



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina



División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional “La Raza”
Hospital de Especialidades
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

**Factores asociados a trombocitopenia autoinmune resistente a esteroide en
pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en un centro nacional de
referencia**

TESIS

Para obtener el grado de especialidad en

REUMATOLOGÍA

Presenta

Dra. Tayde Sarahí Gracia Aréchiga.

Asesores de Tesis

Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández

Dra. Zully Castro Colín

Dr. Jaime Reyes Gonzaga

Ciudad de México, Febrero 2023



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesus Arenas Osuna
División de Educación en salud

Dra. Zully Castro Colín
Médico Reumatólogo
Asesor de Tesis

Dr. Tayde Sarahi Gracia Aréchiga
Médico residente de segundo año de la especialidad de Reumatología
U.M.A.E Hospital General “Dr. Antonio Fraga Mouret”

No. Protocolo 2022-3501-077

ÍNDICE:

	Pág.
Resumen	4
Antecedentes	6
Material y métodos	11
Resultados	12
Discusión	13
Conclusiones	16
Referencias bibliográficas	17
Anexos	20

ABSTRACT

MATERIAL AND METHODS: Observational, comparative, association, case-control study nested in a cohort, retrospective in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) of the Rheumatology service of the La Raza National Medical Center. Patients with autoimmune thrombocytopenia with (Cases) and without (Controls) refractory to treatment with systemic steroids, older than 18 years, of both sexes, not pregnant were included. Sociodemographic, clinical and laboratory study variables, especially the presence of neurological manifestations due to SLE, Lupus Nephritis, C3 hypocomplementemia, SLEDAI score >20, were extracted from the electronic files. The variables are presented with descriptive statistics and to determine the associated factors, a univariate analysis was performed with Chi square or Fisher's exact test and Mann Whitney's U test. Variables with $p < 0.05$ and some mentioned in the literature, of interest for the study, were included in the multiple logistic regression model. The study was approved by the Ethics and Research Committee of the La Raza National Medical Center.

RESULTS: The following variables were found to be associated with the development of autoimmune thrombocytopenia refractory to systemic steroid treatment in patients with SLE: Poor adherence to SLE treatment as a risk factor and presence of Anti LA as a protective factor.

CONCLUSIONS: Two new association factors were found, one risk and the other protective, for the development of autoimmune thrombocytopenia refractory to systemic steroid treatment in patients with SLE.

KEY WORDS: Systemic Lupus Erythematosus, Autoimmune Thrombocytopenia.

RESUMEN

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio Observacional, comparativo, de asociación, de casos y controles anidados a una cohorte, retrospectivo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional La Raza. Se incluyeron pacientes con trombocitopenia autoinmune con (Casos) y sin (Controles) refractariedad a tratamiento con esteroides sistémicos, mayores de 18 años, de ambos sexos, no embarazadas. Las variables de estudio sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, en especial las presencia de manifestaciones neurológicas por LES, nefritis lúpica, hipocomplementemia por C3, puntaje SLEDAI >20, se extrajeron de los expedientes electrónicos. Las variables se presentan con estadística descriptiva y para la determinación de los factores asociados se realizó un análisis univariado con Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y U de Mann Whitney. En el modelo de regresión logística múltiple se incluyeron las variables con $p < 0.05$ y algunas mencionadas en la literatura, de interés para el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación del Centro Médico Nacional La Raza.

RESULTADOS: Se encontraron como factores asociados al desarrollo de trombocitopenia autoinmune refractaria al tratamiento con esteroide sistémico en pacientes con LES las siguientes variables: Mal apego al tratamiento de LES como factor de riesgo y presencia de Anti LA como factor protector.

CONCLUSIONES: Se encontraron dos nuevos factores de asociación, uno de riesgo y otro protector, para el desarrollo de trombocitopenia autoinmune refractaria a tratamiento con esteroide sistémico en pacientes con LES.

PALABRAS CLAVE: Lupus Eritematoso Sistémico, Trombocitopenia autoinmune.

