



11227 6

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

CONDUCTA TERAPEUTICA INTRAHOSPITALARIA EN
PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA Y LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARIO HUMBERTO CARDIEL RIOS



UNAM MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

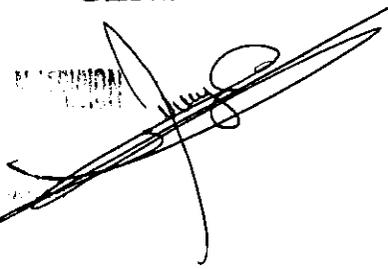
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**CONDUCTA TERAPEUTICA
INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON
TROMBOCITOPENIA Y LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO**

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES
SUBDIRECCION DE INVESTIGACIONES
MEXICO, D. F.



Presenta para obtener el Título de Especialista en Medicina Interna:

Dr Carlos Arturo Areán Martínez

Director de Tesis:

Dr Mario Humberto Cardiel Ríos

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Elvira y José por, su cariño incondicional y ejemplo de vida. Por haberme brindado la oportunidad de llegar tan lejos.

A mi esposa Martha: A quién debo el impulso más grande para concluir este trabajo, por su amor, su comprensión y apoyo.

A mis hermanos: Jorge Alberto, José Antonio y Luis Miguel, por toda su comprensión, cariño y amistad durante todos estos años.

Al Dr Mario H. Cardiel: Agradeciendo su paciencia, apoyo e interés para concluir este proyecto.

INDICE:

Antecedentes..... 1

Justificación..... 15

Objetivos..... 15

Definición de la Población Objetivo..... 16

Criterios de Inclusión..... 16

Material y Métodos..... 16

Análisis Estadístico 17

Definiciones Operacionales..... 18

Resultados..... 21

Discusión..... 28

Conclusiones..... 31

Limitantes del Estudio..... 31

Referencias..... 33

Apéndice I:

Tablas..... 39

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad multisistémica con una amplia gama de manifestaciones clínicas. El hallazgo consistente en esta enfermedad es la pérdida del equilibrio entre las respuestas celular y humoral. El curso de la enfermedad es variable y se caracteriza por remisiones y exacerbaciones. El LEG es más frecuente en mujeres, con una relación femenino:masculino 5:1 en niños, 9:1 en adultos y 3:1 en ancianos. La edad de inicio de la enfermedad suele ser entre la primera y cuarta décadas de la vida ¹. El origen de la enfermedad parece ser multifactorial, sin embargo se encuentra evidencia suficiente para detectar un patrón hereditario. Existe asociación entre en LEG y las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase II, alelos DR3 y DR2. También se ha involucrado a los antígenos virales o bacterianos como factores etiológicos de la enfermedad. Recientemente se han realizado estudios en familias de retrovirus, sin embargo no se han logrado identificar algún agente específico. La fisiopatología incluye la presencia de autoanticuerpos, los cuales por sí mismos o en forma de complejos inmunes son responsables del daño tisular y la inflamación.

Los autoanticuerpos pueden participar en la formación de inmunocomplejos, que pueden aparecer en la circulación y que pueden depositarse en los tejidos, o pueden formarse in situ en el sitio estructural del antígeno³¹. Estos inmunocomplejos inician la activación del complemento, a lo que sigue la aparición de factores quimiotácticos para células inflamatorias, pudiendo activar además el endotelio vascular, lo que facilita la adhesividad y trans migración de células inflamatorias activadas. Lo anterior resulta en inflamación local, producción de citocinas, daño tisular y falla orgánica.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se describen a múltiples niveles.

El diagnóstico de LEG se hace principalmente con bases clínicas con el soporte de ciertas pruebas de laboratorio³². En 1982 Tan y Cohen publicaron una serie de criterios diagnósticos con lo que se logró unificación de parámetros clínicos y paraclínicos con objeto de poder clasificar a los pacientes con LEG. Se designaron 11 criterios¹⁶; la presencia de 4 o más de estos, ya sea en forma seriada o simultánea, en un paciente dado, clasifican a los enfermos con LEG.

Uno de los capítulos más importantes de la enfermedad son las manifestaciones hematológicas que comprenden: 1) anemia hemolítica, 2) leucopenia, 3) linfopenia y 4) trombocitopenia.

Dentro de la etiología de la trombocitopenia en pacientes con diagnóstico de LEG, la de origen autoinmune es la más frecuente.

Se han descrito otras causas potenciales de trombocitopenia tales como fármacos (azatioprina, ciclofosfamida, heparina, tiazidas, agentes antiarrítmicos y anti-inflamatorios no esteroideos), infecciones (trombocitopenia asociada a infecciones por VIH, virus de Ebstein-Barr, citomegalovirus y gramnegativos).

También se ha descrito púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) asociada a LEG, sin embargo, se reportan únicamente 26 casos en la literatura mundial⁶. Si bien no se ha logrado dilucidar la causa de la aparición simultánea de ambas condiciones, se encuentra como común denominador el daño endotelial, mismo que provoca la liberación de factores humorales que resultan en agregación plaquetaria con la consiguiente formación de trombos en arterias pequeñas y arteriolas. Otra de las trombocitopenias descritas asociadas a LEG es la púrpura trombocitopénica amegacariocítica¹⁹.

Un apartado que merece mención aparte son las hemocitopenias combinadas en pacientes con LEG. Wisneth describió la presencia de neutropenia autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (PTAI) y/o anemia hemolítica autoinmune (AHA). En 1951 Evans describió un síndrome caracterizado por la combinación de PTA y anemia hemolítica autoinmune (AHA), misma que puede encontrarse en varias patologías autoinmunes, particularmente el LEG ⁽²⁾. Desde 1986 hasta existen 4 estudios que datan 1995 donde se describen las hemocitopenias combinadas, sin embargo la asociación entre ellas es muy variable, sin embargo es claro el hecho de que debe tratarse la hemocitopenia más grave.

Un estudio realizado por Romero García y col. el 1988¹¹ reporta la asociación de púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) en 88% del grupo de enfermos estudiados, en 15 de ellos la trombocitopenia precedió al diagnóstico de LEG; el diagnóstico de LEG y PTA fue simultáneo en 3 casos, mientras que en los pacientes restantes el diagnóstico de PTA se hizo durante el curso de la enfermedad (después de 3 a 17 años).

La trombocitopenia y la AHA tienen un valor pronóstico en el LEG, describiéndose que ambas son alteraciones frecuentes en pacientes jóvenes, siendo la manifestación más frecuentes en enfermos del sexo masculino. En una serie de enfermos con LEG, la AHA y PTA representaron una complicación grave, potencialmente mortal en 8% y 16% de los casos respectivamente.

Se han descrito dos categorías de trombocitopenia³⁶, aguda y crónica; mencionándose que los enfermos con una cuenta de plaquetas bajas en forma crónica pueden tener un curso benigno de la enfermedad.

La trombocitopenia definida como una cuenta plaquetaria menor de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1), es un hallazgo que se encuentra hasta en un 10 a 40% de los pacientes con LEG, y de estos se estima que un 5 a 10% cursan con trombocitopenia grave ⁷. Por otro lado cabe mencionar que 7 a 16% de los casos de PTAI evolucionan a LEG ^{2,4,9}.

En 1990 Reveille reportó que la presencia de trombocitopenia asociada a LEG era un factor de mal pronóstico con un aumento de la mortalidad hasta del 20% ⁸. Un año más tarde, Nossent y col.³⁰ en un análisis de 126 pacientes con LEG, observaron que la aparición tardía de trombocitopenia se asocia con una disminución de la sobrevida.

La gravedad de la trombocitopenia desde el punto de vista cuantitativo, es importante para determinar tanto el pronóstico clínico como la necesidad de una intervención terapéutica.

En la serie de casos reportada por Harvey en 1954³², se hablaba de trombocitopenia grave con cuentas plaquetarias menores de $50,000/\mu\text{L}$. Estos valores se acompañan de tiempo de sangrado prolongado y disminución en el tiempo de retracción del coágulo. La trombocitopenia moderada (cuentas plaquetarias entre $50 - 100 \times 10^3/\mu\text{L}$) puede aparecer durante las exacerbaciones clínicas de la enfermedad sin asociarse a manifestaciones hemorrágicas, mientras que el sangrado espontáneo con petequias, púrpura, epistaxis y sangrado gingival son comunes en enfermos con cuentas plaquetarias menores de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$.

En el caso de la PTAI el blanco antigénico específico son las glicoproteínas de membrana, la primera en ser descubierta fue la glicoproteína IIb-IIIa seguida de las glicoproteínas V y Ia-IIa³⁹. Los anticuerpos antiplaquetarios se unen a una o más glicoproteínas de superficie.

