



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"RESPUESTA A DISTINTOS REGÍMENES TERAPÉUTICOS EN
TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA A ESTEROIDES EN LUPUS
HEMATOLÓGICO"**

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

MEDICINA INTERNA

**PRESENTA:
DR. JORGE LOPEZ DE NAVA CASTELLANOS**

**ASESORES
DR. JOSE ALFREDO ALFARO MEJIA
DR. MOISES CASARRUBIAS RAMIREZ**



IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

MEXICO, DF

2012



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. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Enseñanza
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Jorge López de Nava Castellanos

Residente de la Especialidad de Medicina Interna

Número de registro: 2011-3501-100

INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes científicos.....	3
Material y Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discusión.	17
Conclusión.....	21
Bibliografía.....	22
Anexos.....	30

RESUMEN

RESPUESTA A DISTINTOS REGÍMENES TERAPÉUTICOS EN TROMBOCITOPENIA REFRACTARIA A ESTEROIDES EN LUPUS HEMATOLÓGICO.

Objetivo. Describir la respuesta a distintos regímenes terapéuticos en la púrpura trombocitopénica refractaria a esteroides asociada a lupus hematológico.

Métodos. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal analizándose pacientes con LES de acuerdo a criterios del Colegio Americano de Reumatología, con diagnóstico de trombocitopenia del periodo de enero de 2006 a diciembre de 2011. Con los datos obtenidos se realizó el análisis estadístico aplicando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables demográficas, prueba de exacta de Fisher para evaluar la eficacia de los dos tratamientos alternativos más frecuentes y el coeficiente de correlación de Pearson para estimar la asociación de manifestaciones hemorrágicas y grado de trombocitopenia.

Resultados. Se analizaron un total de 721 expedientes; de 354 elegibles, solo 80 pacientes se ajustaron a los criterios de inclusión. La mayoría fueron mujeres (91.2%). La respuesta de los pacientes fue completa en 62, parcial en 11 y nula en 7. El tratamiento alternativo: danazol(30), azatioprina(23), ciclofosfamida(7), esplenectomía(6), micofenolato(5), plasmaféresis(3), rituximab(3) y gammaglobulina(2). El tratamiento con danazol resultó ser más efectivo que con azatioprina ($p < 0.0001$). Se obtuvo fuerte asociación entre la severidad entre manifestaciones hemorrágicas y el grado de trombocitopenia ($p < 0.001$).

Conclusión. Los resultados sugieren mayor efectividad de danazol sobre azatioprina.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico; trombocitopenia; refractaria.

ABSTRACT

DISTINCT TREATMENT REGIMENS RESPONSE IN STEROID-REFRACTORY THROMBOCYTOPENIA IN HEMATOLOGIC LUPUS.

Objective. Describe the response to different therapeutic regimens in steroid-refractory thrombocytopenic purpura associated with hematologic lupus.

Methods. We performed a descriptive, observational, retrospective, cross and open SLE patients analyzed according to criteria of the American College of Rheumatology, with a diagnosis of thrombocytopenia in the period from January 2006 to December 2011. The data obtained was performed statistical analysis using measures of central tendency and dispersion for demographic variables, Fisher exact test to assess the efficacy of the two most common alternative treatments and the Pearson correlation coefficient to assess association of hemorrhagic manifestations and the degree of thrombocytopenia.

Results.

We analyzed a total of 721 records; of 354 eligible only 80 patients were fitted to the inclusion criteria. Most were women (91.2%). The response was complete in 62 patients, partial in 11 and failed in 7. Alternative treatments: danazol (30), azathioprine (23), cyclophosphamide (7), splenectomy (6), mycophenolate (5), plasmapheresis (3), rituximab (3) and gammaglobulin (2). Treatment with danazol was more effective than azathioprine ($p < 0.0001$). There was strong association between the severity of the hemorrhagic manifestations and the degree of thrombocytopenia ($p < 0.001$).

Conclusion. The results suggest greater effectiveness of danazol on azathioprine.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, treatment, steroid-refractory, thrombocytopenia.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria multisistémica crónica autoinmune, se caracteriza de manera invariable por la presencia de anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular.¹ Si bien se ha avanzado en el conocimiento de la enfermedad, aún su causa es desconocida. Se han reportado diversos factores de riesgo que incluyen genéticos, ambientales,³⁻⁷ infecciosos,^{8,9} endócrinos¹⁰⁻¹³ e inclusive algunos fármacos, los cuales se han encontrado también en población mexicana.¹⁴⁻¹⁷

El curso clínico está caracterizado por remisiones espontáneas y recaídas. La gravedad puede variar desde un trastorno episódico leve a una enfermedad rápida y fulminante, que puede poner en riesgo la función del órgano y la vida. La prevalencia de LES varía alrededor del mundo ya que está influenciada por muchos factores, incluyendo género, raza, y predisposición genética. En los Estados Unidos de Norteamérica y en el norte de Europa, la prevalencia es cerca de 40 por 100 000 habitantes. Cerca del 80% de los casos ocurren en mujeres durante la edad fértil. La incidencia reportada en los EUA en mujeres entre los 25 y 34 años, fue reportada de 20 casos por 100,000 habitantes/año.¹⁸ En México se estima una prevalencia de 0.06% solo tomando en cuenta la población urbana de Chihuahua, Distrito Federal, Nuevo León, Sinaloa y Mérida dentro del estudio de Epidemiología de las Enfermedades Reumatológicas en México.¹⁹

Las alteraciones hematológicas en LES son muy variadas e incluyen diferentes tipos de anemia, trombocitopenia, leuco-linfopenia y trastornos de la hemostasia.

