selectina E. La apoptosis o muerte celular programada es un importante mecanismo de autoinmunidad; el antígeno Apo-I/Fas se expresa en la superficie de la membrana celular y promueve apoptosis con liberación del contenido nuclear en la circulación, y exposición de antígenos nucleares, con lo que se estimula la producción de autoanticuerpos. El incremento de la apoptosis es un factor que contribuye a la presencia de citopenias observadas en el LES.

La neutropenia se define como la disminución de la cifra de neutrófilos menor de 1500 cel/ $\mu$ . Existen diversos mecanismos que producen neutropenia, entre ellos se encuentran:

- 1.-Trastornos en la producción.
- 2.- Alteraciones en la distribución.
- 3.- Inducción por fármacos.

La neutropenia en LES generalmente ocurre asociada con otras citopenias, y raramente se presenta como única alteración a nivel hematológico. El mecanismo de la neutropenia en



LES se asocia más frecuentemente con destrucción a nivel periférico y con supresión de la médula ósea. (3)

Los anticuerpos tienen un importante papel patogénico en los pacientes con diagnóstico de LES. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son específicos y se relacionan con manifestaciones clínicas a nivel renal y dérmico. (4,5) En el caso de las manifestaciones hematológicas, se ha asociado con la presencia de anti-Ro/SSA (60Kd), ya que estos fijan factores de complemento a la membrana de los neutrófilos, favoreciendo de esta manera su destrucción. (6)

Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) se relacionan con la presencia de neutropenia en un 10-15% de los pacientes. Estos anticuerpos se encuentran dirigidos principalmente a los antígenos catepsina G y lactoferrina. En un estudio se sugirió que los anticuerpos dirigidos contra catepsina G podrían correlacionarse con actividad de la enfermedad en riñón. (7,8); estos son específicos para el Fc $\gamma$ RIIIb, reconociendo en la membrana moléculas antigénicas similares al antígeno Ro, con lo cual se desencadena la formación de autoanticuerpos y la activación de la cascada del complemento. (9,10) Dentro de los factores de riesgo más asociados con neutropenia grave en pacientes con LES se encuentra el uso de medicamentos inmunosupresores tales como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, prednisona y micofenolato de mofetilo, los cuales tienen un efecto variable dependiendo de la dosis y el tiempo de administración, así como la dosis total acumulada. La leucopenia en pacientes con dosis regulares de azatioprina se asocia con variaciones en la expresión de la enzima TPMT (Tiopurina-S-metiltransferasa), específicamente TPMT 3C en un 10 % (11).

Las infecciones asociadas con la inmunosupresión en los pacientes con LES influyen en la supervivencia a 5 años. Los factores de riesgo más relacionados con mayor incidencia y

prevalencia de infección son el tiempo de evolución de la enfermedad, género, cifra de leucocitos (principalmente en aquellos con cifra absoluta menor de 4000/mL), niveles de CH50% y títulos elevados de anticuerpos anti-DNAc.

## **VI.- JUSTIFICACIÓN.**

Actualmente hay pocos estudios en los que se hayan identificado los factores clínicos, serológicos y de tratamiento asociados a la presencia de neutropenia en pacientes con LES; adicionalmente, no está bien definido si la presencia de neutropenia incrementa el riesgo de desarrollo de infecciones en pacientes con LES.

## **VII.- OBJETIVOS.**

- 1.- Identificar los factores asociados a neutropenia en pacientes con LES.
- 2.- Establecer la incidencia de infecciones en pacientes con LES y neutropenia comparados con pacientes con LES sin neutropenia

## **VIII.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

**1.- Universo.** Pacientes con diagnóstico de LES de la consulta externa del Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Se revisaron sistemáticamente los expedientes de los pacientes con LES.

### **2.- Criterios de inclusión.**

-Ambos géneros.

-Cumplir los criterios de clasificación para LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

### **3.- Tipo de estudio.**

-Estudio observacional, descriptivo, de seguimiento prolectivo.

### **4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

-Estadística descriptiva: para variables dimensionales se utilizaron promedios (medida de tendencia central) con una desviación estándar (medida de dispersión), mientras que para las variables nominales u ordinales se utilizaron medianas y valores mínimo y máximo; para las variables dicotómicas, se utilizaron proporciones y porcentajes.

-Estadística inferencial: las diferencias entre proporciones se calcularon mediante la prueba de chi-cuadrada con corrección de Welch, mientras que las diferencias entre otras variables se identificaron mediante la prueba de Mann-Whitney.

-Todas las pruebas se realizaron a dos colas, con una significancia fijada  $<0.05$ .

-El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico GraphPad Prism versión 4.0 (GraphPad Inc, San Diego, CA).

