



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA  
MOURET"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

## **TESIS**

**"RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO  
EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA POR LUPUS  
ERITEMATOSO SISTEMICO"**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

Dra. Jimena Soliz Antezana

**ASESORES:**

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas  
Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández  
Dra. María Del Pilar Cruz Domínguez

México D.F. 2015





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 Educación Médica  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza”  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas**

Profesor Titular del Curso de Posgrado en Reumatología  
Jefe de Servicio de Reumatología  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dra. Jimena Soliz Antezana**

Residente de Reumatología  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Número de Registro: R-2015-3501-21**

## ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	SUMMARY.....	5
III.	MARCO TEÓRICO.....	6
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
V.	RESULTADOS.....	12
VI.	DISCUSIÓN.....	14
VII.	CONCLUSIÓN.....	16
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
IX.	ANEXOS.....	32

## I. RESUMEN

### “RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA POR LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO”

**ANTECEDENTES:** La trombocitopenia en pacientes con LES es común, los corticoesteroides son la primera línea de tratamiento y sólo aproximadamente 20% de los pacientes presentan remisión a largo plazo, por lo que un porcentaje alto requiere de tratamiento inmunosupresor, siendo necesario evaluar los medicamentos de segunda línea, donde no hay muchos estudios que hayan analizado de forma comparativa su eficacia.

**OBJETIVO:** Comparar la respuesta al tratamiento de los diferentes fármacos en la terapia de mantenimiento en pacientes con trombocitopenia por LES.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, de una cohorte retrospectiva de 60 pacientes con trombocitopenia secundario a LES que estaban en remisión parcial o completa y que recibían terapia de mantenimiento. Se consideró que había respuesta al tratamiento si el paciente se mantenía libre de recaída (recuento plaquetario mayor a 51.000) con el uso de inmunomodulador y/o inmunosupresor por al menos 3 meses.

**RESULTADOS:** Hubo 11 (18.3%) recaídas entre quienes tenían una respuesta inicial, 7 (70%) de los pacientes que recayeron tenían anticardiolipinas positivas y en el análisis de regresión múltiple se encontró esta variable como riesgo para recaída (OR 5.2, IC95% 1.12-24.4,  $p=0.035$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diversos inmunosupresores utilizando la prueba de log-rank test.

**CONCLUSIONES:** En general, la terapia de mantenimiento es adecuada independientemente de inmunosupresor utilizado.

**PALABRAS CLAVE:** Trombocitopenia, LES, terapia tratamiento, inmunosupresor, inmunomodulador.

## II. SUMMARY

### "RESPONSE TO MAINTENANCE TREATMENT IN PATIENTS WITH THROMBOCYTOPENIA BY SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS"

**BACKGROUND:** Thrombocytopenia in SLE patients is common, corticosteroids are the first line of treatment and only about 20% of patients have long-term remission, so that a high percentage requires immunosuppressive treatment, being necessary to evaluate drugs second line, where there are few studies that have analyzed and compared its effectiveness.

**OBJECTIVE:** To compare the response to treatment of the different drugs in maintenance therapy in patients with thrombocytopenia by SLE.

**MATERIAL AND METHODS:** We conducted a longitudinal, observational study of a retrospective cohort of 60 patients with thrombocytopenia by SLE that were in partial or complete remission and also in maintenance therapy. Response to treatment was considered if the patient remains free of relapse (platelet count greater than 51,000) with the use of immunomodulatory and/or immunosuppressive for at least 3 months.

**RESULTS:** There were 11 (18.3%) relapses among those who had an initial response, 7 (70%) patients who relapsed had positive anticardiolipin antibodies and the multiple regression analysis this variable was found as risk for relapse (OR 5.2, 95% CI 1.12-24.4,  $p = 0.035$ ). There were no statistically significant differences between the various immunosuppressive agents using log-rank test.

**CONCLUSIONS:** Overall, maintenance therapy is appropriate regardless of immunosuppressant used.

**KEYWORDS:** Thrombocytopenia, SLE therapy treatment, immunosuppressive, immunomodulator.

### III. MARCO TEÓRICO

#### ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica caracterizada por la producción de múltiples auto anticuerpos y formación de complejos inmunes que dan como resultado daño tisular. El daño a diferentes órganos causa un amplio espectro de presentaciones clínicas, y su curso es caracterizado por remisiones y exacerbaciones<sup>1,2</sup>. Las manifestaciones clínicas son diversas abarcando casi todos los órganos y sistemas. Los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) se publicaron en 1982 con una revisión y modificación en 1997<sup>2</sup>(Anexo 1). Afección hematológica es común en LES. Alteraciones hematológicas se incluyen en los criterios de Clasificación de LES. Estos incluyen: Anemia Hemolítica con reticulocitosis, leucopenia ( $<4.0 \times 10^9/l$ ) o linfopenia ( $<1.5 \times 10^9/l$ ) en dos o más ocasiones, o trombocitopenia ( $<100 \times 10^9/l$ ) en la ausencia de medicamentos causantes<sup>3</sup>.

