



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

# **TESIS**

MORTALIDAD A LARGO PLAZO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS  
VS. NO HEMATOLOGICAS

PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALISTA EN:

## **REUMATOLOGIA**

PRESENTA:

Dra. Claudia Lucia Monsebaiz Mora.

ASESOR:

Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernandez.  
Dr. Miguel Angel Saavedra Salinas.  
Dr. Ulises Angeles Garay.



MEXICO DF

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

Jefe de Educación en Salud

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas**

Profesor Titular del Curso

Jefe del Servicio de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dra. Claudia Lucia Monsebaiz Mora**

Residente de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

**No. De Registro: R-2013-3501-53**

## INDICE

Resumen .....	3
Antecedentes Científicos.....	5
Material y Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discusión.....	14
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17
Anexos.....	22

## RESUMEN

### MORTALIDAD A LARGO PLAZO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS VS. NO HEMATOLOGICAS

**Objetivo.** Comparar la mortalidad entre los pacientes con manifestaciones hematológicas con el grupo control sin manifestaciones hematológicas.

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), con manifestaciones hematológicas para el grupo de casos, y sin manifestaciones hematológicas con actividad a otro nivel para los controles que ingresaron al servicio de Reumatología en el periodo de Julio del 2007 a Junio del 2012. Se realizó el análisis de las variables potencialmente predictoras de mortalidad.

**Resultados.** Se incluyeron 194 casos, 78(40.2%) con manifestaciones hematológicas y 116(59.7%) grupo control. El mayor porcentaje de mujeres 168; para una proporción de 6:1. El tiempo de evolución de LES 64.5 meses en promedio. El 56.9% (45) presento trombocitopenia, 21.5% (17) neutropenia, 20.2% (16) anemia hemolítica. En 5 casos se presentó la asociación de trombocitopenia con neutropenia, 4 casos de Síndrome de Fisher Evans (trombocitopenia, anemia hemolítica). La actividad hematológica grave se presentó en 42 (53.8%) casos. Trombocitopenia 25 (59.5%); neutropenia 5(11.9%); anemia hemolítica 12 (28.5%). Se documentaron 40 defunciones, el 67.5% relacionadas a LES y 32.5% por otras causas. El 57.5% (23) en el grupo con manifestaciones hematológicas y el 42.5% (4) al grupo control ( $p= 0.012$ ).

**Conclusiones.** Las manifestaciones hematológicas se correlacionan con una enfermedad más grave y tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico

**Palabras Clase.** Manifestaciones hematológicas. Mortalidad.

## **ABSTRACT**

### **LONG-TERM MORTALITY IN HOSPITAL PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND HEMATOLOGIC MANIFESTATIONS VS. NO HEMATOLOGIC**

**Objective.** Compare mortality among patients with hematologic with the control group without hematological manifestations.

**Patients and Methods.** We conducted a retrospective cohort study in patients with SLE according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) with hematologic for case group without hematologic activity to another level for controls that were admitted to the Rheumatology in the period July 2007 to June 2012. We performed an analysis of the variables potentially predictive of mortality.

**Results.** We included 194 cases, 78 (40.2%) with hematologic and 116 (59.7%) control group. The highest percentage of women 168, for a ratio of 6:1. The LES duration of 64.5 months on average. 56.9% (45) presented thrombocytopenia, 21.5% (17) neutropenia, 20.2% (16) hemolytic anemia. In 5 cases showed the association of thrombocytopenia with neutropenia, 4 cases of Evans Fisher syndrome (thrombocytopenia, hemolytic anemia). Severe haematological activity occurred in 42 (53.8%) cases. Thrombocytopenia 25 (59.5%) Neutropenia 5 (11.9%) 12 hemolytic anemia (28.5%). We documented 40 deaths, 67.5% related to SLE and 32.5% from other causes. The 57.5% (23) in the group with hematologic and 42.5% (4) the control group ( $p = 0.012$ ).

**Conclusions.** Hematologic manifestations correlate with more severe disease and have a negative impact on the survival of patients with systemic lupus erythematosus.

**Keywords.** Hematologic manifestations. Mortality.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica caracterizada por la producción de múltiples autoanticuerpos 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>.

Brevemente describiremos los más importantes: La **anemia** tiene una frecuencia alta en pacientes con LES. Afectando a la mayoría de los pacientes en algún punto en el curso de la enfermedad. Múltiples mecanismos contribuyen a su desarrollo, las principales etiologías son: anemia de enfermedad crónica, pérdida sanguínea, deficiencia nutricionales (hierro, folatos, B12), mediado por inmunidad (hemólisis, aplasia de células rojas, anemia aplásica, anemia perniciosa), mielofibrosis, uremia, inducida por tratamiento, hemólisis microangiopática, hiperesplenismo, infección, y mielodisplasia<sup>4</sup>.

La **leucopenia** es una característica típica de LES, puede ocurrir como resultado de linfopenia, neutropenia o una combinación de ambas. La leucocitosis *per se* es infrecuente, y más a menudo esta en relación a presencia de infección o uso de esteroides. La prevalencia de linfopenia en LES tiene un rango de 20-81% y el grado correlaciona con la actividad de la enfermedad<sup>6,7</sup>. Hay numerosos reportes de anticuerpos linfotóxicos con una frecuencia de 36-90%<sup>8,9</sup>, su significado en la etiopatogenia aún no está claro. Reducción en la expresión de proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59 se han implicado en la patogénesis

de la linfopenia en LES <sup>10,11</sup>. Específicamente en nuestro estudio incluiremos pacientes con **neutropenia** que fue descrita en LES hace casi 70 años y ocurre en aproximadamente en la mitad de los pacientes con lupus <sup>12,13</sup>. La granulocitopenia severa es infrecuente y la agranulocitosis es muy rara, indicando en estos casos toxicidad por drogas <sup>14</sup>. Cuando es secundaria ha actividad no se asocian a infección aun cuando la neutropenia sea menor de 1000 mm<sup>3</sup>. Los mecanismos de neutropenia severa son diversos e incluyen supresión medular y periférica, en contraste a la neutropenia leve que es causada por la unión de los anticuerpos a los neutrófilos con la consecuente fijación del complemento y destrucción periférica de las células <sup>15, 16</sup>. Se ha reportado que la neutropenia se asocia a anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti-Ro, este último se fija a la membrana del neutrófilo y potencialmente produce daño al activar la cascada del complemento. Otro de los mecanismos que podrían contribuir a la neutropenia en LES es el incremento de la agregación de neutrófilos así como la esplenomegalia <sup>16</sup>.