Las plaquetas opsonizadas son fagocitadas por macrófagos del bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea donde se encuentran receptores para la fracción Fc de la inmunoglobulina¹⁷. La fagocitosis se observa con mayor frecuencia cuando los anticuerpos antiplaquetarios pertenecen a los subtipos IgG1 e IgG2¹⁸. A lo anterior se suma una alteración en el sistema fagocítico-macrofágico mismo que condiciona una eliminación prematura de las plaquetas.

Se ha descrito también como causa de trombocitopenia la formación de complejos trombofílicos, además de una disminución en la vida media de las plaquetas hasta en dos terceras partes de los pacientes⁸. En pacientes que sufren de PTAI pueden encontrarse autoanticuerpos adicionales dirigidos contra determinantes del núcleo celular y fosfolípidos.

Dentro de las múltiples alteraciones inmunológicas del LEG, la asociación con síndrome antifosfolípido, merece mención aparte^{12,14}. Entre las principales manifestaciones clínicas asociadas a dicho síndrome se encuentran las oclusiones vasculares y pérdidas fetales espontáneas; las hemocitopenias, que incluyen trombocitopenia, anemia hemolítica y tal vez neutropenia. En México se ha detectado una mayor prevalencia de trombocitopenia, anemia hemolítica y lívedo reticularis en pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípido (aFL)^{25,26}. La presencia de aFL se encuentra predominantemente en pacientes con LEG.

Se ha demostrado una fuerte asociación entre trombocitopenia y aFL, particularmente por inmunoglobulinas con isotipo G⁷.

Los mecanismos sugeridos para explicar la asociación entre aFL y trombocitopenia en pacientes con LEG incluyen la reactividad cruzada de isoanticuerpos con los fosfolípidos de la membrana plaquetaria (que a su vez puede activar a las plaquetas causando su agregación, o a través de un mecanismo indirecto relacionado a la reacción contra fosfolípidos de membrana en células endoteliales, lo que tiene como consecuencia una disminución en la producción de prostaciclina con el consiguiente aumento de la adhesividad plaquetaria. Otro aspecto a destacar en el origen de las citopenias en pacientes con LEG y aFL es la asociación de aFL IgG con trombocitopenia e IgM para anemia hemolítica ¹⁵.

En pacientes con PTAI se han detectado concentraciones elevadas de anticuerpos anticardiolipina (aCL) hasta en un 30 % de los casos. Los aCL pertenecen a un grupo de anticuerpos dirigidos contra antígenos fosfolípidicos cargados negativamente.

La β 2-glicoproteína I (β 2-GPI) es una proteína plasmática que tiene propiedades anticoagulantes y se ha reportado que juega un papel importante en el síndrome antifosfolípido ^{26,33}.

Cohen fue el primero en notar una concentración ligeramente elevada de β 2-GPI en un grupo de pacientes con LEG; desde entonces se han sucedido reportes donde se muestra que la β 2-GPI es un cofactor crucial para la unión de ciertos anticuerpos a fosfolípidos aniónicos, por lo que los anticuerpos dirigidos a dicha proteína han comenzado a considerarse como un marcador para SAF ⁴⁰. Los anticuerpos contra β 2-GPI se encuentran principalmente en pacientes con enfermedad autoinmune, pero también pueden ocurrir en pacientes con procesos infecciosos. Su presencia se ha relacionado con un valor predictivo alto para la aparición de trombosis.

A pesar de lo expuesto anteriormente, existen varios dilemas relacionados a la fisiopatología de la PTAI asociada a LEG. Se ha comprobado la presencia de títulos altos de IgG asociada a plaquetas en pacientes con LEG con y sin trombocitopenia.

Se han observado anticuerpos antinucleares (ANA) en un 30% de pacientes con PTAI que no desarrollan LEG, sin embargo la presencia de estos en combinación con anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA) o anticuerpos anti-DNA de doble cadena aumentan la probabilidad de aparición de otras manifestaciones de LEG a futuro ²⁰.

En un estudio realizado por Stasi y col.³⁵ se encontró la presencia de aCL elevados hasta en 50 % de pacientes con diagnóstico de PTA, sin embargo no se logró identificar una correlación entre la patogenia, el pronóstico y la respuesta al tratamiento atribuible a este hallazgo. Así, la presencia de aCL no parece estar involucrada en la patogénesis de la PTA. Los enfermos con trombocitopenia se encuentran en un alto riesgo de sangrado en forma tanto espontánea como asociada a traumatismos. El sangrado espontáneo es raro a menos que la cuenta plaquetaria sea menor de $50 \times 10^3/\mu\text{L}$, o que coexista con alteraciones cualitativas de las plaquetas o con coagulopatías. La trombocitopenia en pocas ocasiones causa hemorragias fatales en pacientes con LEG, y es más bien un marcador de agresividad y gravedad de la enfermedad, teniendo de hecho un efecto negativo en el pronóstico de la misma.

El manejo del LEG se basa en un monitoreo regular para detectar oportunamente los datos más ominosos de la enfermedad. Las dosis moderadas de corticosteroides controlan la mayoría de las citopenias, mientras que dosis más altas son utilizadas para manifestaciones renales y neurológicas más serias, así como para enfermedad refractaria a cualquier otro nivel.

No todos los pacientes con trombocitopenia requieren de tratamiento sin embargo es claro que ante un paciente con trombocitopenia grave el tratamiento debe ser eficiente, pretendiendo mantener la cuenta de plaquetas entre $20, \times 10^3 / \mu\text{L}$ y $50 \times 10^3 / \mu\text{L}$

En el manejo de la trombocitopenia, los esteroides orales son de primera elección. Los grupos de pacientes manejados con este esquema han demostrado que la prednisona mejora la cuenta plaquetaria en virtud de los siguiente mecanismos: disminución en la síntesis de autoanticuerpos así como inhibición de la unión de los mismos tanto a plaquetas como a eritrocitos⁹, disminución en la destrucción de plaquetas y aumento de la integridad capilar y hemostasia¹⁰. También se describe la acción inhibitoria de los corticosteroides sobre la formación de receptores para IgG y C3 en monocitos. El índice de respuesta al tratamiento con esteroides a dosis altas (1 a 1,5mg/kg/día) es elevado con un resultado esperable a las 2 a 4 semanas, sin embargo el índice de recaídas es mayor y la duración del tratamiento debe ser prolongadas.

El manejo de emergencia se indica en pacientes con evidencia de sangrado o con cuentas plaquetarias menores de 5,000 a 10,000/ μL (ante el riesgo inminente de sangrado en el sistema nervioso). Las plaquetas transfundidas pueden destruirse rápidamente, sin embargo se reporta un aumento significativo de la cuenta de plaquetas después de una transfusión en pacientes con PTA.

Algunos fármacos como los gentes anti-inflamatorios no esteroideos y antibióticos del tipo de los beta lactámicos pueden provocar disfunción plaquetaria significativa, por lo que se enfatiza evitar su uso en presencia de un evento de trombocitopenia.

El uso de esteroides a grandes dosis se ha extrapolado a pacientes adultos confirmando así su utilidad para el manejo urgente de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica, al compararse con dosis estándar de prednisona. La dosis recomendada de metilprednisolona es de 1 a 1.5 gr por vía endovenosa , administrados durante 30 minutos por 3 días²³. La respuesta a esta modalidad de tratamiento es transitoria y disminuye con cada pulso que se administra, debiendo de continuarse el manejo con prednisona oral⁴⁵ . Las complicaciones esperables ante la administración de bolos de metilprednisolona son las alteraciones del sistema nervioso, hipertensión y/o edema, arritmias, muerte súbita, úlcera péptica, hiperorexia, alteraciones metabólicas como hipokalemia, hiperglucemia; y en paciente con uso crónico de esteroides, además de un síndrome de Cushing, supresión de eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ²⁷ .

Otras alternativas descritas para el tratamiento en estos pacientes incluyen la administración de danazol , un esteroide androgénico, utilizado con éxito en pacientes con PTI refractaria a terapia convencional ²⁷ . Los estudios realizados en pacientes con LEG y PTA mostraron una disminución en los niveles de anticuerpos antiplaquetarios libres²⁸. Este tratamiento se ha demostrado útil en pacientes con PTA refractaria y LEG, permitiendo la disminución en las dosis de corticosteroides ²⁹. Para obtener elevación en la cuenta plaquetaria se requieren dosis relativamente altas que van de los 600 a los 800 mg al día, usualmente el medicamento debe utilizarse en forma indefinida para mantener su efecto. Se reporta una respuesta a esta modalidad de tratamiento hasta en un 80% de los casos⁴⁶ .

Los efectos secundarios relacionados a su utilización incluyen retención hídrica, exantema, virilización, hepatotoxicidad y aumento en la fibrinólisis con hemorragia paradójica.