La **trombocitopenia** se presenta aproximadamente en el 8 a 32% de pacientes, siendo sólo grave (plaquetas  $<10 \times 10^9/L$ ) en un 10%. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 3 al 16% de pacientes durante años. Actualmente se ha reportado una prevalencia de 7 a 30%<sup>4</sup>. El mecanismo patogénico más probable es el incremento en la destrucción de las plaquetas de forma periférica, asociada con la presencia de anticuerpos anti-plaquetas<sup>5, 6</sup>. La trombocitopenia en LES puede ser de inicio agudo y extremadamente severa. Esta presentación por lo general está relacionada con enfermedad activa a otros sistemas y tiende a responder favorablemente a esteroides. La forma crónica es menos sensible a esteroides. La trombocitopenia puede ocurrir en otros contextos en LES por ejemplo, como complicación del tratamiento inmunosupresor con azatioprina y raramente con hidroxiclороquina.

#### TRATAMIENTO.

Los esteroides continúan siendo el tratamiento de elección en el manejo inicial de los pacientes con casos más severos y se han utilizado en este contexto por más

de 30 años. Con la trombocitopenia, el tratamiento se debe considerar si se presenta sangrado, o con una cifra de plaquetas <50 mil. Se debe iniciar prednisona 1mg/kg/día o pulsos de metilprednisolona. La azatioprina es utilizada tradicionalmente como ahorradora de esteroides en pacientes con LES. Sin embargo no hay estudios controlados aleatorizados de su uso en este contexto. La ciclosporina A (CsA) es un inmunosupresor alternativo en el manejo de hemocitopenias en LES. En un estudio abierto de 16 pacientes con LES, las cifras de plaquetas y leucocitos regresaron a la normalidad en pacientes con trombocitopenia o leucopenia tratados con CsA dosis de 3-5mg/kg/día por un periodo de 30 meses<sup>7</sup>. Sin embargo no se recomienda el uso de esta dosis por el riesgo de nefrotoxicidad y se prefieren dosis de 2.5mg/Kg/día, con vigilancia estrecha de la función renal y presión arterial. Otros han recomendado el uso de dosis aún más bajas<sup>8</sup>. El tratamiento con la combinación de prednisona e hidroxicloroquina también es una alternativa adecuada para controlar la trombocitopenia en muchos pacientes. La Inmunoglobulina Humana (IVIg) a dosis de 2gr/kg por 5 días, se ha usado de forma extensa en trombocitopenia asociada a LES pero no lleva a la remisión, no depende de niveles de anticuerpos antiplaquetas, pero bloquea los receptores de FC de células fagocíticas por lo que lleva a la reducción de destrucción de plaquetas. En un ensayo clínico abierto, un mes después de la dosis inicial de 5 días de IVIg, 5 de 7 pacientes tenían incremento en más del 50% del recuento plaquetario. En otro estudio de IVIg, 3 pacientes con trombocitopenia asociada a LES tuvieron un incremento rápido pero temporal en cifras plaquetarias después de la administración de IVIg con un valor limitado. Hay otros reportes de caso donde muestra un incremento rápido en el recuento plaquetario después de administración de IVIg, con efectos temporales y con reducción del recuento plaquetario después de las 3-4 semanas de administración<sup>16, 17</sup>. Danazol un inmunomodulador es un agente efectivo en el tratamiento de Trombocitopenia asociada a Lupus refractaria a la terapia standard, sin embargo el mecanismo de acción es desconocido, su uso en la trombocitopenia asociada a LES por su efecto ahorrador de esteroide, buena tolerancia y efectos secundarios, así como su uso durante el embarazo hacen de



este medicamento una opción segura. En un ensayo clínico de 6 pacientes con trombocitopenia y LES, danazol normalizó el recuento plaquetario en los 6 pacientes, tuvo efecto ahorrador de esteroide, pero uno recayó con el uso de danazol<sup>18, 19</sup>.

La Ciclofosfamida un agente alquilante se ha usado en pacientes con Trombocitopenia por LES con alta probabilidad de respuesta en casos de esplenectomía. En 7 pacientes con LES con trombocitopenia moderada a severa, con pulsos mensuales de Ciclofosfamida normalizaron recuento plaquetario después de una media de 2 dosis, con normalización de niveles de C3 y disminución de niveles de anti-DNA en la mayoría de los pacientes. La evidencia de tratamiento con Micofenolato se ha documentado en algunos casos reporte donde el recuento plaquetario se normalizó en pacientes con trombocitopenia asociada a LES refractaria a tratamiento. En un paciente con LES, trombocitopenia y nefritis lúpica con anticuerpos antifosfolípidos negativos, refractarios a esteroides, Azatioprina, IVIg, Micofenolato normalizó el recuento plaquetario en 4 semanas y mejoró la función renal<sup>20</sup>.

Si el tratamiento de la trombocitopenia con prednisona y ahorradores de esteroides no es suficiente, la esplenectomía debe ser considerada.