La **trombocitopenia** se presenta aproximadamente en el 8 a 32% de pacientes, siendo sólo grave (plaquetas <10 x 10<sup>9</sup>/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>17</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>18,19</sup>. Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) también pueden estar implicados, junto con los anticuerpos contra trombopoyetina (TPO) <sup>20,21</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. PTI puede preceder a LES en un 16% de los pacientes, apareciendo hasta 10 años antes de que LES se vuelva clínicamente evidente <sup>22</sup>. La trombocitopenia puede ocurrir en otros contextos en LES por ejemplo, como complicación del tratamiento inmunosupresor con azatioprina y raramente con hidroxicloroquina.



La **anemia hemolítica** se caracteriza por elevación del índice reticulocitario, incremento de la bilirrubina indirecta, niveles bajos de haptoglobina, prueba de Coombs directa positiva; puede aparecer como una característica inicial aislada al diagnóstico de LES, o durante el primer año de diagnóstico de la enfermedad, posteriormente es menos frecuente<sup>23</sup>. Se presenta en el 5-10% de los pacientes con LES, más frecuente en hombres que en mujeres (19.5% vs 10.9%)<sup>24</sup>; a menudo se asocia a trombocitopenia, nefritis lúpica, actividad neurológica, y también con mayor actividad de la enfermedad y peor pronóstico<sup>25</sup>. En cuanto a las características de laboratorio, aCL isotipo IgG y anticuerpos anti-DNA doble cadena se han asociado con AHA<sup>26</sup>. AHA resulta de la unión de anticuerpos (IgG o IgM) dirigidos contra eritrocitos; los receptores Fc gamma (FCGR) juegan un papel predominante en la eliminación de estos complejos inmunes por la fagocitosis del sistema reticuloendotelial, mientras que el ligando Fas/Fas (Fas/FasL) se asocia con la producción de anticuerpos. Por lo tanto, la hipótesis de que los polimorfismos de FCGR y Fas/FasL podrían estar asociados con la presencia de anemia hemolítica en pacientes con LES<sup>27, 28</sup>.

## **TRATAMIENTO.**

El manejo de las hemocitopenias en LES depende de la gravedad de las mismas. La leucopenia y trombocitopenia suelen ser leves en LES y no requieren un tratamiento específico. 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 >30 años. Con la trombocitopenia, el tratamiento se debe considerar si se presenta sangrado, o con una cifra de plaquetas <50 mil. No hay estudios controlados aleatorizados sobre el uso de esteroides en el tratamiento de hemocitopenias en pacientes con LES. En los casos de trombocitopenia severa se debe iniciar prednisona 1mg/kg/día. Los pulsos de metilprednisolona también pueden utilizarse, aunque probablemente no haya una ventaja sobre el uso de esteroides a dosis alta, mientras que si incrementa el riesgo de efectos adversos como necrosis avascular. La presencia de anticuerpos contra el receptor de TPO puede asociarse con una pobre respuesta al uso de esteroides. 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>29</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>30</sup>. El tratamiento con la combinación de prednisona y HCQ también es una alternativa adecuada para controlar la trombocitopenia en muchos pacientes. Si el tratamiento de la trombocitopenia con prednisona y ahorradores de esteroides no es suficiente, la esplenectomía debe ser considerada. La respuesta a la esplenectomía en pacientes con trombocitopenia asociada a LES en general es favorable<sup>31,32</sup>. Solo un estudio reportó un resultado desfavorable<sup>33</sup>. La gammaglobulina IV (IGIV) puede ser muy efectiva en algunos pacientes con trombocitopenia asociada a LES. La trombocitopenia y otras ciertas manifestaciones en LES, como la afección neuropsiquiátrica, parecen responder particularmente bien a la IGIV<sup>34</sup>. Su mecanismo de acción en LES es probablemente multimodal. Estos incluyen regulación a la baja de la producción de autoanticuerpos, la neutralización de autoanticuerpos patógenos por anticuerpos anti-idiopáticos, la inhibición del daño mediado por el complemento, la modulación de la producción de citoquinas, inducción de apoptosis de linfocitos y monocitos; y la modulación de la función tanto de los linfocitos B y T<sup>35</sup>. El danazol es otra opción de tratamiento específicamente para trombocitopenia asociada a LES. Es generalmente segura y bien tolerada y al igual que la IGIV puede ser utilizada durante el embarazo<sup>36</sup>. La dosis terapéutica de la IGIV en trombocitopenia severa en LES es de 2 g/kg, por lo general en cinco días consecutivos, dosis diaria de 400 mg/kg.

### **PRONOSTICO.**

El pronóstico de los pacientes con manifestaciones hematológicas graves es variable y la información actual es controvertida; en el estudio de Sultan et al, los

pacientes con manifestaciones hematológicas graves asociadas a LES tuvieron un desenlace alentador, ninguno de los pacientes del estudio fallecieron como resultado directo de complicaciones por la afección hematológica<sup>37</sup>. Nossent y Swaak tampoco encontraron ninguna influencia adversa sobre la supervivencia en los pacientes con anemia hemolítica y no hubo diferencia en la incidencia de manifestaciones renales o cerebrales. Pero observaron que la aparición tardía de trombocitopenia se asoció con disminución en la supervivencia atribuida a eventos trombo-embólicos, sin embargo el número de pacientes en esta corte fue pequeño (126 pacientes)<sup>38</sup>. Un estudio más reciente se analizó los predictores de mortalidad en pacientes con LES hospitalizados, reportando 26 defunciones, de estos solo 4 tenían actividad hematológica<sup>41</sup>.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se revisó de forma retrospectiva las altas de los pacientes con LES atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, de Julio del 2007 a Junio del 2012, seleccionándose aquellos que ingresaron por actividad. Se incluyeron los pacientes que cumplían 4 o más criterios de clasificación definidos por el ACR.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos. Los casos: pacientes con manifestaciones hematológicas: trombocitopenia ( $< 100$  mil), neutropenia ( $< 1,500$ ), anemia hemolítica (Criterios de hemolisis + Test de Coombs positiva + Hb  $< 10$ mg/dl). No se incluyeron a los pacientes en los que las manifestaciones hematológicas se atribuyeran a otra causa (fármacos, infecciones, etc), también se excluyeron los que tuvieran Síndrome de Sobreposición. El grupo control se definió como el paciente con actividad a cualquier nivel excepto hematológico y que cumplieran por lo menos con 6 meses de seguimiento.