La anemia es la alteración hematológica más frecuente del LES, afectando a la mayor parte de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Son múltiples mecanismos los que contribuyen al desarrollo de la misma, los cuales comprenden la inflamación crónica, insuficiencia renal, pérdida de sangre, deficiencia en la dieta, medicamentos, hemólisis, hiperesplenismo, mielofibrosis, mielodisplasia y anemia aplásica.²⁰ La leucopenia es común y usualmente refleja actividad de la enfermedad o un efecto farmacológico adverso. Una cuenta de leucocitos de menos de 4500 se ha notado en aproximadamente 50% de los pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad activa, mientras que la linfocitopenia ocurre en el 20%. En comparación, un recuento de menos de 4000 / microL (criterio de ACR para LES) ocurre solamente en el 15-20% de los pacientes. La neutropenia, linfocitopenia y la disminución en los eosinófilos y basófilos circulantes, todos ello contribuye a la leucopenia.²¹

La leucopenia en LES rara vez requiere tratamiento a excepción de los pacientes con infecciones piógenas recurrentes. La terapia inmunosupresora habitual puede incrementar la cuenta de leucocitos, sin embargo también puede resultar paradójicamente en un riesgo incrementado de infección.

Fármacos como la azatioprina y la ciclofosfamida poseen el potencial para agravar la leucopenia al suprimir la médula ósea.²² Las terapias que se utilizan para tratar la leucopenia en otras circunstancias pueden resultar en efectos adversos significativos al aplicarlas en pacientes con LES. Como un ejemplo, un estudio de 9 pacientes con neutropenia e infecciones refractarias determinó que el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) incrementó la cuenta de neutrófilos, pero causó actividad de LES en 3 pacientes.

De esta manera solo se recomienda la dosis mínima de FEC-G para mantener el conteo de neutrófilos >1000/microL.²³ Cifras de plaquetas de 100,000 a 150,000/microL se han encontrado en 25-50% de pacientes con LES, mientras que cifras por debajo de 50,000/microL solo ocurren en el 10%. Hay diversos mecanismos fisiopatológicos para su desarrollo. La causa más frecuente es la destrucción autoinmune, pero también puede ocurrir su consumo en asociación con anemia hemolítica microangiopática o se puede deber a dispoiesis como resultado del uso de fármacos citotóxicos, inmunosupresores u otros.²⁴

El principal mecanismo fisiopatológico responsable de la trombocitopenia es la fijación de plaquetas por las inmunoglobulinas, seguida por la fagocitosis en el bazo, como sucede en la púrpura trombocitopénica idiopática. Los anticuerpos normalmente se dirigen contra las glucoproteínas de la membrana (gp IIb/IIIa), aunque también ocurre especificidad contra el antígeno leucocitario humano (HLA).²⁴ Los linfocitos B antígeno-dependientes se desarrollan en el tejido linfoide y son influenciados por la unión de CD40 en los linfocitos B hacia su ligando en los linfocitos T. El hallazgo del ligando CD40 en pacientes con LES, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y púrpura trombocitopénica idiopática, pero no en la sangre de donadores de sangre sanos sugiere que una interferencia entre las interacciones entre los linfocitos B y T podría tener un rol en el desarrollo de la trombocitopenia.²⁵

Otros mecanismos importantes en algunos pacientes incluyen: supresión de médula ósea por fármacos, incremento en el consumo de plaquetas secundario a microangiopatía trombótica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o anticuerpos que bloquean el receptor de tromboyetina en los megacariocitos o sus precursores.²⁵

La púrpura trombocitopénica idiopática puede ser la primera manifestación de LES, seguida de otros síntomas a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Se ha estimado que del 3-15% de los pacientes que aparentemente cursan con una PTI aislada desarrollan finalmente LES. El síndrome de Evans (trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune) también puede preceder al inicio de LES. La hemorragia grave por trombocitopenia es infrecuente, sin embargo, los pacientes con LES y trombocitopenia pueden tener asociado daño orgánico significativo (cardiaco, neurológico y renal).²⁶

Las cifras de plaquetas entre 50,000 y 20,000/microL raramente causan más que un tiempo de sangrado prolongado, mientras que las cifras por debajo de 20,000/microL pueden estar asociadas con el desarrollo de petequias, púrpura, equimosis, epistaxis, gingivorragia o alguna otra manifestación clínica de hemorragia.²⁶

El tratamiento de elección es con esteroides.²⁷ Estudios antiguos utilizaban dosis de 1 mg/kg/día, sin embargo el tratamiento con cuatro a ocho ciclos de dexametasona a dosis altas (40 mg/día por 4 días) a intervalos de 2 a 4 semanas puede resultar en tasas de remisión similares y mejores respuestas a largo plazo que los observados con prednisona. Actualmente se está desarrollando un estudio que llevará a cabo esta comparación.²⁸

La mayor parte de los pacientes responden a la terapia con glucocorticoides en un lapso de una a ocho semanas. Si no hay un incremento aceptable en las cifras de plaquetas en un lapso de una a ocho semanas o hay intolerancia farmacológica se pueden considerar las siguientes opciones terapéuticas.

El orden en el que serán utilizados va a depender de la gravedad de la trombocitopenia y la presencia o ausencia de otras manifestaciones de LES.