Rituximab un anticuerpo anti-CD20 quimérico aprobado para el tratamiento de linfoma, que se usa en pacientes que tienen falla a la primera línea de tratamiento en Trombocitopenia Inmune, puede administrarse antes o después de la esplenectomía. En una revisión sistemática de 313 pacientes con Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI), la mitad no fueron esplenectomizados, 62.5% (95% CI, 52.6%–72.5%) de los pacientes tratados con Rituximab alcanzaron respuesta en el recuento plaquetario (incremento plaquetario de  $50 \times 10^9/L$ ), con un tiempo medio de respuesta de 5,5 semanas (rango, 2-18 semanas) y una mediana de duración de la respuesta de 10,5 meses.<sup>22</sup> En otra revisión sistemática que incluyó 364 pacientes esplenectomizados, la tasa de respuesta completa fue de 41,5% con un tiempo medio a la respuesta de 6,34 semanas y una duración media de la respuesta de 49 semanas.<sup>23</sup>

La respuesta a la esplenectomía en pacientes con trombocitopenia asociada a LES en general es favorable <sup>9,10</sup>. Solo un estudio reportó un resultado desfavorable <sup>11</sup>.

La trombocitopenia en pacientes con LES es común, los corticoesteroides son la primera línea de tratamiento en trombocitopenia asociada a LES y sólo aproximadamente 20% de los pacientes presentan remisión a largo plazo. La recaída es muy común durante la reducción de dosis de esteroides.<sup>21</sup>

Se ha descrito que un porcentaje alto requiere de tratamiento inmunosupresor ya que son refractarios a la primera línea de tratamiento, siendo necesario evaluar los medicamentos de 2da línea, donde no hay muchos estudios que hayan analizado de forma comparativa la eficacia en el manejo de la misma.

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS

**Objetivo general:** Comparar la respuesta al tratamiento de los diferentes fármacos en la terapia de mantenimiento en pacientes con trombocitopenia por LES. **Diseño:** observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico, de efecto a causa, abierto, en centro único de una cohorte retrospectiva con un seguimiento mínimo de 6 meses. **Descripción general del estudio:** Se incluyeron pacientes con LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982 y 1997, con diagnóstico trombocitopenia secundario a LES que estaban en remisión parcial o completa y recibieran terapia de mantenimiento, con cifras plaquetarias mayor a 50.000 en 2 determinaciones consecutivas en espacio de 8 semanas, por lo menos 3 meses de tratamiento con un inmunosupresor y/o esteroide y por lo menos 6 meses de seguimiento. Se excluyeron pacientes en los que la trombocitopenia fue atribuible a otra causa (fármacos, infecciones, etc), que tuvieran otra enfermedad del tejido conectivo o un síndrome de superposición.

Se consideró que hay respuesta al tratamiento si el paciente se mantuvo libre de recaída (recuento plaquetario mayor a 51.000) con el uso de inmunomodulador y/o inmunosupresor como son prednisona a cualquier dosis, danazol dosis de 300-1200 mg, Micofenolato de mofetilo dosis de 1-3 g/día, ciclosporina A 3-5 mg/kg/día, azatioprina dosis de 1.5-3 mg/kg/día y ciclofosfamida dosis de 0.5 g-1g/m<sup>2</sup>SC pulsos mensuales, todos por al menos 3 meses.

Se realizó una búsqueda directa en los registros de expedientes de consulta externa y hospitalización de los pacientes del Servicio de Reumatología por 7 años, en el periodo de Julio del 2007 a Junio del 2014. De la revisión de expedientes clínicos de los pacientes seleccionados se obtuvieron las variables de estudio incluidas edad, género, fecha de diagnóstico de LES, criterios diagnósticos de inicio según ACR, parámetros de laboratorio como biometría hemática como (plaquetas, neutrófilos, Hb) e inmunológicos (ANA, anti-DNA, ENAS, C3, C4, aCL, anticoagulante lúpico). Los datos se capturaron al inicio de inmunosupresor con un seguimiento por lo menos de 6 meses. Se analizaron los datos obtenidos para comparar la respuesta en los pacientes con trombocitopenia por Lupus Eritematoso Sistémico entre los diferentes inmunosupresores. El análisis

estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS. El análisis estadístico incluyó estadísticas descriptivas (media, mediana y desviación estándar). Se analizaron variables clínicas (respuesta al tratamiento y recaída) y de laboratorio (plaquetas, leucocitos, linfocitos, Hb, ANA, anti-DNA, ENA, aCL IgG, aCL IgM, aCL IgA, C3, C4 y anti-B2GP1). El análisis estadístico de los datos se realizó dependiendo del comportamiento de las variables mediante la prueba de Chi cuadrado; se calculó OR e intervalos de confianza (IC 95%) y curvas de Kaplan Meier. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## V. RESULTADOS

Se revisaron 110 expedientes clínicos y se incluyeron los datos de 60 pacientes con expediente completo, de los cuales 7 (11.7%) pertenecían al género masculino y 53 (88.3%) al género femenino. La edad promedio a la presentación de la trombocitopenia secundaria a LES fue de  $28.3 \pm 12.28$  años y el tiempo de evolución promedio de LES antes del diagnóstico de trombocitopenia fue de  $46.3 \pm 49.04$  meses. El número de órganos afectados fue de dos o más en 41 pacientes (68.3%). El recuento plaquetario basal fue de 203 000 (rango de 65,000–410,000). El porcentaje de distribución de la población de acuerdo al inmunosupresor o inmunomodulador estudiado se resume en la Tabla 1.