### **Evaluación de los parámetros clínicos**

Se registró la edad, genero, duración de la enfermedad, presentación clínica, perfil de anticuerpos, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, Coombs directo, actividad de la enfermedad, recaída y la supervivencia. La actividad de LES se evaluó con SLEDAI. Se consideró una actividad moderada a grave con SLEDAI  $> 8$ .

### **DEFINICIÓN DE RESULTADOS**

Las medidas de desenlace fueron: defunción como objetivo principal y si esta se atribuyó o no LES. El objetivo secundario recaída que se definió como aumento en la actividad de la enfermedad que requiere un tratamiento más intenso.

La recaída hematológica se consideró: plaquetas  $< 100$  mil, neutropenia  $< 1$  mil, Hb  $< 10$  mg/dl. Recaída hematológica grave: plaquetas  $< 30$  mil, neutropenia  $< 500$ , Hb  $< 7.5$ mg/dl. Recaída no hematológica: la presencia de actividad a

cualquiera de los siguientes sistemas: crisis convulsivas (excluyendo causas metabólicas, infecciosas o medicamentosas), Psicosis (excluye uremia y causas medicamentosas), Síndrome cerebral orgánico (se excluyen causas metabólicas, infecciosas o medicamentosas), Trastorno visual (excluye uremia y causas medicamentosas), Afección par craneal, Cefalea en lupus, Accidente cerebro vascular (excluye aterosclerosis), Vasculitis, Artritis, Miositis, EGO con sedimento activo (cilindros, eritrocituria, proteinuria, piuria), nuevo exantema, alopecia, úlceras de las mucosas, Pleuresía, Pericarditis, fiebre >38C (excluyendo causa infecciosa).

## **ANALISIS DE DATOS**

Análisis estadístico se realizara utilizando SPSS. Métodos estadísticos estándar se utilizaran para proporcionar estadísticas descriptivas. Se analizaran 5 variables clínicas y de laboratorio que potencialmente tienen un valor para el pronóstico (muerte o recaída) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con afección hematológica. Para la supervivencia en los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico en los casos y controles basado en la presencia o ausencia de recaída o muerte se realizara curvas de Kaplan-Meier. Por último se realizara análisis multivariado para predictores independientes de mortalidad.

## RESULTADOS

El estudio incluyó 194 casos de los cuales 78(40.2%) tenían manifestaciones hematológicas y 116(59.7%) controles (sin manifestaciones hematológicas). Respecto al género 168 (86%) mujeres y 26 (14%) hombres; para una proporción de 6:1. El promedio de edad al ingreso al hospital fue de 32.5 años y el tiempo de evolución de LES 64.5 meses en promedio.

### Manifestaciones hematológicas

De los pacientes que incluimos en el estudio 78 (40.2%) tuvieron actividad hematológica el 13% eran hombres y 87% mujeres; proporción 7:1,  $p=0.84$ . El 56.9% (45) presentó trombocitopenia, 21.5% (17) neutropenia, 20.2% (16) anemia hemolítica. En 5 casos se presentó la asociación de trombocitopenia con neutropenia, 4 casos de Síndrome de Fisher Evans (trombocitopenia, anemia hemolítica). La actividad hematológica grave se presentó en 42 (53.8%) casos. Trombocitopenia 25 (59.5%); neutropenia 5(11.9%); anemia hemolítica 12 (28.5%). No se encontró diferencia en el uso de inmunosupresor previo al ingreso ( $p= 0.68$ ), uso de cloroquina ( $p= 0.62$ ), niveles de complemento ( $p= 0.54$ ), anti-DNA ( $p= 0.57$ ), anti-Ro anti-La ( $p= 1$ ), aCL ( $p= 0.32$ ), asociación con SAAF ( $p= 0.88$ ), SLEDAI  $>8$  al ingreso ( $p= 0.3$ ). A partir del análisis de las manifestaciones clínicas el grupo control sufrió más afección renal ( $p= 0.015$ ). Tabla 1.

### Mortalidad

Al final de la revisión se documentaron 40 defunciones, el 67.5% relacionadas a LES y 32.5% por otras causas. De las 27 defunciones relacionadas a LES el 57.5% (23) correspondió al grupo con manifestaciones hematológicas y el 42.5% (4) al grupo control con una  $p= 0.012$ . El mayor número de defunciones se presentó dentro de los primeros 12 meses en el grupo con manifestaciones hematológicas. Figura 1.

Los pacientes que fallecieron en el grupo con manifestaciones hematológicas el 60.8% tuvieron actividad hematológica grave (figura 3), 40% recaída renal, 37.5% SLEDAI  $> 8$ . No hubo diferencias significativas en el resto de las variables. Tabla 2

## **Recaída**

Se presentó en el 43.8% (85) de los pacientes; el 74.1% tenían tratamiento con inmunosupresor, 25.9% sin tratamiento con inmunosupresor; respecto al uso de cloroquina 25(29.4%) presentaron recaída y 25 (23.8%) no presentaron recaída al concluir el seguimiento. Se observaron un mayor número de recaídas en el grupo control 56 (65.9%), Vs casos 29(34.1)  $p= <0.001$ . El principal órgano de recaída fue a nivel renal 32(43.2%), seguido del hematológico 15(20.3%), pulmonar 5(6.8%), otros (cutáneo, articular, gastrointestinal) 22(29.7%). Tabla 3. El mayor número de recaídas en el grupo con manifestaciones hematológicas se presentó en los primeros 12 meses, mientras que en el grupo control el número de recaídas se mantuvo constante hasta el término del seguimiento. Figura 2.