- **Azatioprina.** (0.5 a 2 mg/kg/día).²⁹
- **Ciclofosfamida.** Administrada como terapia de pulso oral o intravenoso. El pulso intravenoso se prefiere en pacientes que además presentan nefritis lúpica activa severa. En un estudio de 6 pacientes, todos normalizaron sus cifras de plaquetas después de 2-18 semanas del primer pulso.³⁰
- **Inmunoglobulina intravenosa.** Es muy efectiva y debe ser preferida a los fármacos anteriores si es necesario elevar la cifra de plaquetas en menor tiempo (hemorragia activa, cirugía urgente).³¹
- **Micofenolato de mofetilo.** Se recomienda en pacientes refractarios.³²
- **Rituximab.** Se ha utilizado en pacientes con PTI sin LES en pacientes refractarios a otros tratamientos y este método para depletar linfocitos B podría ser benéfico para otras manifestaciones de LES. Un régimen de rituximab equivale a 375 mg/m² IV semanal por cuatro semanas consecutivas, suplementando metilprednisolona 100 mg junto con un antihistamínico como premedicación antes de la infusión del biológico.³³
- **Depleción de células B.** Es una combinación de medicamentos, utilizando primero gamaglobulina al inicio de tratamiento para posteriormente iniciar rituximab o algún otro biológico.³³

- **Esplenectomía.** Puede incrementar la cifra de plaquetas pero no produce una remisión duradera en todos los casos. La recaída puede ocurrir desde la semana 1 a la 52 de realizada la cirugía.³⁴

En una de las series observacionales mas grandes, se realizó esplenectomía en 25 pacientes vistos desde 1975 al 2001 en la Clínica Mayo.³⁴ Después de un seguimiento promedio de 6.6 años, 16 pacientes tuvieron una respuesta completa o parcial; 8 de ellos requirieron tratamiento médico subsecuente; 9 presentaron recaída, pero 5 de ellos respondieron a tratamiento médico.

Sin embargo después de un seguimiento de 9.5 años, 9 de los 25 pacientes habían fallecido (solo 1 por complicaciones de hemorragia). Estas observaciones sugieren un efecto favorable de la esplenectomía, al menos en un grupo selecto de pacientes. Si aún con la esplenectomía y los regímenes terapéuticos anteriormente citados persiste la trombocitopenia, se recomienda:

- **Danazol.** (400-800 mg/día).^{35, 36} Como un ejemplo, 6 de 6 pacientes respondieron a danazol a dosis de 800 mg/día en un lapso de 6 semanas y habían presentado refractariedad a los otros fármacos. Este beneficio ocurrió sin cambio en los anticuerpos IgG fijadores de plaquetas. En otra serie de 34 pacientes, se obtuvieron excelentes resultados a largo plazo con danazol por al menos 12 semanas de tratamiento.
- **Vincristina.** (2 mg IV semanales por 6-12 semanas).³⁷

Las alteraciones en la coagulación han sido reconocidos en pacientes con LES, éstos tienen mayor riesgo de presentar trombosis. Se han reportado complicaciones trombóticas en casi la mitad de pacientes lúpicos que tienen anticoagulante lúpico y en 10% de los que no lo presentan, uno de los factores para este incremento sería la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos.³⁸

Se ha reportado la presencia de inmunoglobulinas que reaccionarían con otros factores hemostáticos, tales como: II, VIII, IX, XI, XII y XIII; así como inhibidores de la trombina y polimerización de la fibrina; pero son raros comparados con los del anticoagulante lúpico.³⁹

Los inhibidores adquiridos contra los factores de la coagulación son una manifestación más del fenómeno de autoinmunidad, proceso causal de una morbilidad y mortalidad considerables. Se trata de anticuerpos dirigidos contra factores de la coagulación específicos. Se han descrito tres tipos de anticuerpos: autoanticuerpos, aloanticuerpos y xenoanticuerpos. Los aloanticuerpos más comunes son los que surgen en pacientes con deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación que son tratados con proteínas recombinantes o nativas. Los xenoanticuerpos se desarrollan en pacientes que se exponen a factores de coagulación de origen animal.⁴⁰

Los autoanticuerpos aparecen en pacientes mayores y son atribuidos a una pérdida de la vigilancia inmunológica por anticuerpos anti-idiotípicos. Se pueden detectar autoanticuerpos contra el factor VIII en pacientes sanos. Generalmente están dirigidos contra el sitio activo del factor, aunque se han descrito inhibidores contra otros sitios, condicionando un acortamiento de la vida media.⁴

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes de consulta externa y hospitalización adscritos al departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. La estrategia de búsqueda se realizó en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 en los registros informáticos del archivo clínico durante el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2006 y el 31 diciembre de 2011, correspondiendo 721 a pacientes con LES; de 354 elegibles solo 80 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión: diagnóstico de LES conforme a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (**Anexo 3**), falla a esteroides definida como: cifras de plaquetas <50,000 o deterioro de las mismas, dosis de prednisona de 0.5-1 mg/kg/día, pulsos con 3 gramos de metilprednisolona o dexametasona 40 mg intravenosa por 4 días en un tiempo mínimo de 6 semanas de tratamiento para evaluar la respuesta y finalmente un seguimiento de tres a seis meses posteriores al uso del medicamento alternativo para evaluar la respuesta.

Fueron criterios de no inclusión patología hematológica primaria, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedad tiroidea, sepsis, neoplasia o carcinomatosis. Se excluyeron a los pacientes que no contaran con expediente clínico completo y con pérdida de seguimiento. De los expedientes analizados se obtuvieron las variables de estudio en una hoja de recolección de datos (**Anexo 1**) que incluyeron nombre, edad, afiliación, año de inicio de LES, dosis y tipo de esteroide, dosis y tratamiento alternativo, manifestaciones hemorrágicas, trombóticas o infecciosas, índice de actividad de LES (SLEDAI), cifras de plaquetas antes y después de tratamiento.

La respuesta al tratamiento alternativo se definió de la manera siguiente:

Respuesta completa: Cifras mayores de 100,000, sin hemorragia activa.