A un 10% de los pacientes se les realizó esplenectomía.

### **Recaída**

Hubo 11 (18.3%) recaídas entre quienes tenían una respuesta inicial, el tiempo promedio para la recaída (recuento plaquetario menor a 50 000) fue de 8.4 meses después de la respuesta inicial (Figura 1). No hubo diferencias significativas estadísticamente entre los diversos inmunosupresores utilizando el análisis de log-rank test.

Dentro de las características de los pacientes que presentaron recaída todos eran de género femenino, 8 (72.7%) presentaron afección de dos o más órganos por LES, 7 (70%) de los pacientes que tenían anticardiolipinas positivas y que además en el análisis de regresión múltiple se encontró esta variable como riesgo para recaída (OR 5.2, IC95% 1.12-24.4,  $p=0.035$ ).

En la Figura 2 se muestra el porcentaje de recaída de acuerdo a los diferentes inmunosupresores utilizados. Se observó un mayor porcentaje de recaída en aquellos pacientes con azatioprina y rituximab en un 26.1% y 25% respectivamente, sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los inmunosupresores analizados (Tabla 2 y 3).

En los pacientes que no presentaron recaída se encontró que el recuento plaquetario a los 6 meses fue mayor en comparación con aquellos que recayeron (Tabla 4).

## VI. DISCUSIÓN

Todos los reportes que evalúan la eficacia de prednisona, danazol, dapsona, ciclosporina A y citotóxicos (ciclofosfamida, azatioprina y tiopurinas) en el tratamiento de trombocitopenia inmune secundaria a LES son serie de casos o reportes de casos anecdóticos, así como no hay una guía de recomendación de uso de alguno de los inmunosupresores. Por otra parte, comparaciones entre varios fármacos en el mismo grupo de pacientes no han sido reportados<sup>7-24</sup>.

Por lo tanto, a nuestro entender, este informe es el primero que compara a largo plazo la respuesta al tratamiento de mantenimiento con ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina/mercaptopurina, rituximab, ciclosporina A, dapsona y danazol en trombocitopenia secundaria a LES en el mismo escenario de los pacientes.

Nuestro estudio fue sobre la base de 60 pacientes vistos desde julio de 2007 a junio de 2014, por la dificultad de conducir ensayos clínicos en pacientes con LES a largo plazo, los estudios observacionales pueden proporcionar información sobre la efectividad de los fármacos usados como tratamiento de mantenimiento. Por lo que definimos se considerará que hay respuesta al tratamiento si el paciente se mantiene libre de recaída (recuento plaquetario mayor a 51.000) en remisión parcial (recuento plaquetario >50.000 y <100.000) o completa (recuento plaquetario >100.000) con uso de prednisona a cualquier dosis, con o sin danazol dosis de 300-1200mg, micofenolato dosis de 1-3gr/día, ciclosporina A 3-5mg/kg/día, Azatioprina o mercaptopurina dosis de 1.5-3mg/kg/día, ciclofosfamida dosis de 0.5gr-1gr./m2SC pulsos mensuales y rituximab dosis de 1 g semana 0 y 2 cada 6-12 meses, todos por al menos 3 meses.

En el grupo total de pacientes, 11 (18.3%) presentaron recaída en un tiempo mínimo de 3 meses, pero no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes fármacos analizado. Sin embargo encontramos que no hubo recaída en pacientes con uso de micofenolato y ciclosporina A aunque el tamaño de muestra es pequeño. El mayor porcentaje de recaída se presentó con el uso de azatioprina concordando con los rangos de respuesta que se reportan en la literatura de casos anecdóticos de solo un 40%<sup>24</sup>. En el caso de danazol, en este

estudio se encontró que 23 (82%) de los pacientes que tenían uso del mismo se mantuvieron libres de recaída, concordando también con reportes de literatura donde la respuesta se observa en un rango de 24-85%<sup>24</sup>.

En la trombocitopenia secundaria a LES el mecanismo patogénico más probable es el incremento en la destrucción de las plaquetas de forma periférica, asociada con la presencia de anticuerpos antiplaquetas<sup>5, 6</sup>. Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) también pueden estar implicados, junto con los anticuerpos contra trombopoyetina (TPO)<sup>25, 26</sup>. En nuestro estudio se pudo corroborar en un análisis de regresión múltiple que los pacientes con anticuerpos anticardiolipinas positivos se asocian con mayor riesgo de recaída.