Otra de las opciones descrita para los estados refractarios es la administración de inmunoglobulina, cuyo mecanismo de acción se atribuye a una disminución en la producción de anticuerpos y/o retraso en la depuración de plaquetas opsonizadas por el sistema fagocítico macrofágico²⁴. La gamma globulina endovenosa a dosis de 400 mg/kg/día por 2 a 5 días consecutivos resulta frecuentemente en una rápida elevación de la cuenta plaquetaria, respuesta que dura únicamente 2 a 4 semanas por lo que se requiere de una dosis de mantenimiento (400 mg/kg/mes) para mantener las cifras de plaquetas arriba de 20 000 a 30 000 / μ l. El índice de respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas es del 70 al 100%.

Esta terapia rara vez representa la primera elección y su uso se recomienda con la administración concomitante de inmunosupresores y plasmaféresis. Los principales efectos secundarios asociados a la administración de gamma globulina endovenosa son la sobrecarga hídrica y cefalalgia post infusión

La azatioprina es un derivado de la 6-mercaptopurina que se utiliza como inmunosupresor, estudios pequeños han reportado respuesta en 60 a 80% de los enfermos. Si bien se han sugerido dosis de 100 mg diarios en pacientes con PTA, no existen hasta la fecha estudios controlados que justifiquen su uso en forma rutinaria, además, la presencia de leucopenia representa un obstáculo para su uso.

Los pacientes con trombocitopenia refractaria pueden beneficiarse con la administración de vincristina. Este tratamiento se da en forma semanal en dosis de 1 mg en forma endovenosa o 1 a 6 mg/m² de vinblastina hasta que exista respuesta clínica, se observen datos de toxicidad (leucopenia para vinblastina y neuropatía para vincristina) o tras la administración de cuatro ciclos.

Existen series pequeñas de pacientes en los que se han utilizado combinaciones de ciclofosfamida y prednisona con vincristina y procarbacina o etopósido con resultados benéficos³⁹.

La plasmaféresis también se ha utilizado en pacientes con PTAI refractaria, teniendo una respuesta hasta en un 57% de los casos cuando se combinó con la administración de ciclofosfamida⁴⁷.

A pesar del posible efecto mielodepresor de los agentes citostáticos, algunos autores han observado una respuesta satisfactoria con la administración de ciclosporina. Los estudios que involucran el uso de ciclofosfamida²⁹ en pacientes con LEG y trombocitopenia refractaria no son suficientes para recomendar este tratamiento a largo plazo. Los efectos secundarios de la ciclofosfamida que incluyen deben ponerse en la balanza junto con sus beneficios. La dosis recomendada de ciclofosfamida es de 100 a 200 mg/día. Una de las principales complicaciones relacionadas al uso de ciclofosfamida es la cistitis hemorrágica, además de la hepatotoxicidad y la inmunosupresión.

Otra alternativa descrita en el manejo de la PTA es el tratamiento con eritrocitos opsonizados. Esta terapéutica se basa en el uso de eritrocitos autólogos recubiertos con el anticuerpo anti-D. Una vez realizada la mezcla, los eritrocitos autólogos se transfunden al paciente cada 7 a 14 días, observándose respuesta en el 80% de los casos en un lapso de 3 a 6 meses con cuentas de plaquetas mayores a $50 \times 10^3/\mu\text{L}$. En casos de difícil manejo, se ha observado sinergismo con la aplicación de eritrocitos recubiertos con anti-D y dosis bajas de esteroides y danazol. No se conocen complicaciones clínicas relevantes asociadas a este tipo de tratamiento³⁴.

Todos los tratamientos descritos representan alternativas para el manejo con LEG y PTAI refractaria, permitiendo la reducción en dosis e incluso la administración de esteroides, sin embargo, es raro que se utilicen como monoterapia.

Hasta el momento, no existen en la literatura estudios controlados donde se comparen estas modalidades de tratamiento entre ellas mismas o contra esplenectomía.

Los pacientes con diagnóstico de PTA refractarios a tratamiento médico son considerados candidatos a esplenectomía, esperando con esto remover el sitio potencial de destrucción y/o daño plaquetario. Esto debe tomarse con reserva en pacientes con trombocitopenia y LEG. Una serie de 14 pacientes en quienes se realizó esplenectomía sospechándose el diagnóstico de púrpura trombocitopénica, en los cuales el diagnóstico de LEG se hizo a posteriori, mostraron una remisión del 14% contra un 80% para pacientes con PTI verdadera⁶. La esplenectomía es un tratamiento clásico cuyos resultados son variables y contradictorios^{30,37}, existen series de pacientes en los que se ha observado un excelente resultado con esta opción terapéutica (cuentas plaquetarias $>150\ 000 / \mu\text{L}$) con seguimiento desde 12 hasta 80 meses, datos que contrastan con pacientes en quienes se han observado recidivas a los 6 meses de la cirugía. Boumpas en 1995 reportó un 50% de remisiones en pacientes con PTAI y LEG. Dentro de las fallas a este tipo de tratamiento, se ha reportado la presencia de bazos accesorios hasta en un 20%.

Previo al procedimiento quirúrgico se recomienda una cuenta plaquetaria “segura”, además de profilaxis pre y postoperatoria contra neumococo⁴⁸. Existen 6 estudios en la literatura donde pacientes con PTAI relacionada a LEG fueron llevados a esplenectomía.

En 1978 Rivero y Alarcón Segovia realizaron un estudio de 30 pacientes con PTAI y/o AHAI asociadas a LEG donde 15 enfermos fueron sometidos a esplenectomía comparado con un grupo de 15 enfermos que se manejaron médicamente⁵².

Dentro de los resultados que se desprenden de dicho estudio, destacan: 1) mayor frecuencia de vasculitis cutánea postesplenectomía en comparación con el grupo control, 2) mayor número de pacientes con tratamiento inmunosupresor tras la cirugía en comparación con el grupo control en un período de tiempo equivalente, 3) tras la esplenectomía se encontró el mismo número de hemocitopenias que en el grupo control, mayor número de infecciones en pacientes esplenectomizados, y 4) mayor mortalidad en el grupo de esplenectomizados.

Existen reportados en la literatura 5 estudios más en el contexto de este tipo de enfermos que datan de 1978 hasta 1989. El número de pacientes va desde 7 casos en el estudio de Raguin⁵³, hasta 18 en el reporte de Coon⁵⁴.

El período de seguimiento de estos estudios llegó a ser hasta de 37 años. Todos los pacientes se encontraban con tratamiento a base de prednisona a dosis altas (1 a 1.5mg/Kg/día), además de recibir tratamientos alternos tales como azatioprina, ciclofosfamida, inmunoglobulinas o vincristina. Existió respuesta a esplenectomía definida por aumento de las cifras de plaquetas en 4 estudios^{53,54,55,56} con una remisión a largo plazo entre 57 y 77%^{53,56}.

La mortalidad atribuida al procedimiento fue del 0 al 33% con una media de 14.8%. Dentro de los principales problemas que encontramos al revisar estos trabajos es el hecho de que se trata de cohortes observacionales, con un número pequeño de pacientes y con seguimiento variable de acuerdo a cada autor.

Ninguno de estos estudios es comparativo, los pacientes reciben diversos medicamentos, de modo que su diseño ofrece pocas oportunidades de evaluar a fondo las opciones terapéuticas.

Por último, en relación al lugar de la esplenectomía en estos enfermos, existe un trabajo en vías de publicación realizado en el departamento de inmunología del INNSZ donde se evaluó la eficacia y seguridad de la esplenectomía en pacientes con trombocitopenia asociada a LEG. En el citado estudio se encontró que la respuesta a esplenectomía fue satisfactoria y la evolución hematológica de los casos fue superior a los controles. Con lo anterior se antoja que la esplenectomía puede ser una alternativa para el manejo de pacientes con PTAI asociada a LEG en pacientes con falla a tratamiento esteroideo, recaídas o requerimientos altos de los mismos por períodos prolongados de tiempo

JUSTIFICACION:

Dentro de las manifestaciones del LEG, las alteraciones hematológicas comprenden uno de los capítulos más importantes, y de estos, la trombocitopenia grave ha demostrado influir inclusive en el pronóstico de la enfermedad, asociándose inclusive a aumento de la mortalidad. El tratamiento de la trombocitopenia grave en el contexto del LEG incluye esteroides orales a diferentes dosis, pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, además de las asociación de múltiples fármacos cuya utilidad y dosis no han sido del todo demostradas.

Es importante por lo tanto, reconocer el comportamiento y la respuesta a las diferentes modalidades de tratamiento. Otro de los factores importantes a determinar, es reconocer cuales son los factores que conducen a la decisión de un tratamiento sobre el otro de acuerdo al contexto clínico y de laboratorio de los enfermos.

OBJETIVOS.

Caracterizar el comportamiento clínico de los enfermos con LEG y trombocitopenia que se hospitalizan en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

El objetivo secundario consiste en establecer una comparación entre los pacientes tratados con esteroides orales y pulsos de metilprednisolona más esteroides orales o pulsos de ciclofosfamida

DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.