## **Análisis multivariado**

En el análisis de regresión logística multivariada se encontró que el SLEDAI  $>8$  en la recaída se asoció independientemente con la defunción (OR 5.72 IC 95% 1.3-25.8  $p= 0.023$ ), afección renal y hematológica grave estadísticamente no significativas. Tabla 4.

Respecto al análisis multivariado para la recaída se encontró que las aCL positivas fueron el único factor independiente para la recaída (OR 5.80 IC 95% 1.02-33  $p=0.04$ ). La afección renal, hematológica severa y SAAF asociado no fueron estadísticamente significativas. Tabla 5.

## DISCUSION

En nuestro estudio la mortalidad fue de 20.6% (40), similar a lo reportado estudio de Yeap 20.2%<sup>45</sup>, pero superior a lo reportado en el estudio de Teh y Ling reportan 26 muertes (10.4%)<sup>41</sup>; esto se explica porque en este estudio se incluyeron todos los pacientes con LES que ingresaron al hospital y en nuestro estudio solo incluimos a los que tenían actividad al ingreso. De las 40 defunciones, el 67.5% estuvieron relacionadas a LES y 32.5% se atribuyeron a otras causas principalmente procesos infecciosos. Como sabemos las citopenias son frecuentes en LES. En la mayoría de los casos son leves y no requieren tratamiento específico. Sin embargo, las citopenias pueden ser un marcador de actividad de la enfermedad a otros niveles, mientras que las citopenias graves pueden estar asociadas con un aumento de la mortalidad. Lo que se corrobora en nuestro estudio, donde encontramos una mortalidad mayor en los pacientes con actividad hematológica 23 (85%), mientras que en el grupo control 4(15%);  $p= 0.012$ . El 60.8% de los pacientes que fallecieron presentaron actividad hematológica severa. En el 69.5% de las defunciones la manifestación hematológica fue trombocitopenia. Esta información es consistente con los hallazgos de Zhao et al quienes encontraron que los pacientes con trombocitopenia tenían mayor actividad de la enfermedad, más probabilidad de daño a órgano y se asoció con mayor mortalidad ( $p= 0.041$ ,  $p= 0.035$ ,  $p= 0.038$ , respectivamente)<sup>42</sup>. Aunque algunos estudios no muestran ninguna influencia de la trombocitopenia sobre la supervivencia<sup>43,44</sup>. Como en el estudio de Teh donde el 50% de las defunciones fueron secundarias actividad renal y solo 15% a recaída hematológica.

Además del incremento en la mortalidad asociada a manifestaciones hematológicas y específicamente trombocitopenia, se ha reportado la asociación de trombocitopenia con afección severa a otros órganos, como manifestaciones neuropsiquiátricas, anemia hemolítica autoinmune, y afección renal. En nuestro estudio de los 45 pacientes con trombocitopenia: 46.6% tenían afección renal, 13.3% manifestaciones neuropsiquiátricas, 8.8% anemia hemolítica autoinmune.



Estos hallazgos son similares a los reportes de otras cohortes: neuropsiquiátrico 10%, anemia hemolítica 5-10%.<sup>42</sup>

El patrón de mortalidad en los pacientes con LES es bimodal, descrito por 1ra vez Urowitz<sup>46</sup>. Casi la mitad de las muertes en nuestra corte ocurrieron en el 1er año del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, menos del 25% después de 5 años de diagnóstico. Este hallazgo concuerda con los reportes de los países desarrollados que muestran que las complicaciones por aterosclerosis se están convirtiendo en la principal causa de muerte en los pacientes con LES<sup>47</sup>. En nuestra cohorte no hubo defunciones por cáncer, esto podría ser debido al corto periodo de seguimiento, a que se incluyeron pacientes relativamente jóvenes.

En el análisis multivariado solo encontramos que el SLEDAI >8 como factor independientemente para mortalidad (OR 5.72 IC 95% 1.3-25.8 p= 0.023), afección renal y hematológica grave estadísticamente no significativas, a pesar que el mayor número de defunciones se presentó en el grupo con manifestaciones hematológicas graves, esto a diferencia de otros estudios donde se encontraron como factores independientes actividad/infección OR 5.56, SLICC alto OR 1.91<sup>41</sup>, este último no se valoró en nuestra cohorte.

Respecto al patrón inmunológico solo la presencia de aCL influyo en el pronóstico de los pacientes como factor independiente para las recaídas OR 5.8.

La principal limitación de nuestro estudio es su naturaleza retrospectiva, sin embargo se observó que los pacientes con manifestaciones hematológicas que requieren hospitalización y sobre todo los que desarrollan manifestaciones hematológicas graves tienen una mayor mortalidad en comparación con los pacientes con actividad a otro nivel.

## CONCLUSIONES

- Las manifestaciones hematológicas se correlacionan con una enfermedad más grave y tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.
- La actividad hematológica grave dentro del primer año del diagnóstico de lupus incrementa la mortalidad.
- La asociación de actividad hematológica severa con actividad renal ensombrece el pronóstico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wallace, Daniel J.; Hahn, Bevra Hannahs. (2007). The Definition and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. D. J. Wallace (Ed). Dubois' lupus erythematosus (7th ed; pp. 16-20). Lippincott Williams &Wilkins.
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, Cohen AS, Fries JF et al. Tan ACR classification. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
4. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb; 65(2):144-8.
5. Domiciano DS, Shinjo SK. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia. *Clin Rheumatol* (2010) 29:1427–1431.
6. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, Isenberg DA. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. *Q J Med* 1990; 74:319–30.
7. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80:605–12.
8. Mittal KK, Rossen RD, Sharp JT, Lidsky MD, Butler WT. Lymphocyte cytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nature* 1970; 225:1255–6.
9. Winfield JB, Winchester RJ, Kunkel HG. Association of cold-reactive antilymphocyte antibodies with lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975; 18:587–94.
10. Garcia-Valladares I, Atisha-Fregoso Y, Richaud-Patin Y et al. Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Lupus* 2006; 15:600–5.