Respuesta parcial: Cifras mayores de 50,000, menores a 100,000.

Falla: Cifras menores de 50,000 plaquetas o deterioro del valor inicial.

Con los datos obtenidos se realizó el análisis estadístico aplicando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables demográficas y la prueba de exacta de Fisher para evaluar la eficacia de los dos tratamientos alternativos más frecuentes. Asimismo se evaluó mediante la prueba de Pearson la correlación entre la trombocitopenia y la severidad de las manifestaciones hemorrágicas. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20 para Macintosh.

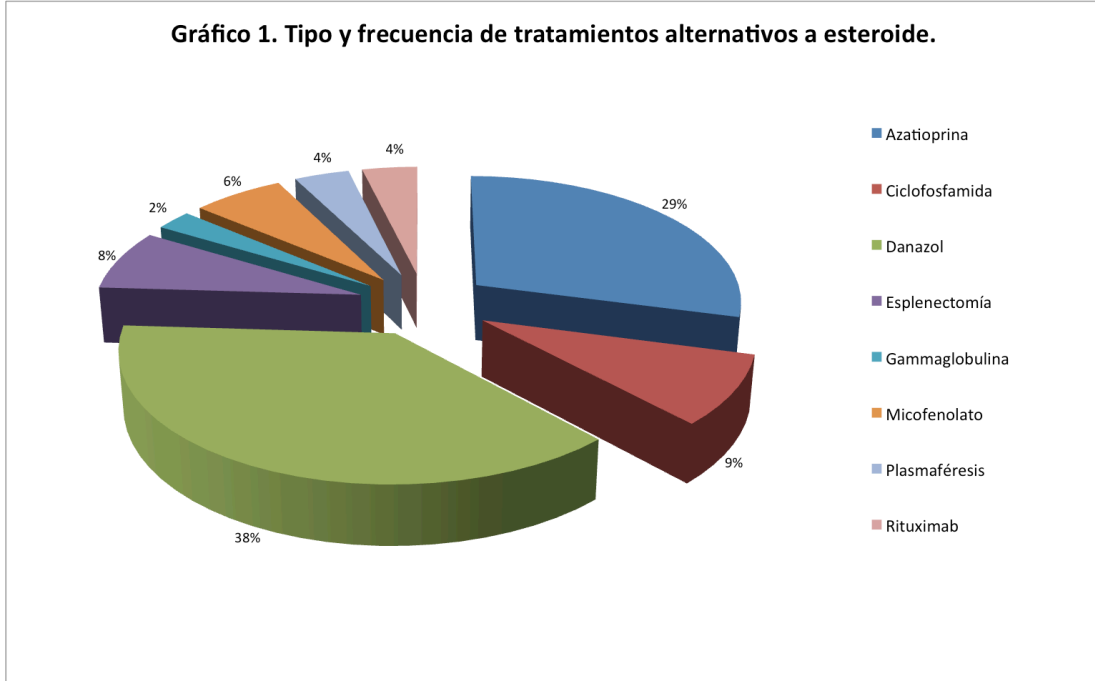
RESULTADOS

Del total de 354 pacientes solo 80 no respondieron a tratamiento con esteroide, siendo el más frecuente metilprednisolona en 40 pacientes (50%), seguido de dexametasona a altas dosis en 26 (32.5%) y prednisona en 14 (17.5%). No se empleó inmunoglobulina anti-D en ningún momento de la enfermedad.

De los 80 expedientes de pacientes analizados, 73 (91.25%) corresponden al género femenino y 7 (8.75%) al masculino, con una media de 34 años y un rango de 16 a 70 años. Un total de 62 pacientes tuvieron respuesta completa (77.5%), 11 (13.75%) parcial y fue nula en 7 (8.75%). La respuesta a los distintos tratamientos evaluados se resume en la **Tabla 1**. El tipo y frecuencia de los diversos tratamientos alternativos a esteroide se muestran en la **Gráfica 1**.

Tabla 1. Respuesta a los distintos tratamientos.

	Respuesta			Total
	Completa	Parcial	Falla	
Azatioprina	12	7	5	23
Ciclofosfamida	6	0	1	7
Danazol	29	1	0	30
Esplenectomía	6	0	0	6
Inmunoglobulina	1	1	0	2
Micofenolato	4	1	0	5
Plasmaféresis	2	1	0	3
Rituximab	3	0	0	3
Total	62	11	7	80



Azatioprina

Segundo tratamiento en frecuencia con un total de 23 pacientes resultando en respuesta completa en 12, parcial en 7 y falla en 5 pacientes. Se reportó como único evento adverso linfopenia severa a los 4 meses de tratamiento en un solo paciente.

Danazol

Fue el tratamiento alternativo más frecuente en el estudio con un total de 30 pacientes resultando en respuesta completa en 29 y respuesta parcial en 1. Solo una paciente presentó hepatotoxicidad a los 6 meses de tratamiento.

Esplenectomía.

Solo se realizó en 6 pacientes con 100% de efectividad inclusive a 3 años de la cirugía. Del total de pacientes de la serie que fueron sometidos a esplenectomía no se registraron recaídas.

Gammaglobulina

Solo se utilizó en 2 pacientes con 1 respuesta completa y una parcial. Fue el medicamento que elevó de forma más rápida las cifras de plaquetas, con un promedio de 7 a 14 días.

Micofenolato de mofetilo

Solo se observó en 5 pacientes obteniendo respuesta completa en 4 y parcial en 1. Como eventos adversos se reportó aplasia medular en el paciente que no respondió, revirtiendo completamente al suspender el fármaco.

Plasmaféresis.