La población a estudiarse comprende a todos aquellos individuos en quienes se ha realizado el diagnóstico de LEG, y en quienes se detectó la presencia de trombocitopenia como manifestación inicial o durante la evolución del padecimiento, que fueron hospitalizados detallando los fármacos que recibieron (vía oral o endovenosa) para su tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSION

Los pacientes elegibles para el estudio fueron aquellos en los cuales se realizó el diagnóstico de LEG con cuatro o más criterios de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología (16), con una cuenta plaquetaria menor de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$, en quienes se dio manejo a base de prednisona oral o bolos de metilprednisolona. Los puntos de corte del estudio serán un aumento de la cifra de plaquetas por arriba de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$, o falla al tratamiento definido como incapacidad para alcanzar dicha cifra a pesar del manejo o aparición de efectos adversos de los tratamientos bajo estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo establecido mediante la revisión de expedientes de pacientes del Instituto Nacional de la Nutrición que cuenten con los criterios de inclusión preestablecidos. Los casos fueron seleccionados a partir de las listas de diagnóstico de egreso en el archivo clínico. De cada enfermo se recabaron datos demográficos, clínicos, de tratamiento relevantes en una hoja de vaciamiento diseñada expofeso (Ver apéndice 1). Posteriormente los datos se almacenaron en una base de datos en el programa Dbase-II.

En una segunda fase, se realizaron comparaciones entre los eventos de trombocitopenia grave tratados con esteroides vía oral y aquellos tratados con pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se efectuó mediante estadística descriptiva, con cálculos de medias, modas, medianas, desviaciones estándar, distribuciones de frecuencias y límites mínimo y máximo. La comparación de variables continuas y ordinales se realizó con prueba U de Mann-Whitney y las variables dicotómicas con la prueba exacta de Fisher.

En una segunda fase, se realizaron comparaciones entre los eventos de trombocitopenia grave tratados con esteroides vía oral y aquellos tratados con pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se efectuó mediante estadística descriptiva, con cálculos de medias, modas, medianas, desviaciones estándar, distribuciones de frecuencias y límites mínimo y máximo. La comparación de variables continuas y ordinales se realizó con prueba U de Mann-Whitney y las variables dicotómicas con la prueba exacta de Fisher.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

CRITERIOS REVISADOS PARA LA CLASIFICACION DE LEG EN 1982*:

1. Eritema malar: eritema fijo, plano o elevado en regiones malares, tendiente a respetar los pliegues nasolabiales.

2. Lesiones discoides: placas elevadas eritematosas con placas adherentes, hiperqueratósicas; con cicatrices atróficas en lesiones antiguas.

3. Fotosensibilidad: eritema cutáneo resultado de una reacción inusual a la exposición solar; por historia del paciente u observación médica.

4. Ulceras orales: ulceraciones nasales u orales, usualmente indoloras, observadas por un médico.

5. Artritis: artritis no erosiva que involucre dos o más articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor, aumento de volumen o derrame.

6. Serostis: a) Pleuritis-historia convincente de dolor pleurítico, o frote escuchado por un médico, o evidencia de derrame pleural. b) Pericarditis-documentada por ECG, frote, o evidencia de derrame pericárdico.

7. Enfermedad renal: a) Proteinuria persistente $>0.5\text{gr/día}$ o $>3+$ si no se realiza cuantificación. b) Cilindros celulares- pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulosa, tubulares o mixtos.

8. Enfermedad neurológica: a) Convulsiones-en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas (ej. uremia, cetoacidosis o alteraciones electrolíticas).

b) Psicosis- en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas (ej. uremia, cetoacidosis o alteraciones electrolíticas).

9. Enfermedad Hematológica: a) Anemia hemolítica- con reticulocitosis. b) Leucopenia. $<4,000/\text{mm}^3$ total en más de dos ocasiones. c) Linfopenia- $<1,500/\mu\text{L}$ en más de dos ocasiones. d) Trombocitopenia- $<100,000/\text{mm}^3$ en ausencia de drogas.

10. Trastornos Inmunológicos: a) Preparación positiva para células LE, b) Anti-DNA: anticuerpos contra DNA nativo en títulos anormales., c) Anti-Sm: presencia de anticuerpos para el antígeno Sm nuclear. d) Falso positivo para la prueba serológica de sífilis, conocida como positiva por lo menos por 6 meses y confirmada por anticuerpos fluorescentes antitreponema (AFTABS).

11. Anticuerpos antinucleares (ANA): Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier punto en tiempo y en ausencia de drogas que se asocien al síndrome de "lupus inducido por drogas".

* Esta clasificación se basa en 11 criterios. Para el propósito de identificar pacientes en estudios clínicos, se dice que una persona tiene LEG si 4 o más de los 11 criterios están presentes, en forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de observación.(16).

Se definió como éxito al tratamiento la elevación de las cifras de plaquetas $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ inmediatamente después del tratamiento y a las 2 semanas del mismo. La falta de alcanzar la cifra preestablecida se consideró como falla al tratamiento.

RESULTADOS:

Se encontraron 28 casos de trombocitopenia que ameritaron manejo intrahospitalario en el INNSZ durante el periodo de enero de 1991 a diciembre de 1995. T

Todos los pacientes fueron del sexo femenino. En la tabla 1 se muestran las características clínicas y de laboratorio de las 28 pacientes. La mediana de edad fue de 22.5 años (tabla1). Al ingreso se encontraron cifras de hemoglobina disminuidas con una mediana de 11.7 g/dl; así mismo se detectaron cuentas bajas de linfocitos y plaquetas (mediana: 39.5×10^3). Otros hallazgos que destacaron fueron elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en 8 pacientes (28%), captación de DNA alta en 11 pacientes (39%) y niveles de aFL isotipo IgM en 4 enfermos (14%). Los niveles de fracción C3 del complemento se encontraron disminuidos en 9 pacientes (32%).

Al detallarse las las manifestaciones clínicas de la enfermedad al momento del diagnóstico de LEG (tabla2) se encontraron: artritis en 18 pacientes (64.3%), serositis en 5 casos (17.8%), fotosensibilidad en 11 pacientes (39%), eritema malar en 10 pacientes (35.7%) y lesiones discoides en un caso (3.5%). Dentro de las manifestaciones hematológicas destacaron anemia hemolítica en 10 pacientes (17.8%), linfopenia en 15 pacientes (53.5%) y leucopenia en 5 pacientes (17.8%).

Se encontraron anomalías en el EGO y proteinuria en 12 pacientes (42.8%), manifestaciones neurológicas con crisis convulsivas en 3 pacientes (10.7%) y psicosis en un caso (3.5%).

La tabla 3 ilustra el tratamiento que recibían los pacientes previo al evento de trombocitopenia grave; 8 de ellas (28.5%) recibía esteroides a dosis intermedias (16 a 30mg de prednisona al día), 4 (14%) recibían esteroides a dosis altas (>31mg de prednisona al día), cloroquina y antiinflamatorios no-esteroides y únicamente 3 pacientes (10%) se encontraban con tratamiento a base de esteroides a dosis bajas (2.5 a 15mg de prednisona al día) y azatioprina.

Los eventos hemorrágicos asociados a los episodios de trombocitopenia grave fueron hematuria en 7 pacientes (25%), seguida de epistaxis y sangrado transvaginal en 6 casos (21%), hemorragia de tubo digestivo alto en 5(17.8%) y hemorragia de tubo digestivo bajo en 2 casos (7%). No se reportaron eventos de sangrado a nivel del sistema nervioso central (tabla 4), así, la frecuencia de enfermos con eventos hemorrágicos fué baja.

Durante el primer evento de trombocitopenia 13 pacientes (68%) se manejaron en forma intrahospitalaria. Dieciocho (64.3%) recibieron esteroides a dosis altas, 8 (28.5%) se manejaron con bolos de metilprednisolona en número de 1 a 3 bolos, llegando hasta 22 bolos en una paciente antes de obtenerse respuesta (tabla 5). Se administraron danazol y ciclofosfamida endovenosa únicamente en 2 pacientes (7%) . Una paciente fue llevada a esplenectomía en el curso de su primer evento de trombocitopenia ante la falta de respuesta al tratamiento establecido.

Después del tratamiento instituido, se obtuvo respuesta favorable (cifras de plaquetas mayores de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ en 14 pacientes (50%); 7 de ellas (25%) presentaron respuesta parcial al tratamiento (cifras de plaquetas entre $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $100 \times 10^3/\mu\text{L}$) pero con aumento de las cifras de plaquetas después de 2 semanas de tratamiento en 5 casos (18%).

De las 28 paciente, se encontró una respuesta adecuada final en 19 casos (68%) .De los anteriores, 5 recibieron esteroides a dosis altas, una de ellas asociada a ciclofosfamida endovenosa y bolos de metilprednisolona (MPD); una pacientes recibió 2 bolos de metilprednisolona y el último caso se manejó únicamente con prednisona a dosis intermedias con adecuada respuesta.