11. Ruiz-Arguelles A, Llorente L. The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis on autoimmune hemocytopenias. *Autoimmun Rev* 2007; 6:155–61.
12. Keeling D, Isenber D. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993; 7: 199-207.
13. Kurien B, Neuland C, Paczkowski K, Moore Y. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of a immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen, 2000. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 209-217.
14. Nossent L, Swaak A. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Quart J Med* 1991; 80: 605-612.
15. Wainstein I, Rosenbloom B. Hematologic problems in patients with cancer and chronic inflamamatory disorders en Hoffman R, Benz E, Shatlil S, Furie B, Cohen H, Silverstein R, McGlave P. Editores. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3<sup>o</sup> ed.Churchill-Livingstone, New York 2000; 2413-2416.
16. Kurien B, Neuland C, Paczkowski K, Moore Y. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of a immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen, 2000. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 209-217.
17. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr 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.
18. Lipp E, von Felten A, Sax H, Muller D, Berchtold P. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1998; 60:283–8.
19. Ziakas PD, Routsias JG, Giannouli S, Tasidou A, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2006; 145:71–80.
20. Michel M, Lee K, Piette JC et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002;119:354–8.
21. Fureder W, Firbas U, Nichol JL et al. Serum thrombopoietin levels and anti-thrombopoietin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11:221–6.
22. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1985;22:260–88.

23. Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM (2000) Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 108:198–204.
24. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005; 14: 938–46.
25. Durán S, Apte M, Alarcón GS, Marion MC, Edberg JC, Kimberly RP, Zhang J, Langefeld CD, Vilá LM, Reveille JD, Lumina Study Group (2008) Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Rheum* 59: 1332–1340.
26. Cheng HM (1993) IgG antiphospholipid autoantibody in normal human sera is reactive against bromelain treated human erythrocytes. *J Rheumatol* 20:400–401.
27. Davies KA, Robson MG, Peters AM, Norsworthy P, Nash JT, Walport MJ. Defective Fc-dependent processing of immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:1028–38.
28. Chen JY, Wang CM, Ma CC, Chow YH, Luo SF. The -844C/T polymorphism in the Fas ligand promoter associates with Taiwanese SLE. *Genes Immun* 2005;6:123–8.
29. 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.
30. Sugiyama M, Ogasawara H, Kaneko H et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:53–6.
31. Jacobs P, Wood L, Dent DM. Splenectomy and the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1986;105:971–2.
32. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 2004;240: 286–92.
33. Hall S, McCormick JL Jr, Greipp PR, Michet CJ Jr, McKenna CH. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1985;102:325–8.
34. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin—clinical and serologic response. *Lupus* 1999;8: 705–12.

35. Rauova L, Lukac J, Levy Y, Rovensky J, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulin for lupus nephritis –a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001;10:209–13
36. Insiripong S, Chanchairujira T, Bumpenboon T. Danazol for thrombocytopenia in pregnancy with underlying systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:330–2.
37. S. M. Sultan<sup>1</sup>, S. Begum<sup>1</sup> and D. A. Isenberg. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology* 2003;42:230–234.
38. Nossent JC, Swaak AJG. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80: 605–12.
39. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35:2152–2158
40. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299–308.
41. Teh CL, Ling GR. Causes and predictors of mortality in hospitalized lupus patient in Sarawak General Hospital, Malaysia. *Lupus* (2013) 22, 106–111.
42. Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: significant in the clinical implication and prognosis. *Platelets* 2010; 21(5): 380–385.
43. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:1181–1186.
44. Swaak AJ, Nossent JC, Bronsveld W, Van Rooyen A. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989;48:447–454.
45. Yeap SS, Chow SK, Manivasagar M. Mortality patterns in Malaysian systemic lupus erythematosus patients. *Med J Malaysia* 56: 308–312.

46. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221–225.
47. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 2152–2158.

## ANEXO 1

<b>CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LES</b>
<p><b>Eritema Malar</b> Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos</p>
<p><b>Eritema Discoide</b> Placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y taponamiento fácil. En las lesiones más antiguas puede haber cicatrización atrófica</p>
<p><b>Fotosensibilidad</b> Erupción cutánea como consecuencia de una reacción inesperada a la luz solar</p>
<p><b>Úlceras Orales</b> Ulceración Oral o nasofaríngea, por lo general indolora</p>
<p><b>Artritis</b> Artritis no erosiva que afecta 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor (hipersensibilidad), inflamación o derrame</p>
<p><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</p>
<p><b>Alteración Renal</b> Proteinuria Persistente de más de 0.5g/día o &gt;3+ si no se realiza cuantificación Cilindros celulares: de eritrocitos, de hemoglobina, granulosos, tubulares o mixtos</p>
<p><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, conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico.</p>
<p><b>Alteración Hematológica</b> Anemia Hemolítica Leucopenia &lt;4 000/mm<sup>3</sup> (total) en dos o más ocasiones Linfopenia &lt;1 500/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones Trombocitopenia &lt;100 000/mm<sup>3</sup> en ausencia de medicamentos capaces de producirla</p>
<p><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.</p>
<p><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.</p>



## ANEXO 2

### 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 \_\_\_\_\_

#### **Tratamiento de Inducción:**

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: \_\_\_\_\_

#### **Terapia de Mantenimiento:**

Fármaco 1:

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

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

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

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

Efectos Adversos: \_\_\_\_\_

Fármaco 2 (si se utilizo):

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

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

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

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

Efectos Adversos: \_\_\_\_\_

	Ingreso Hospital	Egreso Hospital	3	6	12			
Plaquetas								
Leucocitos								
Linfocitos								
Neutrófilos								
Hb								
VCM								
Reticulocitos								
DHL								
AST								
ALT								
BT								
BI								
Coombs								
ANA								
antiDNA								
aCL IgG								
aCL IgM								
aCL IgA								
C3								
C4								
antiB2 GP 1								

Desenlace del paciente:

**1.- Recaída:** \_\_\_\_\_

Nivel de la recaída: \_\_\_\_\_

SLEDAI a la recaída: \_\_\_\_\_

2.-Muerte: \_\_\_\_\_

Fecha de la defunción: \_\_\_\_\_

Causa de la muerte: \_\_\_\_\_

Relacionada a LES sí o no: \_\_\_\_\_

Tabla 1.