En resumen, en este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento de mantenimiento entre los diversos inmunosupresores analizados. Mediante curvas de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia libre de recaída encontramos que el micofenolato y la ciclosporina A tienen la mejor supervivencia por lo que estos dos últimos fármacos parecen ser de utilidad en el tratamiento de trombocitopenia secundaria a LES. Sin embargo en nuestro estudio el tamaño de la muestra fue limitada por lo que no se pueden generalizar nuestros resultados y se requiere un mayor número de pacientes con un mayor tiempo de seguimiento.



## **VII. CONCLUSIONES**

En general, la respuesta al tratamiento con la terapia de mantenimiento es adecuada independientemente del inmunosupresor y los anticuerpos anticardiolipinas positivos se asociaron a un mayor riesgo de recaída, sin embargo no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes fármacos analizados, por lo que se requiere mayores estudios de investigación con un tamaño de muestra adecuado, un tiempo de exposición al inmunosupresor mayor para obtener resultados reproducibles.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wallace, Daniel J.; Hahn, Bevra Hannahs. The Definition and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. 7<sup>th</sup> ed. Dubois' lupus erythematosus pp. 16-20. Lippincott Williams &Wilkins; 2007.
2. Hochberg, MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus (letter). *ArthritisRheum* 1997; 40: 1725.
3. Tan EM, et al. Tan ACR classification. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271–7.
4. Vila LM, et al. LUMINA Study Group. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology* 2004; 43:358–63.
5. Lipp E, et al. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1998; 60:283–8.
6. Ziakas PD, et al. Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2006; 145:71–80.
7. Manger K, Kalden JR, Manger B. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *Br J Rheumatol* 1996; 35:669–75.
8. Sugiyama M, et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7:53–6.
9. Jacobs P, Wood L, Dent DM. Splenectomy and the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1986; 105:971–2.
10. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 2004; 240: 286–92.
11. Hall S, et al. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1985; 102:325–8.
12. Levy Y, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin–clinical and serologic response. *Lupus* 1999; 8: 705–12.

13. Rauova L, et al. High-dose intravenous immunoglobulin for lupus nephritis –a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001;10:209–13
14. Insiripong S, Chanchairujira T, Bumpenboon T. Danazol for thrombocytopenia in pregnancy with underlying systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:330–2.
15. Jallouli M, et al. Clinical implications and prognostic significance of thrombocytopenia in Tunisian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 May;21(6):682-7.
16. Maeshima E, et al. A case of systemic lupus erythematosus expressing intractable thrombocytopenia remedied effectively by intermittent and continuous administration of a small amount of immune globulin. *Mod Rheumatol* 2006; 16:239–42.
17. Roldan R, et al. Treatment of hemolytic anemia and severe thrombocytopenia with high-dose methyl prednisolone and intravenous immunoglobulins in SLE. *Scand J Rheumatol* 1994; 23(4):218–9.
18. Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: a qualitative systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40:298–306.
19. West SG, Johnson S. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988;108:703–6.
20. Vasoo S, Thumboo J, Fong K-Y. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus* 2003;12:630–2.
21. Kam Newman, et al. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. *Autoimmunity Reviews* 12 (2013) 784–791.
22. Arnold DM, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146 (1):25–33.

23. Auger S, et al. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012; 158 (3):386–98.
24. Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168.
25. Michel M, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002;119:354–8.
26. Fureder W, et al. Serum thrombopoietin levels and anti-thrombopoietin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11:221–6.