Catorce pacientes presentaron un segundo evento de trombocitopenia que se manejó en forma intrahospitalaria en 10 de los casos. Seis de las pacientes incluidas en este grupo (14%) fueron pacientes que habían respondido al manejo establecido en el primer evento de trombocitopenia cursando con una primera recidiva. Dos de las pacientes habían sido tratadas previamente con esteroides a dosis altas y bolos de metilprednisolona y una de ellas con danazol además del esteroide a dosis altas. Del grupo de 14 pacientes, 11 (78%) recibieron esteroides a dosis altas, en cuatro (28.5%) de ellas se administraron además pulsos de metilprednisolona. Se adicionó al esquema danazol en 3 casos (21%) y dos pacientes (14%) fueron llevadas a esplenectomía por falta de respuesta al tratamiento médico, de estas, una correspondía a falla al tratamiento y la otra correspondió a una de las enfermas con recidiva de la trombocitopenia. Se encontró una respuesta favorable al tratamiento en 11 pacientes (78%) con falla al mismo en las 3 pacientes restantes. Una de ellas cursó con un segundo evento de trombocitopenia y en esta ocasión fallaba al tratamiento a base de esteroide a dosis altas y danazol.

El manejo del tercer evento en las 3 pacientes citadas fue intrahospitalario en un solo caso. De este grupo de pacientes uno correspondió a una tercera recidiva a pesar de haber respondido en el segundo evento a esteroide a dosis altas, danazol y bolos de MTP.

Dos pacientes, incluida la paciente referida previamente no respondieron al tratamiento establecido. En el 4º evento una paciente respondió favorablemente a la administración de danazol y esteroide a dosis altas, la segunda falló a bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida endovenosa y danazol, siendo sometida a esplenectomía en su quinto evento de trombocitopenia ,con lo que las cifras de plaquetas ascendieron a $207 \times 10^3/\mu\text{L}$ a las dos semanas del procedimiento.

La paciente referida presentó 5 eventos de trombocitopenia, un promedio de $11.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas a lo largo de su evolución.

Con objeto de determinar las características de las pacientes y su respuesta al manejo, se dividió a las pacientes en 4 grupos de acuerdo al tratamiento que recibían: grupo 1 (pacientes que recibieron esteroides a dosis altas), grupo 2(pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona), grupo 3 (pacientes que recibieron pulsos de CFM) y grupo 4 (pacientes tratados con pulsos de metilprednisolona y CFM).

La tabla 6 muestra las características de las pacientes al ingreso al Instituto. En el grupo 1 la mediana de edad fue de 20 años, la cDNA se encontró elevada (46.4%), niveles de C3 bajos (29ng/dl), Hb de 10.8gr/dl, linfopenia de $1.35 \times 10^3/\mu\text{L}$, cuenta de plaquetas de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ y VSG de 23mm/hr.El grupo 2 mostró una mediana de 31 años de edad, cDNA de 46.7%, C3 bajo con títulos de 23.2ng/dl, hemoglobina de 11g/dl, linfopenia de $1.45 \times 10^3/\mu\text{L}$, cuenta de plaquetas de $137 \times 10^3/\mu\text{L}$ y VSG de 34mm/hr. En el grupo 3 la mediana de edad fue de 23 años, cDNA de 51%, hemoglobina de 11.3g/dl, linfopenia de $1.13 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas de $5 \times 10^3/\mu\text{L}$, cuenta de plaquetas $8.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ depuración de creatinina de 30ml/min.

En el grupo 4 se encontró una enferma de 13 años de edad, que mostró una cDNA de 89%, cuenta de plaquetas de $19.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, VSG elevada (45mm/hr) y depuración de creatinina de 15ml/min..

En la tabla 7 se ilustran las características de laboratorio al momento del evento de trombocitopenia por grupos de tratamiento.

En el grupo 1 se encontraron niveles bajos de C3 (28mg/dl) y C4 (15.7ng/dl), anemia con hemoglobina 10.3gr/dl, linfopenia de $1.14 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas de $16 \times 10^3/\mu\text{L}$, VSG de 27 y depuración de creatinina de 48ml/min.

En el grupo 2 la cDNA fué de 78.5%, hemoglobina de 11.6g/dl, linfopenia de $1.33 \times 10^3/\mu\text{L}$ y plaquetas de $7 \times 10^3/\mu\text{L}$. En el grupo 3 destaca cDNA de 40.5%, hemoglobina 11.4g/dl, linfopenia de $665 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas de $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, VSG de 34.5 y depuración de creatinina de 42.5ml/min. En el grupo 4 llaman la atención leucopenia de $3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos de $0.124 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas de $40 \times 10^3/\mu\text{L}$ y depuración de creatinina de 38ml/min. En comparación con las demás pacientes, esta enferma mostró mucho mayor actividad hematológica así como un mayor compromiso de la función renal.

En la tabla 8 se detallan las manifestaciones clínicas, citopenias y tratamiento de las pacientes al momento del diagnóstico por grupos de tratamiento. En el grupo 1 se encontró artritis y linfopenia en 11 pacientes (58%), anemia hemolítica y proteinuria en 9 casos (47%), alteraciones en el examen general de orina (EGO) en 8 casos (42%). De las 19 pacientes, 14 (78%) fueron hospitalizadas para su tratamiento, la mediana de la cifra de plaquetas para este grupo fue de 20×10^3 . En el grupo 2 (6 pacientes) se encontró artritis en 5 pacientes (83%), fotosensibilidad y linfopenia en la mitad de los casos.

La proteinuria y anomalías en el EGO en 33.3%. La mitad de las pacientes se manejó en forma intrahospitalaria. En el grupo 3 (2 pacientes) destaca la presencia de artritis, fotosensibilidad, serositis, proteinuria, linfopenia y anemia hemolítica en un caso que requirió de manejo intrahospitalario. La paciente del grupo 4 presentó al momento del ingreso eritema malar, úlceras orales, artritis y alteraciones en el EGO.

En la tabla 9 se muestran las manifestaciones clínicas, tratamiento instituido y respuesta al mismo de las pacientes al momento del evento de trombocitopenia. En el grupo 1 (19 pacientes) destacan la presencia de alteraciones en el EGO en 11 casos (58%), proteinuria y linfopenia, en 10 casos (52%). De este grupo, 17 (89%) recibieron esteroides orales a dosis altas, 1 de ellas recibió esteroides a dosis intermedias y otra esteroides a dosis bajas. Cuatro pacientes (21%) recibieron azatioprina y 2 recibieron danazol. Se encontró respuesta al tratamiento en 13 pacientes (68%), sin embargo, se encontró recaída en 10 casos (52%). En el grupo 2 (6 pacientes) se observaron linfopenia y alteraciones en el EGO en 4 pacientes (66%) así como leucopenia en 50%. El 83% de las pacientes recibió esteroides a dosis altas, pulsos de MTP en 3 casos y danazol en 2 casos (33%). Se encontró respuesta en el 67% de los casos, sin embargo se reporta recaída en 3 pacientes. En el grupo 3 (2 pacientes), ambas enfermas cursaron con linfopenia, proteinuria y alteraciones en el EGO. Se dio manejo con esteroides a dosis altas y pulsos de ciclofosfamida en ambos casos. Una paciente respondió al tratamiento y la segunda presentó recaída. La paciente del grupo 4 cursó con linfopenia, leucopenia, serositis, alteraciones en el ADO y proteinuria. Recibió además de esteroides a dosis altas, pulsos de MTP y CFM con buena respuesta.

De las 28 pacientes, una del grupo 1, 2 del grupo 2 y uno del grupo 3 fueron sometidas a esplenectomía encontrándose cifras de plaquetas superiores de $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ en un caso y mayores de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ en 3 casos a las dos semanas de la cirugía.

Al comparar al grupo de pacientes que recibieron esteroides orales y aquellos que recibieron pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida destacaron los siguientes datos:

1) En relación a alteraciones hematológicas no se encontraron diferencias significativas en relación a las cifras de hemoglobina (Hb) o en la cuenta plaquetaria al ingreso o al momento del evento de trombocitopenia grave. Tanto al ingreso, como al durante el evento, se encontraron leucopenia y linfopenia ($p=0.010$). La mediana en la cifra de linfocitos fue de $1.37410^3/\text{mm}^3$.

El grupo de pacientes que recibió pulsos mostró con mayor frecuencia alteraciones en el sedimento urinario (40%, $p= 0.002$). En relación a los niveles de anticuerpos anticardiolipina, se reportaron positivos en un caso del grupo 1 al ingreso. Posteriormente, se reportaron dos nuevos casos con títulos altos de IgG en el grupo 1 y tres en el grupo 2 respectivamente.

La tabla 10 muestra el número de eventos de trombocitopenia reportados por grupo de tratamiento. En el grupo 1, 17 pacientes (89%) presentaron 1 evento, una paciente presentó 2 y otra presentó 4 eventos. Para el grupo 2, 3 (50%) pacientes cursaron con un evento, 2 pacientes cursaron con 2 eventos y una con 3 eventos. Del grupo 3 ambas pacientes presentaron 2 eventos y por último la paciente del grupo 4 cursó con 5 eventos de trombocitopenia.