De los tratamientos menos utilizados fue con el que se observó mejor respuesta siendo un promedio de 5 sesiones por paciente solo en 2 se obtuvo una respuesta completa y una respuesta parcial.

Rituximab

Utilizado en 3 pacientes con una efectividad del 100%. No se reportaron eventos adversos, con una dosis de 750 mg/m² en 3 dosis. La respuesta en promedio se observó en un lapso de 3-6 semanas de la primera aplicación.

Comorbilidades

Las comorbilidades fueron diabetes mellitus en 10, hipertensión arterial sistémica de tipo esencial en 5, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en 8, hepatitis autoinmune en 2, esclerodermia en 4, síndrome de sobreposición en 5. Fueron combinaciones entre hepatitis autoinmune, esclerodermia y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Una paciente presentó adenocarcinoma papilar de tiroides.

SLEDAI

El índice de severidad de LES obtuvo un promedio de 6 para toda la serie de casos, siendo las manifestaciones más elevadas: mucocutáneas y articulares. Las características clínicas y SLEDAI se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características clínicas.

	<20,000	20-50,000	50-100,000	Total
SLEDAI				
Leve	4	11	17	32
Moderado	12	10	14	36
Severo	5	2	5	12
Rash malar	3	1	5	8
Rash discoide	0	0	2	2
Fotosensibilidad	2	5	16	23
Úlceras orales	0	0	17	17
Artritis	3	22	23	40
Serositis	0	1	3	4
Enfermedad renal	6	3	2	11
Neurológico	1	0	0	1
Anemia hemolítica	1	2	0	3
Leucopenia	1	1	0	2

Cuadro clínico.

Predominaron las hemorragias en piel y mucosas en 18.75%, hemorragia de tracto digestivo y urinario en 13.75%. Una paciente con hemorragia de sistema nervioso central y hemorragia alveolar en 8 pacientes (11.25%). La severidad de estas manifestaciones se resume en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Severidad de las manifestaciones hemorrágicas

Plaquetas	Grado 0	Grado I	Grado II	Grado III	Total
50-100,000	32	2	2	0	36
20-50,000	10	8	3	2	23
<20,000	3	5	6	7	21
	45	15	11	9	80

Grado 0: ninguna; **grado I:** piel y mucosas; **grado II:** hemorragia de tracto digestivo o genitourinario; **grado III:** hemorragia de sistema nervioso central o alveolar.

Se realizó una comparación con la prueba exacta de Fisher para evaluar la efectividad entre danazol y azatioprina para el tratamiento de trombocitopenia autoinmune refractaria a esteroides, siendo más efectivo danazol. ($p < 0.0001$).

Al realizar correlación de la severidad de la trombocitopenia y las manifestaciones clínicas con el coeficiente de correlación de Pearson se obtuvo un valor de 0.6042 ($p < 0.001$), sugiriendo una fuerte asociación de ambas variables.

En este reporte de 80 casos solo falleció una paciente con hemorragia de sistema nervioso central (1.25%). El resto de los individuos con hemorragia grado III sobrevivieron sin secuelas. Para el tratamiento de pacientes con hemorragia alveolar se utilizó rituximab (3), inmunoglobulina (2) y plasmaféresis (3), presentando falla 3.

DISCUSION

Las citopenias periféricas son comunes en LES y su manejo es un reto. En la mayoría de los casos son leves y no requieren de terapia específica. Sin embargo, la citopenia puede ser un marcador de enfermedad activa en otros órganos o sistemas y cuando ésta es severa puede asociarse con una mortalidad elevada. Aunque el tratamiento con esteroides puede ser suficiente para controlar una trombocitopenia clínicamente significativa en LES, puede ser requerida una potente inmunosupresión con otros fármacos.

Presentamos a 80 pacientes con trombocitopenia autoinmune refractaria a esteroides de los cuales en treinta se mostró benéfica la terapia con danazol. El mecanismo de acción del danazol en la trombocitopenia autoinmune es aún desconocido; se han postulado a este respecto varios mecanismos como la reducción de anticuerpos antiplaqueta, inhibición del sistema monocito-macrófagico y elevación del componente del complemento C4.³⁶

La azatioprina no mostró efectividad en comparación al danazol por lo que en estudios recientes ya no se considera una alternativa al esteroide. A pesar de esto, Provan y colaboradores aun recomiendan el uso de este fármaco sin importar la falla terapéutica que se ha reportado en los últimos años. No fue posible evaluar de manera comparativa la efectividad de la ciclofosfamida, esplenectomia, gammaglobulina, micofenolato de mofetilo plasmaféresis y rituximab por ser casos aislados. Sin embargo llama la atención que los 6 pacientes con esplenectomia continuaron con una respuesta completa sostenida (>3 años). Aunque a la fecha existe controversia sobre la efectividad de la esplenectomia, la mayoría de los autores recomiendan su uso en la actualidad.⁴⁶

Los datos son conflictivos con respecto a la efectividad del tratamiento de la trombocitopenia con un solo fármaco de segunda línea. Berchtold y McMillan⁴² concluyeron que solo un 30% de los pacientes tendrán mejoría, especialmente en los casos crónicos, mientras que para Provan y colaboradores esta respuesta puede ser hasta del 85% dependiendo del agente empleado.⁴⁶

El tratamiento efectivo de la trombocitopenia autoinmune debe basarse en el conocimiento de cómo una terapia determinada mejora las cifras de plaquetas. Esto implica mayor conocimiento de los mecanismos de la trombocitopenia autoinmune. Actualmente se ha establecido que los mecanismos involucran la producción insuficiente de plaquetas y destrucción mediada por anticuerpos. Están dirigidos contra epitopos de glucoproteínas de la membrana, el complejo glucoproteína IIb/IIIa y otras glucoproteínas de membrana (Ib/IX, Ia/IIa, IV y V). La clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en 92% de los casos.⁴⁷