	Manifestaciones hematológicas				
	Si(%)	No(%)	RM	IC	p
<b>Género</b>					
Hombre	10 (12.8)	16 (13.8)	0.92	0.4-2.15	0.84
Mujer	68 (87.2)	100 (86.2)			
<b>Afección renal</b>	36 (46.2)	74 (63.8)	0.49	0.27- 0.87	0.015
<b>Tratamiento con Inmunosupresor</b>	53(67.9)	82(70.7)	0.88	0.47-1.6	0.68
<b>Uso de Cloroquina</b>	22(28.2)	29(25)	1.17	0.61-2.3	0.62
<b>Complemento</b>					
Bajo	65(83.3)	91(79.8)	1.26	0.6-2.68	0.54
Normal	13(16.7)	23(20.2)			
<b>Anti-DNA</b>					
Alto	44(60.3)	69(64.5)	0.84	0.45-1.54	0.57
Normal	29(39.7)	38(35.5)			
<b>Anti-Ro, Anti-La</b>					
Positivo	20(36.4)	24(36.4)	1	0.48-2	1
Negativo	35(63.6)	42(63.6)			
<b>aCL</b>					
Positivo	30(46.9)	33(38.8)	1.4	0.72-2.70	0.32
Negativo	34(53.1)	52(61.2)			
<b>SAAF</b>	7(15.6)	17(14.7)	0.73	0.41-2.80	0.88
<b>SLEDAI &gt;8 al ingreso</b>	44(56.4)	74(63.8)	0.73	0.40-1.32	0.3
<b>Actividad Hematológica severa</b>	42(53.8)				
<b>Recaída</b>	29(38.7)	56(48.7)	0.66	0.36-1.2	0.17
<b>Órgano de recaída</b>					
Renal	10(37)	22(45.8)			
Hematológico	13(48.1)	3(6.3)			
Otros	3(11,1)	19(39.6)			
Pulmonar	1(3.7)	4(8.3)			
<b>SLEDAI &gt;8 recaída</b>	9(11.5)	38(32.8)	0.27	.12- .60	0.001
<b>Total de defunciones</b>	23(29.5)	17(14.7)	2.4	1.20-5.0	0.012
<b>Defunción relacionada LES</b>	17(73.9)	11(45.8)	3.34	1-11.4	0.05

Tabla 2.

	Defunción				
	Si(%)	No(%)	RM	IC	p
<b>Género</b>					
Hombre	5 (12.5)	21 (13.6)	0.9	0.32-2.57	0.85
Mujer	35 (87.5)	133 (86.4)			
<b>Actividad Renal</b>	25(62.5)	85(55.2)	1.4	0.66-2.8	0.4
<b>Tratamiento con Inmunosupresor</b>	30(75)	105(68.2)	1.4	0.63-3.0	0.4
<b>Uso de Cloroquina</b>	14(35)	37(24)	1.7	0.80-3.60	0.16
<b>Complemento</b>					
Bajo	35(89.7)	121(79.1)	2.3	0.76-7	0.13
Normal	4(10.3)	32(20.9)			
<b>anti-DNA</b>					
Alto	26(70.3)	87(60.8)	1.5	0.70-3.32	0.3
Normal	11(29.7)	56(39.2)			
<b>anti-Ro anti-La</b>					
Positivo	5(22.7)	39(39.4)	0.45	0.15-1.33	0.14
Negativo	17(77.3)	60(60.6)			
<b>aCL</b>					
Positivo	11(40.7)	52(42.6)	0.93	0.40-2.16	0.86
Negativo	16(59.3)	70(57.4)			
<b>SAAF</b>	3(9.1)	21(16.4)	0.51	0.14-1.82	0.3
<b>SLEDAI &gt;8 al Ingreso</b>	25(62.5)	93(60.4)	1.09	0.53-2.23	0.8
<b>Ingreso por actividad hematologica</b>	23(57.5)	55(35.7)	2.43	1.19-4.94	0.012
<b>Actividad Hematologica grave</b>	14(35)	28(18.2)	1.5	0.56-4.04	0.42
<b>Recaida</b>	28(70)	57(38)	3.8	1.79-8.07	<0.001
<b>Organo de Recaida</b>					
Renal	10(40)	22(44)			
Hematológico	10(40)	6(12)			
Otros	2(8)	20(40)			
Pulmonar	3(12)	2(4)			
<b>SLEDAI &gt;8 a la recaida</b>	15(37.5)	32(20.8)	2.29	1.08-4.83	0.028
<b>Defuncion relacionada a LES</b>	27(67.5)	1(14.3)	12.46	1.35-114.5	0.008

Tabla 3.

	<b>Recaída</b>				
	Si(%)	No(%)	RM	IC	P
<b>Género</b>					
Hombre	9(10.6)	16(15.2)	0.66	0.28-1.58	0.35
Mujer	76(89.4)	89(84.8)			
<b>Actividad renal</b>	47(55.3)	62(59)	0.86	0.48-1.52	0.6
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	63(74.1)	69(65.7)	1.49	0.80-2.80	0.21
<b>Uso de Cloroquina</b>	25(29.4)	25(23.8)	1.33	0.70-2.54	0.38
<b>Complemento</b>					
Bajo	76(90.5)	77(74)	3.33	1.42-7.80	0.004
Normal	8(9.5)	27(26)			
<b>Anti-DNA</b>					
Alto	57(69.5)	55(58.5)	1.61	0.32-1.46	0.13
Normal	25(30.5)	39(41.5)			
<b>Anti-Ro, anti-La</b>					
Positivo	17(32.7)	27(41.5)	0.68	0.32-1.46	0.32
Negativo	35(67.3)	38(58.5)			
<b>aCl</b>					
Positivo	29(42.6)	31(40.3)	1.1	0.56-2.13	0.77
Negativo	39(57.4)	46(59.7)			
<b>SAAF</b>	9(12.2)	15(17.6)	0.64	0.26-1.58	0.33
<b>SLEDAI &gt;8 al ingreso</b>	48(56.5)	69(65.7)	0.68	0.38-1.22	0.19
<b>Ingreso por actividad hematologica</b>	29(34.1)	46(43.8)	0.66	0.37-1.20	<0.001
<b>Actividad hematologica severa</b>	15(17.6)	26(24.8)	0.24	0.32-2.1	0.68
<b>Organo de Recaida</b>					
Renal	32(43.2)				
Hematológico	15(20.3)				
Otros	22(29.7)				
Pulmonar	5(6.8)				
<b>SLEDAI &gt;8 en la recaida</b>	47(55.3)	0	3.76	2.87-4.94	<0.001
<b>Defuncion relacionada a LES</b>	28(87.5)	0	4.75	2.0-11.34	<0.001