Los efectos secundarios relacionados al tratamiento establecido fueron: síndrome de Cushing iatrógeno en 13 pacientes (46.4%), complicaciones infecciosas en 6 pacientes (21%), hipertensión arterial sistémica (10.7%) y alteraciones hematológicas en un caso (3.5%)(tabla 12).

DISCUSION

El manejo de la trombocitopenia en enfermos con LEG es controversial. Queda poca duda en relación al hecho de que los enfermos que presentan cuentas plaquetarias menores a $50,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ con o sin manifestaciones hemorrágicas deben ser tratados en obvio de las potenciales complicaciones . La respuesta inicial a esteroides en la mayoría de los pacientes suele ser excelente, sin embargo, existe un grupo de enfermos en quienes se requiere de un manejo más agresivo para incrementar la cuenta plaquetaria. En relación a lo anterior, se plantean alternativas terapéuticas con diferentes medicamentos, recurriéndose en ocasiones a la plasmaféresis y a la esplenectomía. Uno de los problemas que se hace evidente es reconocer si existe un esquema terapéutico ideal para este tipo de enfermos, en los que los medicamentos administrados por vía oral han fallado y las condiciones del paciente obligan a una resolución pronta y eficaz del problema de base.

En el presente estudio se observa que los pacientes con trombocitopenia grave tienen un curso más complicado de la enfermedad, evidenciado por una mayor actividad de la enfermedad con compromiso renal, hematológico y con un cuadro clínico más florido.

Los efectos secundarios relacionados al tratamiento establecido fueron: síndrome de Cushing iatrógeno en 13 pacientes (46.4%), complicaciones infecciosas en 6 pacientes (21%), hipertensión arterial sistémica (10.7%) y alteraciones hematológicas en un caso (3.5%)(tabla 12).

DISCUSION

El manejo de la trombocitopenia en enfermos con LEG es controversial. Queda poca duda en relación al hecho de que los enfermos que presentan cuentas plaquetarias menores a $50,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ con o sin manifestaciones hemorrágicas deben ser tratados en obvio de las potenciales complicaciones . La respuesta inicial a esteroides en la mayoría de los pacientes suele ser excelente, sin embargo, existe un grupo de enfermos en quienes se requiere de un manejo más agresivo para incrementar la cuenta plaquetaria. En relación a lo anterior, se plantean alternativas terapéuticas con diferentes medicamentos, recurriéndose en ocasiones a la plasmaféresis y a la esplenectomía. Uno de los problemas que se hace evidente es reconocer si existe un esquema terapéutico ideal para este tipo de enfermos, en los que los medicamentos administrados por vía oral han fallado y las condiciones del paciente obligan a una resolución pronta y eficaz del problema de base.

En el presente estudio se observa que los pacientes con trombocitopenia grave tienen un curso más complicado de la enfermedad, evidenciado por una mayor actividad de la enfermedad con compromiso renal, hematológico y con un cuadro clínico más florido.

De las 28 pacientes incluidas en el estudio, 15 recibieron tratamiento inicial a base de esteroides orales, 28% a dosis intermedias, 14% a dosis altas y solamente 10% a dosis bajas, a lo que se suman cloroquina y azatioprina en algunos casos. Lo anterior podría explicarse quizás por las características de este grupo al momento del ingreso, ya que si bien existen similitudes con el resto de las pacientes, destaca una mediana en la cifra de plaquetas de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ en el primer evento, dato que podría justificar el porqué de un tratamiento oral al inicio.

Una tercera parte de las pacientes no respondió al tratamiento con esteroides orales y requirió un tratamiento más agresivo.

Los pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona y/o ciclofosfamida desde el inicio mostraron a su ingreso mayor frecuencia complicaciones hematológicas asociadas como linfopenia y leucopenia, también se observaron alteraciones en la función renal que llegaron a ser graves en algunos casos, detectándose en las pacientes disminución marcada en las cifras de depuración de creatinina en orina de 24hrs, alteraciones en el sedimento urinario y desde luego cuentas de plaquetas más bajas, aunque esto no se asoció con una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos. La falta de respuesta a dosis altas de esteroides orales motivó también el uso de pulsos, destacando el hecho de que pacientes con esteroides a dosis altas y danazol (80%) recibieron con mayor frecuencia pulsos de metilprednisolona y/o ciclofosfamida.

La respuesta inicial para el grupo de pacientes tratados con esteroides orales fue buena, sin embargo 6 (31.5%) pacientes de ese grupo presentaron una primera recaída requiriendo por tanto de la administración de fármacos por vía endovenosa.

Por sus características clínicas y laboratoriales se trataba de enfermas con un curso de la enfermedad menos complicado, de hecho el 89% de estas cursó con un solo evento de trombocitopenia. Las pacientes incluidas en los grupos de tratamiento con metilprednisolona y/o ciclofosfamida endovenosa mostraron datos de una mayor actividad renal así como otras citopenias, siendo además los grupos con mayor número de recaídas.

En relación a los niveles de anticuerpos antifosfolípidos se observó un incremento en los niveles de anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG al momento del evento de trombocitopenia grave ($p= 0.06$) sin reportarse otras manifestaciones clínicas asociadas.

El tratamiento quirúrgico tiene sin lugar a dudas una indicación en el contexto de la trombocitopenia grave en pacientes con LEG aunque sea este controversial como se hace evidente en la literatura. En virtud de sus resultados sin embargo, se antoja considerarla como una alternativa terapéutica más temprana tras la falta de respuesta al tratamiento médico. Muchas veces, las complicaciones asociadas al tratamiento establecido, y las peores condiciones de los enfermos a lo largo de la enfermedad aumentan la morbimortalidad en estos casos e incluso excluyen al enfermo de esta modalidad de tratamiento. Si bien el número de pacientes sometidos a esplenectomía en este grupo de enfermos es pequeño, la respuesta al tratamiento fue excelente en todos los casos, observándose incremento en la cuenta plaquetaria a las dos semanas. Cabe aclarar que en el presente estudio no se pretende hacer un seguimiento a largo plazo de las pacientes que fueron sometidas a esplenectomía y como se mencionó se reporta únicamente la cuenta de plaquetas a las dos semanas del procedimiento.

CONCLUSIONES:

El tamaño de la muestra presentado en este estudio es pequeño, pero hace evidente la importancia del tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes con LEG. Es importante reconocer que la trombocitopenia grave no es un fenómeno aislado, y que ocurre en un grupo de pacientes con un curso más agresivo de la enfermedad acompañado de otras citopenias y de daño renal importante lo que también el tipo de tratamiento a establecer en primera instancia. Con objeto de determinar en tratamiento más adecuado de acuerdo a pacientes con trombocitopenia asociada a otras complicaciones propias del LEG conviene establecer estudios prospectivos y comparativos para establecer la eficacia del tratamiento oral o endovenoso en primera instancia, siempre y cuando las condiciones del enfermo lo permitan. También debe establecerse el racional del beneficio de tratamientos adyuvantes en este tipo de enfermos con de danazol, azatioprina, inmunoglobulinas, etc, considerando además los efectos secundarios asociados a cada uno de estos.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

El tamaño de la muestra presentado en este estudio es pequeño pero hace evidente la importancia del manejo de la trombocitopenia en pacientes con LEG. Con objeto de determinar el cual es el tratamiento más adecuado en este grupo de enfermos es importante diseñar un ensayo clínico controlado. El objetivo de un ensayo con estas características es reconocer que tipo de régimen terapéutico intra o extrahospitalario resulta en un aumento de las cifras de plaquetas significativo y en el menor lapso de tiempo posible en pacientes con LEG y trombocitopenia. Como objetivos secundarios se debe evaluar la aparición de recaídas así como los efectos secundarios relacionados.

La población de estudio debe consistir en enfermos con diagnóstico de LEG y trombocitopenia grave (cuenta plaquetaria menor de 50×10^3) resistente al uso de esteroides orales a dosis altas (reconociendo el alto índice de recaídas observado en el presente trabajo) o aquellos enfermos con o sin tratamiento en quienes se encuentren datos de sangrado o con una cuenta plaquetarias menores de 10×10^3 . Idealmente estos pacientes deben de ser aleatorizados para recibir diferentes modalidades de tratamiento tales como: 1) pulsos de metilprednisolona, 2) pulsos de ciclofosfamida y 3) pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida. Lo anterior podría determinar la velocidad de respuesta al tratamiento establecido, reconocer el índice de recaídas, quizás reconocer con mayor precisión el momento del tratamiento quirúrgico.