En años recientes se han descrito una nueva clase de fármacos: los agonistas de receptores de trombopoyetina. La trombopoyetina es el regulador humoral de la producción de plaquetas. Se produce principalmente en el hígado, se une y activa los receptores de trombopoyetina específica sobre la membrana de los megacariocitos e induce la señalización citoplasmática. Los niveles plasmáticos de trombopoyetina endógena se encuentran elevados en los pacientes con trombocitopenia asociada a los síndromes de insuficiencia medular. Sin embargo, los niveles de trombopoyetina se encuentran elevados o normales en los pacientes con trombocitopenia autoinmune, por razones que permanecen sin esclarecer.

Poseen buena tolerancia y efectividad, sin embargo en México aún no existen estudios al respecto. En los Estados Unidos de América existen dos fármacos aprobados: el prototipo llamando eltrombopag y romiplostim.⁴⁸⁻⁴⁹

En el pasado no se consideraba a la trombocitopenia como un factor que determinara el pronóstico durante el curso de la enfermedad.⁴³⁻⁴⁴ No fue hasta que Ward y colaboradores,⁴⁵ identificaron esta manifestación como un factor que afecta de manera adversa la supervivencia. Un aspecto fundamental a determinar en el tratamiento de esta entidad es la presencia de hemorragia activa, la gravedad y extensión de la misma. Los pacientes con hemorragia grave que comprometa la vida, que no respondan a esteroides se pueden beneficiar de rituximab o globulina anti-D, ya que la respuesta con estos fármacos es rápida, aunque no de larga duración.

Recomendamos la siguiente estrategia terapéutica para pacientes con trombocitopenia aguda y hemorragia : iniciar esteroide, dexametasona a altas dosis 40 mg iv cada 24 horas por 4 días; si la hemorragia compromete la vida el paciente se recomienda gammaglobulina intravenosa 0.4 g/kg/ día esperando respuesta en 4-5 días o globulina anti D a dosis de 50-75 µg/kg con una respuesta de 24 horas a 2 días.

Si falla el tratamiento (persistencia de manifestaciones hemorrágicas cifras de plaquetas entre 20,000 y 50,000) recomendamos como primera opción terapéutica danazol de 400 a 800 mg por día esperando respuesta en un promedio de 3-6 meses. Como segunda alternativa micofenolato de mofetilo a dosis de 500 mg a 2 gramos diarios esperando respuesta de 4-6 semanas.

Si además de la trombocitopenia existe actividad renal recomendamos como primer agente ciclofosfamida a dosis de 0.5-1 gr/m² por 3 dosis mensual con una respuesta en 1-16 semanas. En caso de falla de estos agentes el siguiente paso es evaluar la aplicación de rituximab 375 mg/m² con respuesta en 1-8 semanas. También se pueden utilizar: dapsona a dosis de 75-100 mg por día, ciclosporina 5 mg/kg/día por 6 días y posteriormente reducción a 2.5-3 mg/kg/día, vincristina 1-2 mg semanales en infusión (máximo 6 mg) o agonistas de los receptores de trombopoyetina: eltrombopag 25-75 mg/día con respuesta en 15 días o romiplostim 1-10 mg/kg subcutáneo semanal con una respuesta en un promedio de 1-4 semanas. Como medida final esplenectomía sola o combinada con cualquiera de los tratamientos comentados en el presente trabajo. Otra opción terapéutica se puede consultar en el **Anexo 4**.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes requieren únicamente de esteroide respondiendo el 90%. Sin embargo el 10% restante otorga un reto terapéutico al médico especialista. En nuestro estudio la respuesta a esteroides fue de 80% siendo menor a la reportada a nivel internacional, resultando así en un mayor número de pacientes refractarios (20%).

Lo más importante al tratar la trombocitopénica en LES no es la cifra de plaquetas, sino las manifestaciones hemorrágicas secundarias que influyen en el pronóstico y la mortalidad. La falta de consenso a nivel internacional se debe en gran parte a las opciones terapéuticas hasta la fecha y el bajo número de pacientes refractarios. Sin embargo, existen estudios de series de casos, como el presente en donde concluimos que el uso de danazol es superior al inmunosupresor azatioprina para el tratamiento exitoso de esta entidad y que la cifra de plaquetas se correlaciona de manera muy significativa con las manifestaciones hemorrágicas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. John A. Mills, **Systemic Lupus Erythematosus**, N Engl J Med, 1994;26, 330:1871-1879.
2. Wakeland EK, Wandstrat AE, Liu K, Morel L. **Genetic dissection of systemic lupus erythematosus**. Curr Opin Immunol 1999; 11:701-707.
3. Kardestuncer T, Frumkin H. **Systemic lupus erythematosus in relation to environmental pollution in an African-American community in North Georgia**. Arch Environ Health 1997; 52:85-90.
4. Petri M, Allbritton J. **Hair product use in systemic lupus erythematosus. A case-control study**. Arthritis Rheum 1992; 35:628.
5. Love LA. **New environmental agents associated with lupus-like disorders**. Lupus 1994; 3:467-471.
6. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St. Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. **Hormonal, environmental, and infections risk factors for developing systemic lupus erythematosus**. Arthritis Rheum 1998; 41:1714-1724.
7. Mayes MD. **Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases**. Environ Health Perspect 1999; 107 (Suppl 5):743-748.