## ANEXO 1

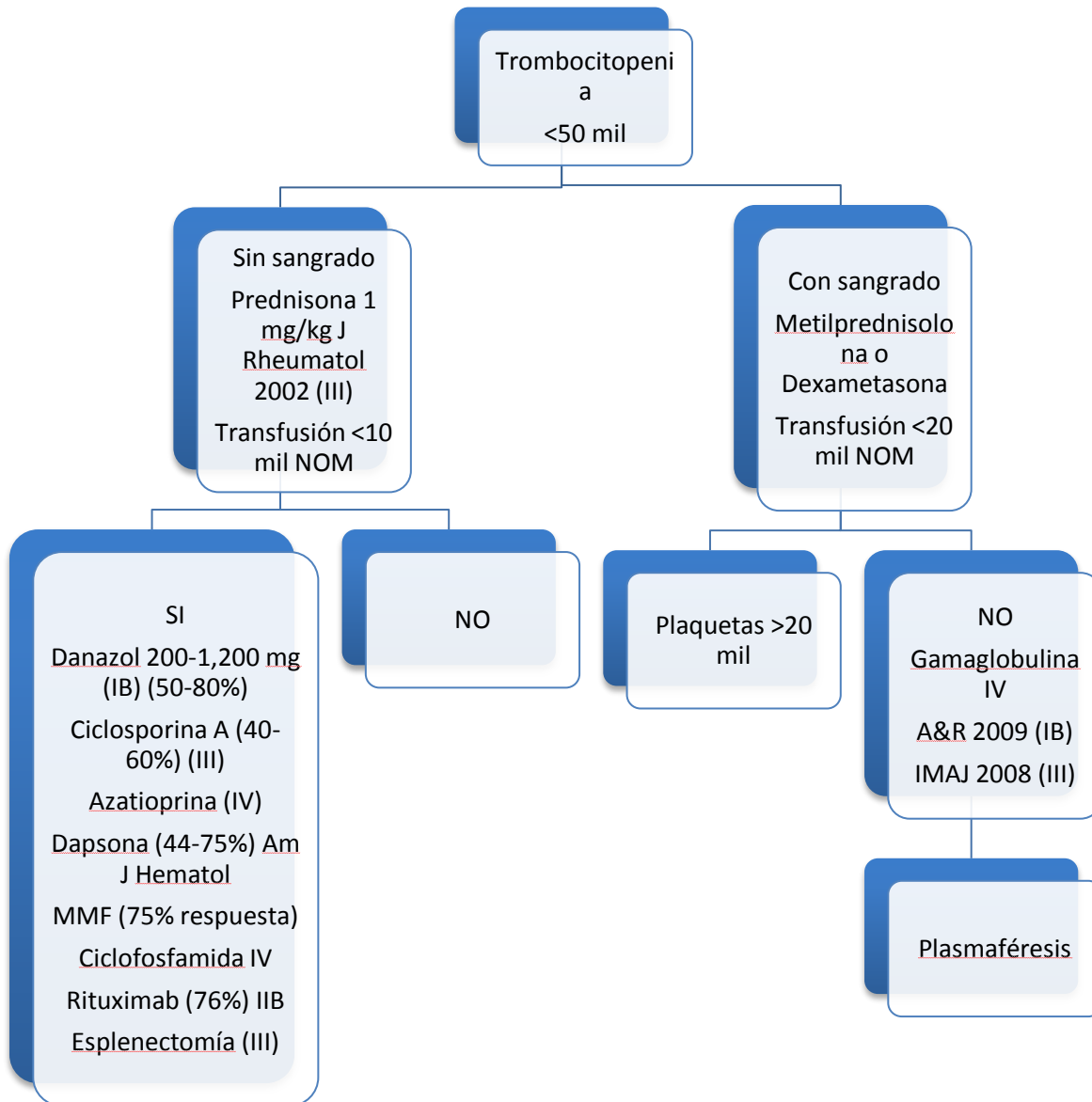
<b>CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LES</b>
<b>Eritema Malar</b> Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos
<b>Eritema Discoide</b> Placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y taponamiento fácil. En las lesiones más antiguas puede haber cicatrización atrófica
<b>Fotosensibilidad</b> Erupción cutánea como consecuencia de una reacción inesperada a la luz solar
<b>Úlceras Orales</b> Ulceración Oral o nasofaríngea, por lo general indolora
<b>Artritis</b> Artritis no erosiva que afecta 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor (hipersensibilidad), inflamación o derrame
<b>Serositis</b> Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico o frote pleural; evidencia de derrame pleural Pericarditis: comprobada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pericárdico
<b>Alteración Renal</b> Proteinuria Persistente de más de 0.5g/día o >3+ si no se realiza cuantificación Cilindros celulares: de eritrocitos, de hemoglobina, granulosa, tubulares o mixtos
<b>Alteración Neurológica</b> Convulsiones en ausencia de medicamentos capaces de producirlas o alteraciones metabólicas conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico. Psicosis en ausencia de medicamentos capaces de producirla o alteraciones metabólicas conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico.
<b>Alteración Hematológica</b> Anemia Hemolítica Leucopenia <4 000/mm <sup>3</sup> (total) en dos o más ocasiones Linfopenia <1 500/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones Trombocitopenia <100 000/mm <sup>3</sup> en ausencia de medicamentos capaces de producirla
<b>Alteración Inmunitaria</b> Anticuerpos contra ADN nativo en títulos anormales Anti-SM (musculo liso) Resultado positivo de anticuerpos antifosfolípidos basado sobre un nivel sérico anormal de Anticuerpos Anticardiolipinas IgG o IgM, Resultado positivo de anticoagulante lúpico utilizando un método estándar o Prueba VDRL falsa positiva por lo menos por 6 meses y confirmada por pruebas de inmovilización del Treponema Pallidum o absorción de anticuerpos fluorescentes.
<b>Anticuerpos Antinucleares</b> Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia en algún momento, en ausencia de medicamentos que se puedan asociar con síndrome de lupus inducido por fármacos.