REFERENCIAS:

1. Von Feldt, JM, Systemic Lupus Erythematosus, Recognizing its various presentations. Postgraduate Med 1995; 97(4):79-94.
2. Waters AH, Autoimmune Thrombocytopenia: Clinical Aspects . Sem Hematol 1992;29(1):18-25.
3. Cordero Martínez E. et al, Púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica en niños con lupus eritematoso generalizado. Bol Med Hosp Infant Mex 1991; 48: 463467.
4. Miescher PA et al, Autoimmune Hemolytic Anemia and/or Thrombocytopenia Associated With Lupus Parameters. Semin Hematol 1992; 29(1): 13-17.
5. Kraus A., Fernández-Domínguez L., Anormalidades hematológicas en el Lupus Eritematoso Generalizado: Carta al editor. La Rev Invest Clin 1989; 41:93-94.
- 6.- Caramaschi P., Riccetti MM et al, Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of three cases an review of literature. Lupus 1998; 7:37-41.
- 7.- Keeling DM, Isenberg DA, Haemathological manifestations of systemic lupus erythematosus. Blood 1993: 201-207.
- 8.- Reveille JD, Bartolucci A, Prognosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1990;30.
9. Hall S et al, Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of Systemic Lupus Erythematosus. Ann Intern Med 1985; 102:325-28.
10. Cervera RA et al, Clinicopathologic Correlation of the Antiphospholipid Syndrome. Sem Arthritis and Rheum 1995; 24(4): 262-72.

11. Martínez-Cordero E et al, Lupus Eritematoso Generalizado en niños con daño renal y hematológico. Relación con anticuerpos anti-DNAn. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46(1): 11-20.
12. Karpatkin S., Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. Sem Hematol 1985; 22(4): 260-88.
13. Gernsheimer T et al, Mechanisms of Response to treatment in Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 1989; 320(15): 974-79.
14. Romero García F et al, Anormalidades hematológicas en el Lupus Eritematoso Generalizado. La Rev Invest Clin 1988; 40: 119-24.
15. Harris EN et al, Anticardiolipin Antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. British Journal of Haematology 1985; 59: 231-34.
16. Jaeger U et al, Autoimmune-Thrombocytopenia and SLE in a patient with 5q-anomaly deletion of the c-fms oncogene. Am Journal Hematol 1994; 45:79-80.
17. Sammaritano L et al, Antiphospholipid Antibody Syndrome: Immunologic and Clinical Aspects. Sem Arthritis Rheum 1990; 20(2): 81-91.
18. Deleze M, Alarcón-Segovia D et al, Hemocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. Relationship to Antiphospholipid Antibodies. Journal Rheum 1989; 16(7): 926-30.
19. Tan EM et al, The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus, Arthritis & Rheum 1982; 25(11): 1271-77.
20. Frank M et al, Defective Reticuloendothelial System Fc-Receptor Function in Systemic Lupus Erythematosus. New Eng J Med 1979; 300(10): 518-23.
21. Boumpas DT. et al, Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts. Part 1. Ann Intern Med 1995; 122:940-950.

22. Boumpas DT et al., Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts. Part 2. *Ann Intern Med* 1995; 123: 42-53.
23. Anderson M., Fluorescent Antrinuclear Antibodies and Anti-SSA/Ro in patients with Immune Thrombocytopenia Subsequently Developing Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1985; 103(4):548-551.
24. Alarcón-Segovia D et al, Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. A Prospective Analysis of 500 Consecutive Patients. *Medicine* 1989; 68(6): 353-63.
25. Bellucci S. et al, Low dose v Conventional Doses of Corticoids in Immune Thrombocytopenic Purpura: Results of a Randomized Clinical Trial in 160 Children, 223 Adults. *Blood* 1988; 71(4): 1165-68.
26. Berchtold P, McMillan R., Therapy of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Blood* 1989; 74(7): 2309-2315.
27. Maier W et al, Intravenous Immunoglobulin Therapy in Systemic Lupus Erythematosus-associated Thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1233-1239.
28. Asherson RA, Cervera R, "Primary", "Secondary" and other variants of the Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 1994; 3:293-298.
29. Alarcón-Segovia D, Antiphospholipid Syndrome Within Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 1994; 3:289-91.
30. Agnello V et al. Preliminary observations on Danazol therapy of systemic lupus erythematosus: effects on DNA antibodies, thrombocytopenia and complement. *J Rheumatol* 1983;10:682-7.

31. West SG, Johnson SC, Danazol for the treatment of Refractory Autoimmune Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1988; 108: 703-6.
32. Boumpas D, et al, Intermittent cyclophosphamide for the treatment of Autoimmune Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1990; 112(9): 674-77.
- 33.- Mestanza M., Ariza R., Cardiel M, Alcocer J, Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of Sytemic Lupus Erythematosus. *J of Reumatol* 1997 Mayo;24(5):867-870.
34. Nossent JC, Prevalnce and significance of haematologcial abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991; 80(291):605-12.
35. Spronk PE et al. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4:86-94.
36. Inanç M. et al. β 2-Glycoprotein I and Anti- β 2-Glycoprotein I Antibodies: Wher are we now?. *British Journal of Rheumatology* 1997;36(12):1243-57.
37. Ambríz FR et al. Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura using opsonized erythrocytes with anti-D: Ten years of experience. *Thrombosis & Haemostasis* 1993; 69:915.
- 38.- Stasi R. et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blodd* 1994;84(12): 4203-08.
- 39.- Fessler,B.J., Boumpas,D.T.. Severe major organ involvement in Systemic Lupus Erithematosus. *Diagnosis and Management. Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21(1):81-98.
- 40.- Sanchez Román J y col.. Esplenectomía en la trombocitopenia lúpica corticorresistente. *Rev Esp Reum* 1995; 22: 68-69.

- 41.- Bussel JB. Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. *Hem Onc Clin North Am* 1990; 4(1): 179-191.
- 42.- Quintana GS y col.: Conceptos actuales en púrpuras trombocitopénicas. En Martínez Murillo: *Manual de Hemostasia y Trombosis*. Ed. Prado, México D.F., 1997.pp: 143-157.
- 43.- Ruíz Argüelles G.: Anticoagulantes lúpicos y anticuerpos antifosfolípido. En Martínez Murillo: *Manual de Hemostasia y Trombosis*. Ed. Prado, México D.F., 1997.pp: 351-362.
44. Reeves WH, Lahita RG: Clinical presentation of Systemic Lupus Erythematosus in the adult. p 369. En Lahita Robert G. : *Systemic Lupus Erythematosus*. Ed. 2. Churchill Livingstone, New York ,1992.
45. Laurence J: The cellular hematology if Systemic Lupus Erythematosus. p 771. En Lahita Robert G.: *Systemic Lupus Erythematosus*. Ed. 2. Churchill Livingstone, New York ,1992.
46. Loeb Stanley. Methylprednisolone. In:Springhouse. *Drugs Handbook*.5th Edition. Pennsylvania: Springhouse Company 1993:692-94.
47. Quismorio F.P.: Hemic and lymphatic abnormalities in SLE. p 418. En Wallace DJ.; *Dubois Lupus Erythematosus* . Ed.4. Lae & Febriger, Philadelphia, 1993.
- 48.- Lurie DP, Bashar K, Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus. *J Rheumtol* 1995; 9(2).
- 49.- Sterling G, Steven C, Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systmic lupus erythematosus. *Ann Intern med* 1988; 108:703-706.
- 50.- Roman-Ivorra J, Pascual Gómez e, Trombocitopenia autoinmune en lupus eritematoso sistémico y ciclosporina A. *Rev Esp Reum* 1992; 19:446-447.

- 51.- McMullin M, Johnston G, Long term management of patients after splenectomy. *Br Med J* 1993; 307.
- 52.- Rivero S, Alger M, Alarcón-Segovia D, Splenectomy for hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36(5).
- 53.- Raguin G, Godeau P, La splenectomie peut guérir la thrombopénie du lupus. *Presse Med* 1989; 18(35).
- 54.- Coon W, Splenectomy in the treatment of hemolytic anemia. *Arch Surg* 1985; 120.
- 55.- Gruenberg JC, Vanslyck EJ, Splenectomy in systemic lupus erythematosus. *Am Surg* July 1986.
- 56.- Homan W, Dinnen P, The role of splenectomy in the treatment of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* (Jan) 1978.
57. Dorantes Cañedo L., Investigación Clínica. Ed. Interamericana, México D.F., 1993.
58. Rosenblueth A., El método científico. La Prensa Médica Mexicana, 12a. reimpresión, México, DF, 1986.