ANTECEDENTES

El lupus Eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por sintomatología multiorgánica compleja con presentaciones variables y representaciones heterogéneas de la severidad(1), 50% de los pacientes presentaron recaídas impredecibles de la enfermedad. La formación de autoanticuerpos y complejos inmunes circulantes propios dentro de la fisiopatología de la enfermedad provocan daño tisular(2) . Los criterios de clasificación establecido por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) se define trombocitopenia a la cuenta plaquetaria menor 100.000/mm³ en dos ocasiones (2,3).

La trombocitopenia asociada a LES se ve aproximadamente en el 7%-30% de los pacientes, siendo trombocitopenia severa (menor 20 x 10⁹/L) en 5-10% de los casos (4). La Presentación clínica puede ser crónica, usualmente indolente y no respondedores a tratamiento médico estándar o, aguda usualmente grave y relacionada a brotes de la enfermedad requiriendo tratamiento médico inmediato (5). La respuesta a tratamiento médico se define como: respuesta completa (RC: mayor 100,000 plaquetas/ml), respuesta parcial (RP 50,000 - 100,000 plaquetas/ml), No respondedores (NR menor a 50,000 plaquetas/ml) (5) . La falla a respuesta a tratamiento con esteroides, estimada a 7 días y de los fármacos modificadores de enfermedad constituye un factor de mal pronóstico asociándose a alta tasa de mortalidad (6,7).

Se conoce como trombocitopenia refractaria cuando existe falla a tratamiento convencional con esteroide con cuenta plaquetaria menor de 20x10⁹/L o sangrado clínico de 3 a 7 días (6).

La fisiopatología de la trombocitopenia por LES se ha relacionado con inmunidad celular (Células B mediadoras) y inmunidad celular (mediadas por células T) con resultado de sobreproducción de anticuerpos anti plaqueta: anticuerpos anti plaqueta (IgG 60%, IgM 23%), anticuerpos antifosfolípidos (ACIGM, AL), anti GPIIb/IIIa, receptor anti trombopoyetina (TPOR) (9); Jallouli et al, evidencia en una

regresión multivariada que la trombocitopenia se asocia de manera independiente a la esplenomegalia (OR 9.36, 95% intervalo de confianza [CI] 2.37–36.89, $p < 0.001$), manifestaciones neurológicas (OR 4.6, 95% CI 1.54–13.72, $p < 0.006$) y manifestaciones renales (OR 4.15, 95% CI 1.24–13.82, $p < 0.02$) (4,10).

La trombocitopenia secundaria a lupus se definió según los criterios ACR como un recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ al menos en dos ocasiones, según el Colegio Americano de Reumatología. Según la gravedad de la trombocitopenia en 3 grupos (leve, moderado y grave) y comparamos los hallazgos demográficos, clínicos y de laboratorio basales. La trombocitopenia leve se definió como recuentos de plaquetas $> 50\,000/\text{mm}^3$, mientras que los recuentos de plaquetas entre $20\,000/\text{mm}^3$ y $50\,000/\text{mm}^3$ se clasificaron como trombocitopenia moderada, y la trombocitopenia grave se definió como recuentos de plaquetas $\leq 20\,000/\text{mm}^3$ (4,8).

Por lo que conocer los factores asociados a su respuesta a tratamiento deberá ser una pauta importante en la valoración de la evolución de los pacientes con LES (11,12).

La trombocitopenia es un factor de mal pronóstico en LES, asociándose como un factor independiente de mortalidad, una cohorte multicéntrica de 616 pacientes con LES, demostró la asociación de la trombocitopenia con actividad alta de la enfermedad con involucro renal, neurológico, demostrando que la trombocitopenia menor de $100,000/\text{mm}^3$ era predictor de mortalidad (11,13). Miranda-Hernandez et al, describió la actividad hematológica en nuestro centro asociada a mortalidad intrahospitalaria, asociándose a actividad de la enfermedad, actividad renal, lupus neuropsiquiátrico (14).

Tratamiento

La piedra angular en el tratamiento la trombocitopenia grave o con hemorragia activa son los esteroides, las guías internacionales aconsejan el uso de pulsos con metilprednisolona y/o prednisona a dosis altas ($1\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) opciones óptimas para inducción a remisión esperando una respuesta a 7 días del inicio de la misma (15).

El uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) como agente suplementario a dosis de $2\text{gr}/\text{kg}$ por 5 días, como una alternativa para la trombocitopenia en LES,

bloqueando receptores FC de células fagocíticas llevando a la reducción de la destrucción periférica plaquetaria (16), estudios han demostrado el seguimiento a un mes después del uso de IVIg por 5 días, con aumento en el 50% del conteo plaquetario en los pacientes, sin embargo con disminución posterior del conteo en su seguimiento (17). El uso de esteroides con IVIG pueden potenciar los efectos, siendo una opción en pacientes con trombocitopenia severa y hemorragia (16,17). El Danazol se ha utilizado como inmunomodulador efectivo para el tratamiento de trombocitopenia en LES refractaria a terapia estándar, su mecanismo es poco claro, sin embargo se usa como ahorrador de esteroide con efectos adversos leves como ganancia de peso, lesiones dérmicas, virilización (18).

Segunda línea de tratamiento son los inmunomoduladores como la Azatioprina (AZA) 2.5mg/kg/día también conocidos como ahorrador de esteroides, la Ciclosporina A (CisA) inmunosupresor alternativo en el manejo con citopenias a dosis 3-5mg/kg/día, con vigilancia estrecha de la presión arterial y la función renal por nefrotoxicidad (19,20).

La ciclofosfamida (CFA) un agente alquilante ha sido utilizado como agentes adyuvante en la trombocitopenia refractaria en alta probabilidad de respuesta en pacientes esplenectomizados; algunos estudios han descrito su respuesta favorable en cohortes pequeñas en trombocitopenia moderada a severa por LES, con aplicaciones intravenosas mensuales, con aumento de niveles de hipocomplementemia y anti DNA normalizado (19).

El uso anecdótico de Micofenolato de mofetil en trombocitopenia refractaria ha sido múltiples veces debatido, siendo permitido su uso cuando existe la asociación de trombocitopenia con nefritis lúpica, en ausencia de anticuerpos antifosfolípidos, normalizando el conteo plaquetario con mejoría en la función renal en 4 semanas (19).

Ciclosporina A ha demostrado su efecto terapéutico en la trombocitopenia refractaria a esteroides, interfiriendo con T CD4 y la producción de Interleucina-2, usándose en 3-5mg/kg/día (19).

Rituximab (RTX) un anti CD20 descrito en tratamiento para linfoproliferativos se ha descrito como terapia de rescate en la trombocitopenia refractaria a tratamiento, por

medio de la depleción de las células B, en un estudio retrospectivo que evaluaba trombocitopenia primaria y secundaria (incluido por LES) se demostró respuesta en 56% de los pacientes a la 20 días (1,21).

La esplenectomía es un procedimiento invasivo mayor, con efectividad a largo plazo de 50-65% usada como maniobra de rescate en el tratamiento de la trombocitopenia según Jara-Quezada LJ et al (22), sin embargo, por el alto riesgo de infecciones por encapsulados, vasculitis cutáneas y aumento de riesgo de muerte son mayores en pacientes esplenectomizados por sepsis por encapsulados, el uso de vacunación contra organismos encapsulados está ampliamente recomendada para disminuir la mortalidad. (23)

La afectación renal concomitante y los niveles bajos de C3 fueron significativamente más frecuentes en pacientes con afectación hematológica, los niveles bajos de C3, la puntuación SLEDAI alta, la alta incidencia de compromiso renal y los anticuerpos antifosfolípidos positivos se asociaron con compromiso hematológico (24) .