8. Acha-Orbea H. **Bacterial and viral superantigens: Role in autoimmunity?** Ann Rheum Dis 1993; 52(Suppl 1):S6-S16.
9. Granholm NA, Cavallo T. **Autoimmunity, polyclonal B-cell activation and infection.** Lupus 1992; 2:163-174.
10. Lahita RG. **The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus.** Curr Opin Rheumatol 1999; 11:352-356.
11. Rood MJ, Van der Velde EA, Ten Cate R, et al. **Female sex hormones at the onset of systemic lupus erythematosus affect survival.** Br J Rheumatol 1998; 37:1008-1010.
12. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, et al. **Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1997; 40:804-808.
13. Liang MH, Karlson EW. **Female hormone therapy and the risk factor of developing or exacerbating systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis.** Proc Assoc Am Physicians 1996; 108:25-28.
14. Hess EV. **Role of drugs and environmental agents in lupus syndromes.** Curr Opin Rheumatol 1992; 4:688-692.
15. Salazar-Páramo M, Rubín RL, García de la Torre J. **Systemic lupus erythematosus induced by isoniazid.** Ann Rheum Dis 1992; 51:1085-1087.

16. Fritzler MJ. **Drugs recently associated with lupus syndromes.** Lupus 1994; 3:455-459.
17. Zonana-Nacach A, Rodríguez-Guzmán LM, Jiménez Balderas FJ, **Factores de Riesgo Relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana.** Salud pública de México / vol.44, mayo-junio de 2002;3: 213-218
18. Hochberg MC: **The incidence of systemic Lupus Erythematosus in Baltimore.** Maryland, 1970-19 Arthritis Rheum 1985, 28:80.
19. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al, **Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions on the COPCORD Methodology.** J Rheumatol, 2011; 1-8.
20. Giannouli, S, Voulgarelis, M, Ziakas, PD, et al. **Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment.** Ann Rheum Dis 2006; 65:144.
21. Martínez-Baños, D, Crispín, JC, Lazo-Langner, et al. **Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus.** Rheumatology (Oxford) 2006; 45:994.
22. Boumpas, DT, Chrousos, GP, Wilder, RL, et al. **Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates.** Ann Intern Med 1993; 119:1198.

23. Euler, HH, Harten, P, Zeuner, RA, et al. **Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections.** J Rheumatol 1997; 24:2153.
24. Michel, M, Lee, K, Piette, JC, et al. **Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia.** Br J Haematol 2002; 119:354.
25. Nakamura, M, Tanaka, Y, Satoh, T, et al. **Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism.** Rheumatology (Oxford) 2006; 45:150.
26. Ziakas, PD, Giannouli, S, Zintzaras, E, et al. **Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance.** Ann Rheum Dis 2005; 64:1366.
27. Blanchette, V, Freedman, J, Garvey, B. **Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults.** Semin Hematol 1998; 35:36.
28. Mazzucconi, MG, Fazi, P, Bernasconi, S, et al; **Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience.** Blood 2007; 109:1401.

29. Goebel, KM, Gassel, WD, Goebel, FD. **Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus.** Scand J Haematol 1973; 10:28.
30. Boumpas, DT, Barez, S, Klippel, JH, Balow, JE. **Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus.** Ann Intern Med 1990; 112:674.
31. Maier, WP, Gordon, DS, Howard, RF, et al. **Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia.** Arthritis Rheum 1990; 33:1233.
32. Vasoo, S, Thumboo, J, Fong, KY. **Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil.** Lupus 2003; 12:630.
33. Braendstrup, P, Bjerrum, OW, Nielsen, OJ, et al. **Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.** Am J Hematol 2005; 78:275.
34. You, YN, Tefferi, A, Nagorney, DM. **Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus.** Ann Surg 2004; 240:286.
35. Cervera, H, Jara, LJ, Pizarro, S, et al. **Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome.** J Rheumatol 1995; 22:1867.

36. Letchumanan P, Thumboo J, **Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: a qualitative systematic review.** Semin Arthritis Rheum. 2011; 40: 4: 298-306.
37. Ahn, YS, Harrington, WJ, Seelman, RC, Eytel, CS. **Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias.** N Engl J Med 1974; 291:376.
38. Keeling D, Isenberg D. **Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus.** Blood Rev 1993; 7: 199-207.
39. Franchini, M, Lippi, G. **Acquired factor VIII inhibitors.** Blood 2008; 112:250.
40. Hay, CR, Brown, S, Collins, PW, et al. **The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization.** Br J Haematol 2006; 133:591.
41. Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, et al. **Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia (ITP).** Blood. 2011;117(21):5723-5732.
42. Berchtold P, McMillan R, **Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults.** Blood, 1989, 15;74(7):2309-17.

43. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. **The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1983;26:1181-6.
44. Urowitz MB. **SLE subsets-divide and conquer.** J Rheumatol 1977;4:332-3.
45. Ward MM, Pyun E, Studenski S. **Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.** Arch Intern Med 1996;56:1337-44.
46. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. **International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.** Blood 2010; 115:168-186.
47. Cines DB, Liebman HA, **The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation.** Hematol Oncol Clin N Am 23; 2009;1155-1161.
48. Kuter DJ, Gernsheimer TB, **Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia.** Hematol Oncol Clin N Am 23; 2009. 1193-1211.
49. Imbach P, Crowther M, **Thrombopoietin-Receptor Agonists for Primary Immune Thrombocytopenia.** N Engl J Med 2011;365:734-41.

50. Hepburn AL, Narat S, and Mason JC, **The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus.** Rheumatology 2010;49:2248.

ANEXO 1.
Hoja de recolección de datos.