Tabla 1. Características Clínicas y de Laboratorio de los Pacientes

	<u>Mediana</u>	<u>Límite superior- inferior</u>
Edad (años)	22.5	
Hemoglobina(gr/dl)	11.75	13-59
Leucocitos($10^3/mm^3$)	6.4	5.3-21
Linfocitos($10^3/mm^3$)	1.4	3.2-17.4
Plaquetas($10^3/mm^3$)	39.5	0.3-2.7
VSG (mm/hr)	24.5	1.0-458.0
Dep.		8-56
Creatinina(ml/min)	57.5	
Captación de DNA(%)	46.4	15-111
C3 (ng/dl)	29.3	0-89.7
C4 (ng/dl)	18.3	10.3-97
IgM (ng/dl)	2.7	2.2-60.1
IgG (ng/dl)	0.7	0.6-10 0.1-3.0

Tabla 2 . Manifestaciones Clínicas al Diagnóstico de LEG

<u>MANIFESTACIONES</u>	<u>NUMERO</u>	<u>%</u>
Artritis	18	64.3
Linfopenia	15	53.5
Proteinuria	12	42.8
Alteraciones en el EGO	12	42.8
Fotosensibilidad	11	39.2
Eritema malar	10	35.7
Ulceras orales	10	35.7
Anemia Hemolítica	10	17.8
Leucopenia	5	17.8
Serositis	5	17.8
Crisis convulsivas	31	10.7
SAFS	1	3.5
Psicosis	1	3.5
Lupus Discoide	1	3.5

**ESTA TEXA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 3 . Tratamiento Previo al evento de Trombocitopenia

MEDICAMENTO	<u>Número</u>	<u>%</u>
Esteroides a Dosis Intermedias	8	28.5
Esteroides a Dosis Altas	4	14.3
Azatioprina	4	14.3
AINES	3	10.7
Azatioprina	3	10.7
Esteroides a Dosis Bajas		

Dosis de esteroides: Altas >31mg/día, Intermedia: 16-30mg/día, Bajas: 1-15mg/día

Tabla 4 . Manifestaciones Clínicas de la Trombocitopenia

Manifestación	<u>No. Pacientes</u>	<u>%</u>
Hematuria	7	25
Epistaxis	6	21.4
Sangrado Transvaginal	6	21.4
HTDA	5	17.8
HTDB	2	7.1
Hemorragia en SNC	0	0

HTDA: Hemorragia de tubo digestivo alto, HTDB: Hemorragia de tubo digestivo bajo.

Tabla 5. Tratamiento del evento de Trombocitopenia

MEDICAMENTO	Número	%
Esteroides a Dosis Altas	23	82.1
Azatioprina	5	17.8
AINES	5	17.8
Cloroquina	4	14.3
Metilprednisolona	4	14.3
Ciclofosfamida IV	3	11.1
Danazol	3	10.7
Esteroides a Dosis Intermedias	2	7.1
Esteroides a Dosis Bajas	1	3.5
Esplenectomía	1	3.5
Inmuglobulinas	1	3.5

Tabla 6. Características de los pacientes al ingreso por grupo de tratamiento

	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=6)	Grupo 3 (n=2)	Grupo 4 (n=1)
	Mediana (Límites)	Mediana (Límites)	Mediana (Límites)	Mediana (Límites)
Edad	20 (15-59)	31 (19-35)	23 (18-28)	13
cDNA	46.4 (0-80)	46.7 (6.4-89.7)	51	89
C3	29 (0-97)	23.2 (17.8-28.7)	68.2	63
C4	16.3 (6-33)	31.1 (2.2-60.1)	21.9	27
IgG	0.7 (0-3)	0	0	0.2
IgM	2 (0.6-10)	0	0	0.9
Hb	10.8 (5.3-15.6)	11 (6.6-13.5)	11.3 (9.3-13.4)	13.1
Leucocitos	6750(3200-17,400)	4910 (3400-12900)	9650 (4500-14800)	4510
Lifocitos	1350 (300-2730)	1457.5 (870-1728)	1137 (444-1830)	1984
Plaquetas	20,000 (2,000-458,000)	137,500 (40,000-400,000)	8,500 (1000-1,600)	297,000
VSG	23 (8-51)	34 (22-56)	14	45
Dep. de Creatinina	72 (39-111)	61 (33-89)	30	15

Grupo 1= Esteroides orales, Grupo 2=Pulsos de Metilprednisolona, Grupo 3=Pulsos de CFM, Grupo 4= Pulsos de Metilprednisolona y CFM.

Tabla 7. Características clínicas y de laboratorio al momento del evento de trombocitopenia

	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=6)	Grupo 3 (n=2)	Grupo 4 (n=1)
	Mediana (Límites)	Mediana (Límites)	Mediana (Límites)	Mediana (Límites)
cDNA	17 (0-75)	78.5	40.5 (30-51)	-
C3	28 (10.3-97)	-	52.8 (37.6-68)	50
C4	15.7 (1.2-33)	-	13.85 (5.8-21.9)	9.9
IgG	1 (0.1-3)	1-65 (1.6-1.7)	0.2	-
IgM	1.5 (0.4-10)	6.6 (1.9-11.4)	0.9	-
Hb	10.6 (5.3-18)	9.7 (5.8-12.4)	11.4 (9.3-13.5)	13.1
Leucocitos	7300(3100-17,400)	4250 (2300-16500)	11850 (8900-14800)	3900
Lifocitos	1141 (153-2730)	1411 (575-2360)	665 (440-890)	124
Plaquetas	18,000 (2,000-54000)	13,150 (6,000-56,000)	4,500 (1000-8,000)	40,000
VSG	22 (10-60)	56 (0-57)	34.5 (14-55)	-
Dep. de Creatinina	48 (32-113)	62	42.5 (30-55)	38

Grupo 1= Esteroides orales, Grupo 2=Pulsos de Metilprednisolona, Grupo 3=Pulsos de CFM, Grupo 4= Pulsos de Metilprednisolona y CFM.

Tabla 8. Manifestaciones clínicas y tratamiento al momento del Ingreso

Ingreso	Grupo 1 (n=19)		Grupo 2 (n=6)		Grupo 3 (n=2)		Grupo 4 (n=1)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
RM	6	3	3	50	-	-	1	100
Artritis	11	58	3	50	1	50	1	100
Proteinuria	9	47	2	33	1	50	-	-
Alt. EGO	8	42	2	33	1	50	-	-
Linfopenia	11	58	3	50	1	50	-	-
Anem Hem.	9	47	0	0	1	50	-	-
Est. Altos	2	1	3	50	1	50	1	100
Est. Interm.	5	2.6	1	16	0	0	0	0
Est. Bajos	3	1.5	1	16	0	0	0	0
Hospitaliza.	14	78	3	50	1	50	1	100

Grupo 1= Esteroides orales, Grupo 2=Pulsos de Metilprednisolona, Grupo 3=Pulsos de CFM, Grupo 4= Pulsos de Metilprednisolona y CFM.

Tabla 9. Manifestaciones clínicas y tratamiento al evento de trombocitopenia

Evento	Grupo 1 (n=19)		Grupo 2 (n=6)		Grupo 3 (n=2)		Grupo 4 (n=1)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Artritis	3	15.7	1	16.6	0	0	0	0
Proteinuria	10	52.6	2	33.3	2	100	0	0
Alt. EGO	11	58	4	66	2	100	1	100
Linfopenia	10	52.6	4	66	0	0	1	100
Anem Hem.	5	26	1	16.6	1	50	-	-
Est. Altos	17	90	5	83	2	100	1	100
Est. Interm.	1	5	0	0	0	0	0	0
Est. Bajos	0	0	0	0	0	0	0	0
CFM IV	0	0	0	0	2	100	1	100
MTP	0	0	3	50	0	0	1	100
Respuesta	13	68	4	66	1	50	1	100
Recaída	10	52	3	50	1	50	0	0

Grupo 1= Esteroides orales, Grupo 2=Pulsos de Metilprednisolona, Grupo 3=Pulsos de CFM, Grupo 4= Pulsos de Metilprednisolona y CFM.

Tabla 10. Número de pulsos por grupo de tratamiento

No. Pulsos	Pulsos 0	Pulsos 1	Pulsos 2	Pulsos 3
1	0	1	0	0
2	0	2	0	0
3	0	1	0	1
5	-	1	0	0
22	1	1	0	0

Grupo 1= Esteroides orales, Grupo 2=Pulsos de Metilprednisolona, Grupo 3=Pulsos de CFM, Grupo 4= Pulsos de Metilprednisolona y CFM.

Tabla 11. Número de eventos de trombocitopenia por grupo de tratamiento

<u>No. Eventos</u>	<u>Grupo 1</u>	<u>Grupo 2</u>	<u>Grupo 3</u>	<u>Grupo 4</u>
1	17	3	2	-
2	1	2	-	-
3	-	1	-	-
4	1	-	-	-
>5	-	-	-	1

Grupo 1= Esteroides orales, Grupo 2=Pulsos de Metilprednisolona, Grupo 3=Pulsos de CFM, Grupo 4= Pulsos de Metilprednisolona y CFM.

Tabla 12. Efectos secundarios asociados al tratamiento.

	<u>No. Pacientes</u>	<u>%</u>
Sx de Cushing Iatrógeno	13	46.4
Complicaciones infecciosas	6	21.4
Hipertensión Arterial Sist.	3	10.7
Alteraciones hematológicas	1	3.5