## **IX.- RESULTADOS.**

Se incluyeron 107 pacientes, de los cuáles 7 tuvieron neutropenia. La proporción de mujeres en cada grupo fue de 96% y 100%, respectivamente.

De acuerdo a las características basales de ambos grupos, encontramos que la media de edad fue similar. No hubo diferencia en la prevalencia de autoanticuerpos específicos, con presencia de ANA en un 100% y 92% ( $p=0.4$ ) de los pacientes con y sin neutropenia, respectivamente. El 42.8% de los pacientes neutropénicos y el 48% del otro grupo tuvieron anticuerpos anti-DNAc ( $p=0.7$ ).

En cuanto a los años de evolución de las pacientes, el promedio en números absolutos fue mayor en el grupo sin neutropenia, sin embargo sin diferencia estadística ( $p=0.4$ ). Todos los pacientes con neutropenia tuvieron infecciones, mientras que solo 37 pacientes del grupo sin neutropenia ( $p=0.001$ ). El tiempo libre de infecciones entre ambos no mostró diferencias importantes, con un promedio en meses de 28.8 y 24.9 ( $p=0.59$ ), respectivamente.

Los pacientes con LES y citopenias, generalmente tienen cifras de SLEDAI mayores que aquellos que no presentan esta complicación; en nuestro estudio no hubo diferencia significativa teniendo un valor de  $p$  de 0.34. En el índice de cronicidad el valor de  $p$  es de 0.02 con rangos que van desde 0-1 en pacientes con neutropenia y 0-12 en pacientes sin neutropenia.

Las cifras de creatinina sérica y proteinuria urinaria en los pacientes con neutropenia tuvieron diferencia significativa en comparación con el grupo sin neutropenia, con un valor de  $p$  0.007 y 0.0001, respectivamente. Esto contrasta con reportes previos en los que la actividad sistémica de la enfermedad, incluyendo el daño renal, se asocia con citopenias. (12).

## **X.- DISCUSIÓN.**

En nuestros pacientes con LES y neutropenia, la cuantificación de los productos del complemento C3 y C4, los anticuerpos antinucleares, anti-DNAc, anti-Sm, anti-Ro y Anti-La no tuvieron relación con la presencia de neutropenia.

Es evidente que los pacientes con neutropenia tienen mayor incidencia de infecciones, sin embargo, a diferencia de estudios en los que la presencia de anti-DNA, el tiempo de evolución, los niveles bajos de complemento y el índice de actividad son factores de predicción importante, en nuestro estudio esto no se evidenció. (12,13).

En cuanto a la mielosupresión secundaria al tratamiento inmunosupresor, no se observó relación de la neutropenia en nuestra cohorte, lo cual contrasta con estudios en los que dichos medicamentos, principalmente ciclofosfamida, se asocian con mayor prevalencia de citopenias y riesgo de infecciones. (14)

En cuanto a los índices de actividad y cronicidad, en el primero no hubo mayor diferencia; sin embargo, en el SLICC, aquellos pacientes sin neutropenia tenían rangos de 0-12, mayores comparados con los neutropénicos. Igualmente, las cifras de proteinuria tuvieron diferencias significativas con una p de 0.0001, lo cual indica que los pacientes con neutropenia tienen menor daño renal, comparado con los que tienen cifras de neutrófilos dentro de la normalidad. Esto se explica por los mecanismos de daño tisular a nivel renal en la GMN lúpica, en donde los neutrófilos tienen mayor apoptosis mediada por el ligando de Fas y porque los leucocitos, macrófagos y polimorfonucleares tienen un papel patogénico importante en el desarrollo del proceso inflamatorio y daño glomerular en la GMN autoinmune. (15).

## **XI.- CONCLUSIONES.**

En nuestra cohorte de pacientes con LES, la neutropenia se asocia con un menor daño renal, aunque con un incremento en el riesgo de infecciones.



## XII.- ANEXOS.

	<b>C/Neutropenia</b>	<b>S/Neutropenia</b>	<b>Valor p</b>
<b>Número pac.</b>	7	100	
<b>Edad</b>	36.8+_ 13.3	36.5+_ 13.1	0.93
<b>Género femenino</b>	7	96	0.58
<b>Años LES</b>	4.8+_ 2.2	6.8+_ 6.3	0.4
<b>SAF</b>	0	27	0.11
<b>SLEDAI(media)</b>	2 (0-10)	5(0-24)	0.34
<b>SLICC(media)</b>	0(0-1)	1(0-12)	<b>0.02</b>
<b>Cr</b>	0.81+_ 47	1.04+_ 0.77	0.007
<b>CT</b>	188+_ 47	165+_ 43	0.18
<b>TGC</b>	96+_ 38	129+_ 62	0.16
<b>Prot.urinaria</b>	<b>69+_ 28</b>	<b>643+_ 1413</b>	<b>0.0001</b>
<b>Dep. creatinina</b>	76+_ 28	70+_ 27	0.60
CFM	1	24	0.5
PDN	6	86	0.9
HCQ	7	84	0.5
AZA	2	38	0.6
<b>Estatina</b>	0	11	0.3