Nombre _____ NSS _____ Género _____ Edad _____

Tratamiento	Dosis	Meses	Clínica	SLEDAI	Otras enfermedades
Esteroide			Trombosis	MCA	Evolución de LES
Azatioprina			Tipo	Neurológico	
Micofenolato			Magnitud	Dermatológico	
Ciclofosfamida			Extensión	Renal	Respuesta
Danazol				Cardiaco	Completa
Rituximab			Infección	Pulmonar	Parcial
Vincristina			Tipo	Hepático	Falla
Inmunoglobulina			Magnitud	Inmunológico	
Depleción B			Extensión	Hematológico	
Esplenectomía				Pancreático	Cifra de plaquetas
Plasmaféresis			Hemorragia	Intestinal	Inicial
			Tipo		Final
			Magnitud	Total	
			Extensión		

ANEXO 2

Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico. (SLEDAI)

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Síndrome orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.

ANEXO 3

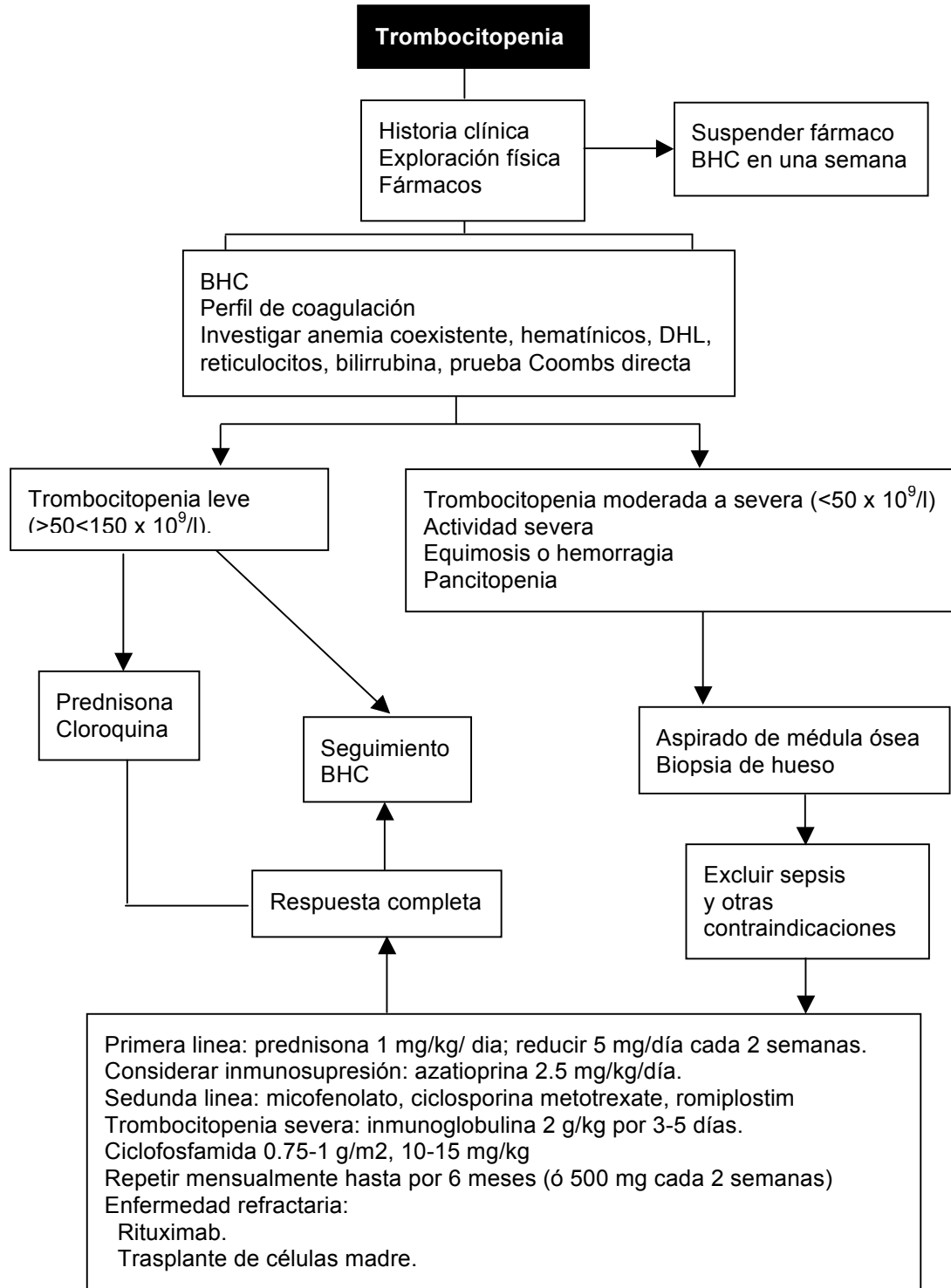
Criterios de Clasificación para el Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Erupción malar	Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
Erupción discoide	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
Úlceras orales	Ulceración nasofaríngea, indolora, observada por un médico.
Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
Serositis	Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
Enfermedad renal	Proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o 3+ o cilindros celulares.
Trastorno neurológico	Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
Trastorno hematológico	Anemia hemolítica o leucopenia ($< 4.000/mm^3$) o linfopenia: ($< 1.500/mm^3$) o trombocitopenia ($< 100.000/mm^3$) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
Trastorno inmunológico	Anti-DNA, anti-Sm, o anticuerpos antifosfolípidos.
Anticuerpos antinuclear	Título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente).

ANEXO 4

Diagrama de flujo para el tratamiento de trombocitopenia en LES



BHC: biometría hemática completa; DHL: deshidrogenasa láctica.

Tomado con autorización de Hepburn AL, Narat S, Mason JC, The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2010;49:2248.