Tabla 4

<b>Análisis multivariado de Mortalidad</b>			
<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Afección renal	1.60	0.62-5.0	0.28
Afección hematológica grave	1.40	0.50-4.0	0.53
SLEDAI >8 en la recaída	5.72	1.3-26	0.023

Tabla 5

<b>Análisis multivariado Recaída</b>			
<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Afección renal	0.30	0.06-1.44	0.13
Afección hematológica severa	1.50	0.32-6.67	0.62
SAAF	0.23	0.027-2.34	0.22
aCL	5.80	1.02-33	0.04

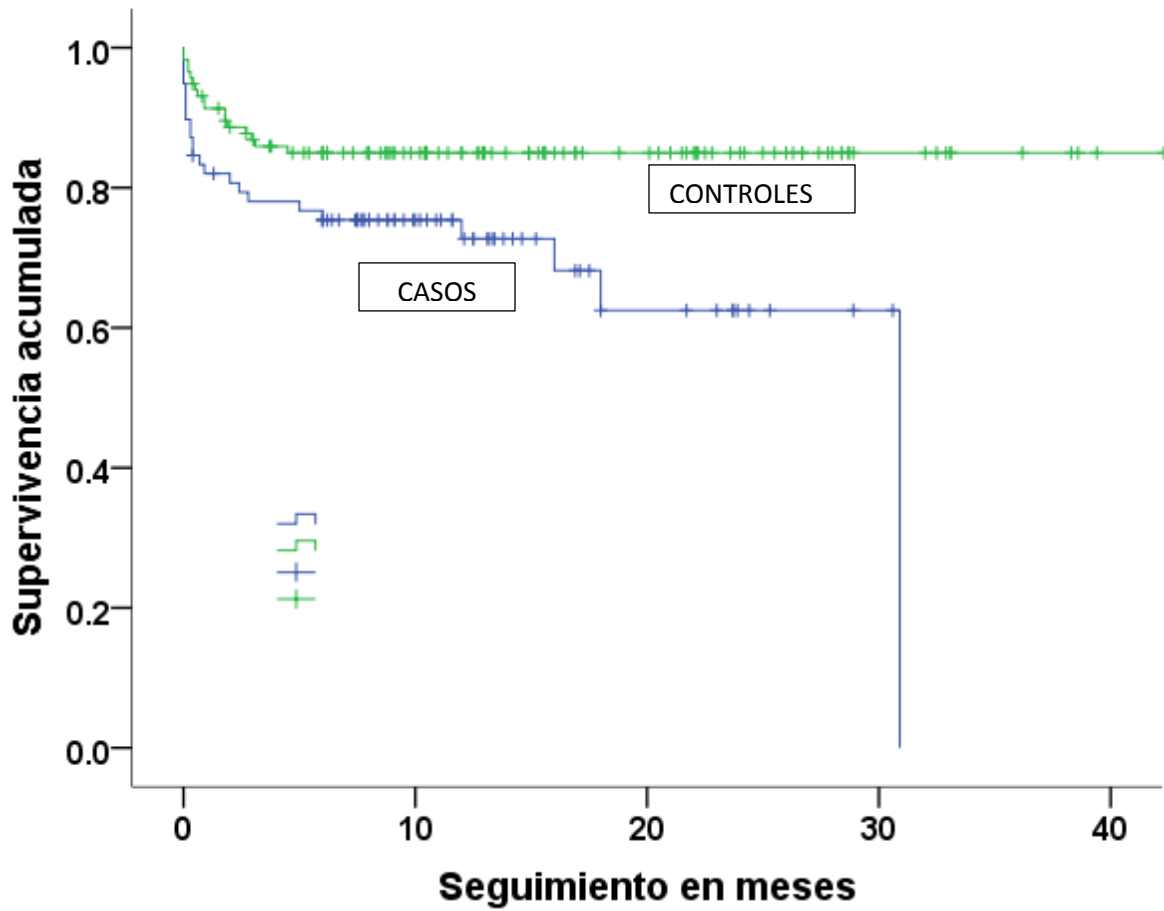


Figura 1. Supervivencia en lupus eritematoso sistémico en base a la presencia o ausencia de actividad hematológica. Curvas de Kaplan-Meier