## ANEXO 2

Opciones de tratamiento para PTI refractaria		
Medicamento	Rango Aproximado de Respuesta	Principales Toxicidades
<b>Azatioprina 1-2mg/kg (máximo 150mg/día)</b>	Más de dos tercios, 40% en reportes anecdóticos.	Infrecuente y leve: debilidad, sudoración, transaminasemia, neutropenia severa, pancreatitis.
<b>Ciclosporina A 5mg/kg/día por 6 días, después 2.5-3mg/kg/día (Valores séricos 100-200ng/ml)</b>	67% respuesta completa o respuesta parcial, 40% en reportes anecdóticos.	Frecuente: Transaminasemia, acné, hirsutismos, hipercolesterolemia, amenorrea.
<b>Danazol 200mg 2-4 veces al día</b>	24% - 85%	Generalmente leve a moderada: neutropenia, DVT, náusea.
<b>Dapsona 75.100mg</b>	Más de 50%	Infrecuente y reversible: anorexia, náuseas, distensión abdominal, metahemoglobinuria, anemia hemolítica en deficiencia de G6PD. Severa: rash cutáneo, requiere discontinuación.
<b>Alcaloides de la Vinca Vincristina 1-2mg semanal Total 6mg Vinblastina: 10mg semanal Total 30mg</b>	Altamente variable 10% - 75%.	Neuropatía, particularmente en ancianos. Neutropenia, fiebre. Tromboflebitis en el sitio de infusión.

### ANEXO 3

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN TROMBOCITOPENIA GRAVE SECUNDARIA A LES PROPUESTO EN EL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA HE CMN LA RAZA



## ANEXO 4

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
NSS: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

LES Fecha de Diagnóstico:

Fecha Inicio afección hematológica \_\_\_\_\_

Edad de Diagnóstico \_\_\_\_\_

Datos Clínicos \_\_\_\_\_

Datos de Laboratorio \_\_\_\_\_

#### Terapia de Mantenimiento:

Fármaco 1:

Inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_

Dosis inicial: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Dosis de Sostén: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Dosis actual: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Fármaco 2 (si se utilizo):

Inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_

Dosis inicial: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Dosis de Sostén: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Dosis actual: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Fármaco 3 (si se utilizo):

Inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_

Dosis inicial: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Dosis de Sostén: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Dosis actual: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

	Basal	3m	6m	12m	18m	24m
Plaquetas						
ANA						
ENAs						
antiDNA						
aCL IgG						
aCL IgM						
aCL IgA						
C3						
C4						
antiB2 GP 1						



**TABLA 1 CARACTERÍSTICAS BASALES**

	<b>No (%)</b>
<b>Variables</b>	<b>n=60</b>
Sexo femenino	53 (88.3%)
Edad (años)	28.3 ±12.28
Duración de la enfermedad (meses)	46.3 ±49.04
<b>No. De órganos Afectados</b>	
Uno (%)	19 (31.6%)
Dos o más (%)	41 (68.3%)
Esplenectomía	6 (10%)
Promedio de dosis de prednisona (rango)	30 mg (25-80)
Recuento Plaquetario Basal (media, DS)	204,250±102,603
CFM	14 (23.3%)
MMF	11 (18.3%)
AZA/MCP	23 (38.3%)
RTX	4 (6.6)
CSA	1 (1.6%)
DAP	1 (1.6%)
Ninguno	6 (3.6%)
DNZ	28 (46.6%)
CFM, Ciclofosfamida, MMF, Micofenolato, AZA/MCP, Azatioprina/Mercaptopurina, RTX, Rituximab, CSA, Ciclosporina A, DAP, Dapsona, DNZ, Danazol.	

**TABLA 2 PORCENTAJE DE RECAÍDA POR INMUNOSUPRESOR**

		Inmunosupresor							Total	
		CFM	MMF	AZA/MCP	RTX	CSA	DAP	Ninguno		
<b>RECAIDA</b>	Si	Recuento	2	0	6	1	0	1	1	11
		%	14.3%	0.0%	26.1%	25.0%	0.0%	100.0%	16.7%	18.3%
	No	Recuento	12	11	17	3	1	0	5	49
		%	85.7%	100.0%	73.9%	75.0%	100.0%	0.0%	83.3%	81.7%
Total		Recuento	14	11	23	4	1	1	6	60
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

CFM, Ciclofosfamida, MMF, Micofenolato, AZA/MCP, Azatioprina/Mercaptopurina, RTX, Rituximab, CSA, Ciclosporina A, DAP, Dapsona, DNZ, Danazol.