**TABLA 1. Características de los pacientes.**

	<b>C/Neutropenia</b>	<b>S/Neutropenia</b>	<b>Valor p</b>
<b>C3</b>	84+_16	87+_24	0.64
<b>C4</b>	14.4+_4	13+_6	0.87
<b>CH50 mediana</b>	160 (40-320)	160 (10-320)	0.18
<b>ANA</b>	7 (100%)	92 (92%)	0.4
<b>DNAds</b>	3(42.8%)	48 (48%)	0.7
<b>RNP</b>	2(28.5%)	38(38%)	0.6
<b>Sm</b>	0	29(29%)	0.09
<b>La</b>	2(28.5%)	17(17%)	0.4
<b>Ro</b>	2(28.5%)	16(16%)	0.4

**TABLA 2. Anticuerpos y cifras de complemento.**

	<b>C/Neutropenia</b>	<b>S/Neutropenia</b>	<b>Valor p</b>
<b>No de infecciones</b>	7	37	<b>0.0011</b>
<b>Meses libres de infección</b>	20.8+_17	24.9+_19	0.59

**TABLA 3. Infecciones presentadas en ambos grupos.**

<b>BH</b>	<b>1<sup>a</sup></b>	<b>Última</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Leucocitos</b>	3.1+_0.50	5.6+_2.0	< 0.0001
<b>Neutrófilos</b>	1.28+_0.12	3.78+_1.77	<0.0001
<b>Linfocitos</b>	1.41+_0.52	1.31+_0.64	0.65

**TABLA 4. Biometría hemática basal y última.**

### **XIII.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. - F Capsoni, P. Sarzi-Puttini P, A Zanella. Primary and secondary autoimmune neutropenia. [Arthritis. Res Ther.](#) 2005; 7(5):208-14.
2. - Walport M. Complement and systemic and lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.*2002;13 :279-93.
3. - P. Copo, J. Clauvel, D Bengoufa, et al. *Am. J. Hematol.* 2004;77:241–49.
4. - M Zhao, N.Liu , Y. Zhang , et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and their target antigens in Chinese patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplan.*1998;13: 2821–4.
- 5.- B Kurien, J Newland, C Paczkowski et al. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen.*Clin Exp.Immunol* 2000; 120:209–17.
6. - S.Vural ,F Bassen , L Schaefer. The hematological aspects of disseminated systemic lupus erythematosus. *Blood.*1999; 1059-72.
- 7.- S. [Hsieh](#), Y [Lin](#), K. Sun et al. Anti-SSB/La is one of the antineutrophil autoantibodies responsible for neutropenia and functional impairment of polymorphonuclear neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*; 2003. 3:386-97.
8. - Paul Coppo, Jean-Pierre Clauvel. *American Journal of Hematology.*2004; 77:241–49.
- 9- R Cervera, M Ramos-Casals, A Bové, J Font et al.*Lupus.*2006;15: 584-89.
10. - G.[Katsifis](#), G [Vlachoyiannopoulos](#), M. [Voulgarelis](#) et al. Risk of myelotoxicity with intravenous cyclophosphamide in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.*2002;.41:780-6.

- 11.-SrimartpiromS,TassaneeyakulW, Kukongviriyapan V,et al.Thiopurinamethyltransferase genetic polymorphism in the Thai population. *Br J Clin Pharm.*2005;12:231-39.
- 12.-J.[McConnell](#), A [Crockard](#), A.[Cairns](#), et al.Neutrophils from systemic lupus erythematosus patients demonstrate increased nuclear DNA damage. [Clin Exp Rheumatol.](#) 2002;5:653-60.
13. - W. Yoko, I Satosh, U Mitsuhiro, et al. Renal Outcome and Predictors of Clinical Renal Involvement in Patients with Silent Lupus Nephritis. *Nephron Clin Pract* 2004; 98:105-11.
14. - A. Kitchin, S. Holdsworth, M Hickey . Targeting leukocytes in immune glomerular diseases. *Curr Med Chem.*2008; 15: 448-58.
- 15.- [Katsifis GE](#), [Tzioufas A](#), [Vlachoyiannopoulos P](#), [Voulgarelis M](#), [Moutsopoulos M](#), et al. Risk of myelotoxicity with intravenous cyclophosphamide in patients with systemic lupus erythematosus. [Rheumatology \(Oxford\).](#) 2002; 41(7):780-6