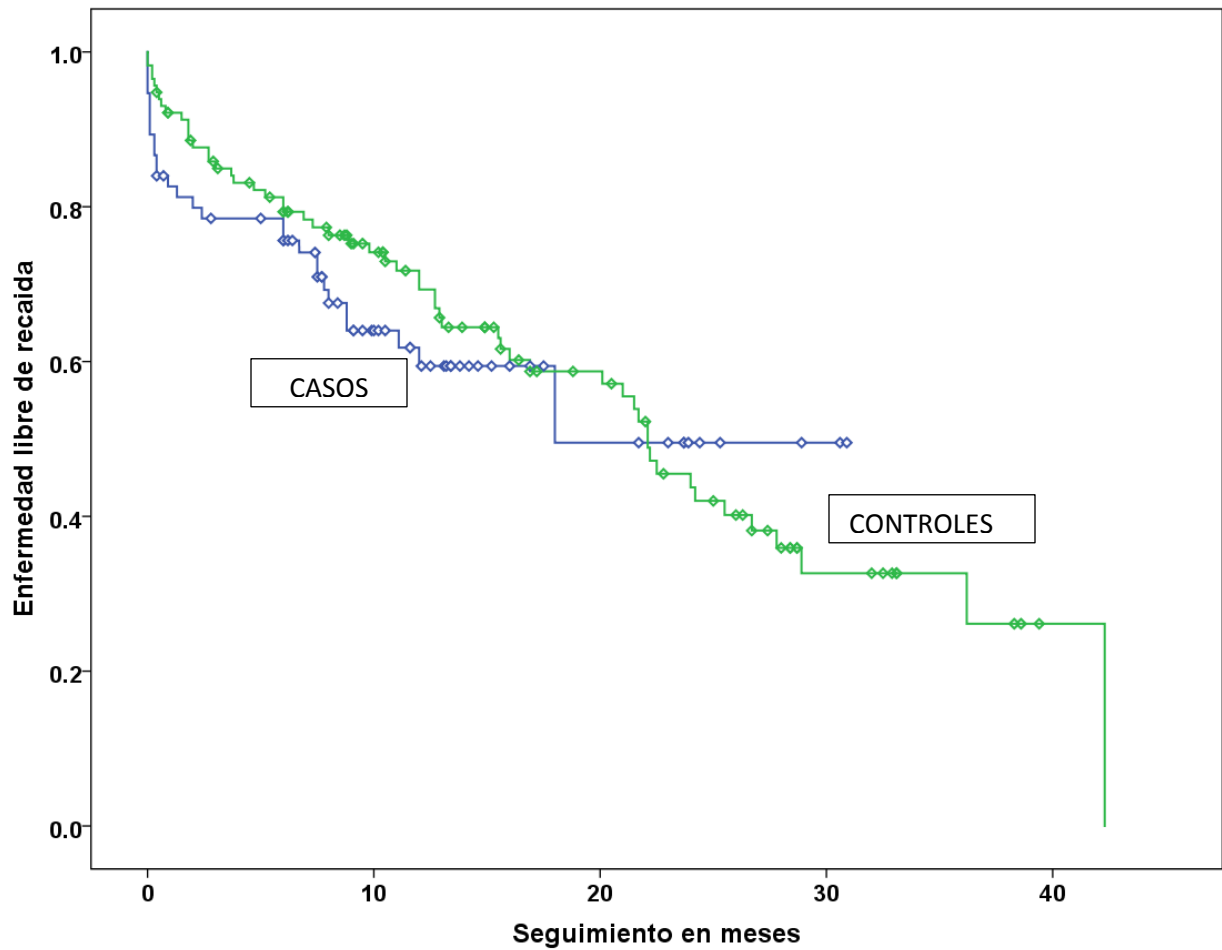


Figura 2. Enfermedad libre de recaídas en LES en base a la presencia o ausencia de actividad hematológica. Curvas de Kaplan-Meier.



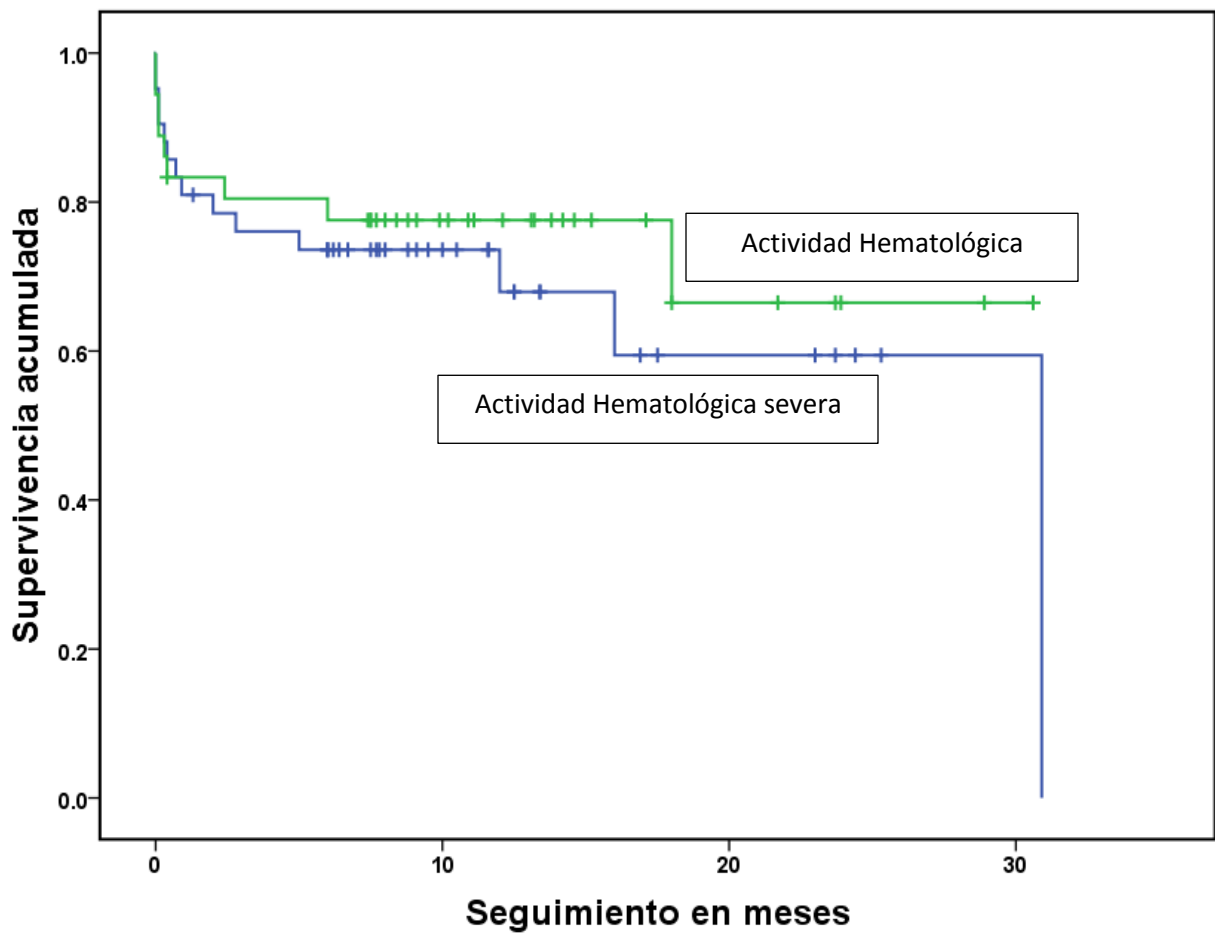


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier. Pacientes con LES actividad hematológica y actividad hematológica severa. Probabilidad de supervivencia.