**TABLA 3 ANALISIS BIVARIADO DE LOS PACIENTES CON Y SIN RECAÍDA**

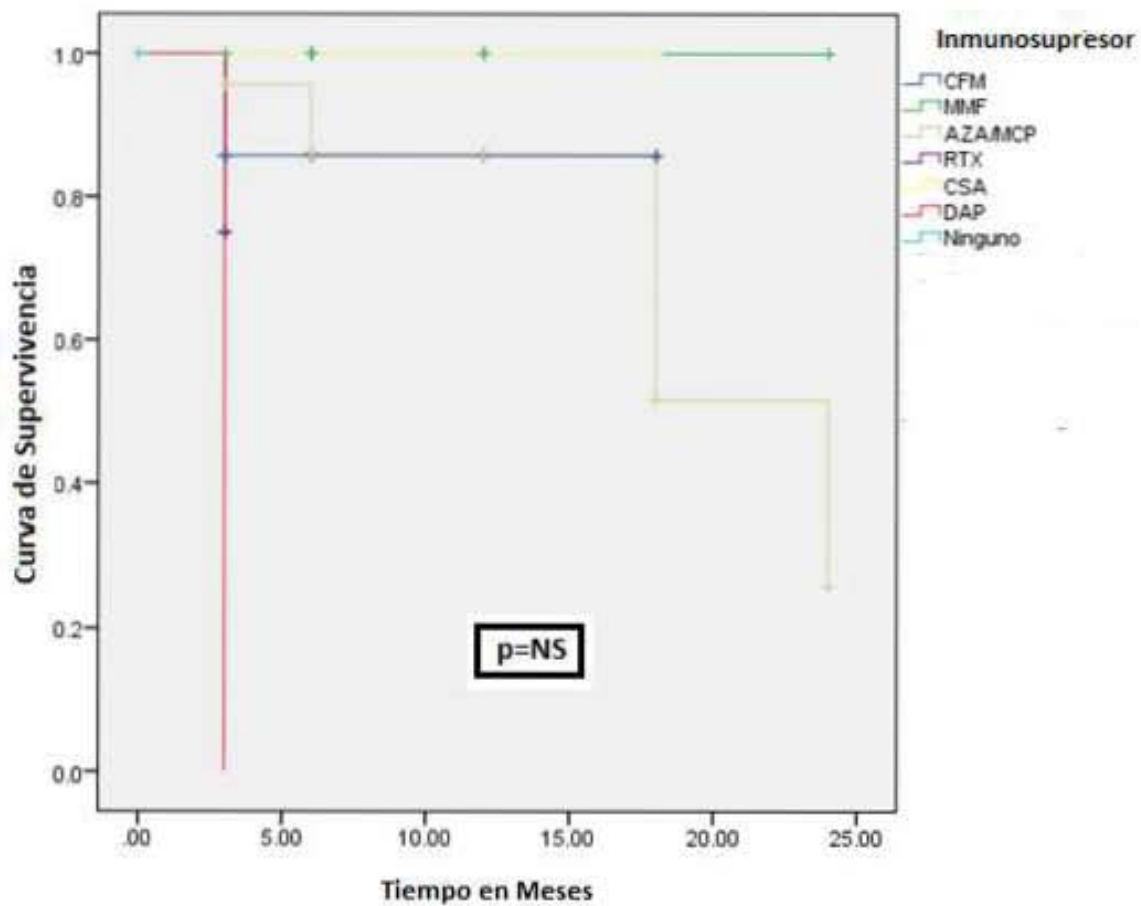
		RECAIDA				Valor de p
		SI		NO		
		N=	%	N=	%	
Género	Hombre	0	0.0%	7	14.3%	0.182
	Mujer	11	100.0%	42	85.7%	
No. órganos afectados	un órgano	3	27.3%	16	32.7%	0.729
	dos o más órganos	8	72.7%	33	67.3%	
No. tratamientos recibidos	1	1	9.1%	14	28.6%	0.263
	2	5	45.5%	15	30.6%	
	3	2	18.2%	15	30.6%	
	4	1	9.1%	3	6.1%	
	5	2	18.2%	2	4.1%	
Esplenectomía		2	18.2%	4	8.2%	0.317
ACL		7	70.0%	15	36.6%	0.056
Pulso de metilprednisolona		6	54.5%	23	46.9%	0.648
Inmunosupresor	CFM	2	18.2%	12	24.5%	0.213
	MMF	0	0.0%	11	22.4%	
	AZA/MCP	6	54.5%	17	34.7%	
	RTX	1	9.1%	3	6.1%	
	CSA	0	0.0%	1	2.0%	
	DAP	1	9.1%	0	0.0%	
	Ninguno	1	9.1%	5	10.2%	
	Danazol	5	45.5%	23	46.9%	

ACL, Anticardiolipinas, CFM, Ciclofosfamida, MMF, Micofenolato, AZA/MCP, Azatioprina/Mercaptopurina, RTX, Rituximab, CSA, Ciclosporina A, DAP, Dapsona.

**TABLA 4 CIFRAS PROMEDIO DE PLAQUETAS EN LOS PACIENTES CON Y SIN RECAIDA**

	RECAIDA			
	SI		NO	
	Media	Valor de p	Media	Valor de p
Plaquetas basales	141,545	NS	215755.10	.041
Plaquetas 3 meses	141,900	NS	239020.83	.008
Plaquetas 6 meses	132,700	NS	218979.59	.011
Plaquetas 12 meses	155,625	NS	279229.17	NS
Plaquetas 18 meses	120,750	NS	212888.89	NS
Plaquetas 24 meses	146,500	NS	208615.38	NS

FIGURA 1 TIEMPO HASTA LA RECAÍDA



**FIGURA 2 RECAÍDA POR INMUNOSUPRESOR EN GRÁFICA DE BARRAS**