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico, de asociación, de casos y controles anidados a una cohorte, en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyeron pacientes hospitalizados con trombocitopenia autoinmune con (CASOS) o sin refractariedad (CONTROLES) a tratamiento con esteroides sistémicos, mayores de 18 años, de ambos sexos. Las variables sociodemográficas, comorbilidades, resultados de laboratorio y tratamientos se obtuvieron de los expedientes electrónicos.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tiempo de evolución, apego al tratamiento de LES, comorbilidades, niveles de HB, VCM, CHCM, leucocitos, neutrófilos totales, linfocitos totales, plaquetas, presencia o ausencia de síndrome de Fisher Evans, positividad a anticoagulante lúpico, Anticardiolipina IgG, IgM, Anti beta 2 glicoproteína IgG e IgM, ANA y sus patrones, Anti-DNAc, Anti- Ro, Anti-LA, Anti-RNP, Anti-SM, niveles de C3 y C4, SLEDAI >20 puntos, SLEDAIMEX, niveles de VSG, PCR, manifestaciones de LES en sistema nervioso central, cutáneas, articulares, nefritis lúpica, tipo de glomerulonefritis, serositis y refractariedad de trombocitopenia a prednisona.

Los resultados se expresan con frecuencias y porcentajes, medias y desviación estándar, mediana con rangos intercuartiles (q_1 - q_3), según la prueba de normalidad de Shapiro Wilks.

Para la comparación de las variables entre los grupos con o sin Lesión renal aguda durante la hospitalización, se realizó un análisis univariado con prueba de chi cuadrada y/o prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas se empleó U de Mann Whitney o T de Student para grupos independientes. Se tomó como significativo una $p < 0.05$. Las variables significativas se sometieron a un segundo análisis para determinar los Odds ratio con modelo de Regresión Logística Múltiple.

RESULTADOS

Se incluyeron 119 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con trombocitopenia autoinmune, con una mediana de edad de 33 años, la mayoría mujeres 108 (90.8%), con una mediana de tiempo de evolución de la enfermedad por LES DE 120 meses y un apego al tratamiento de LES en el 73.9% de los pacientes (88 pacientes). Las características clínicas, comorbilidades y características de laboratorio se observan en la tabla 1.

Se realizó un análisis univariado para determinar las variables con significancia estadística ($p < 0.05$), entre las cuales se encontraron: apego al tratamiento de LES, Anti-DNA positivos, Anti-LA, Anti-SM, presencia de Nefritis lúpica y Serositis (Tabla 2).

Estas variables se incluyeron en el modelo multivariable para determinar los factores asociados a trombocitopenia autoinmune refractaria a tratamiento con esteroides; además, se incluyeron variables que en la literatura fueron estadísticamente significativas (Niveles de C3, SLEDAI > 20 puntos, manifestaciones neurológicas de LES). De las variables incluidas, solo el apego al tratamiento para LES y la positividad de anti-LA fueron estadísticamente significativos, expresando que la falta de apego es un factor de riesgo y la positividad de anti-LA es un factor protector para el desarrollo de trombocitopenia autoinmune refractaria a tratamiento con esteroides sistémicos (Tabla 3)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se buscó determinar los factores asociados al desarrollo de trombocitopenia autoinmune refractaria a tratamiento con esteroide sistémico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. A pesar de que en el análisis univariable se encontró significancia estadística de variables que en la literatura se mencionan, al agregarlas en el modelo de Regresión Logística múltiple, sólo dos variables se presentaron como factores asociados: La falta de apego fue un factor de riesgo y la positividad a anti-La fue un factor protector para el desarrollo de trombocitopenia autoinmune refractaria a tratamiento con esteroide sistémico.

La trombocitopenia asociada a LES se ve aproximadamente en el 7%-30% de los pacientes, siendo trombocitopenia severa (menor $20 \times 10^9/L$) en 5-10% de los casos (4). La presentación clínica puede ser crónica, usualmente indolente y no respondedores a tratamiento médico estándar o, aguda usualmente grave y relacionada a brotes de la enfermedad requiriendo tratamiento médico inmediato (5). La respuesta a tratamiento médico se define como: respuesta completa (RC: mayor 100,000 plaquetas/ml), Respuesta parcial (RP 50,000 - 100,000 plaquetas/ml), No respondedores (NR menor a 50,000 plaquetas/ml) (5). La falla a respuesta a tratamiento con esteroides, estimada a 7 días y de los fármacos modificadores de enfermedad constituye un factor de mal pronóstico asociándose a alta tasa de mortalidad (6,7).

Se conoce como trombocitopenia refractaria cuando existe falla a tratamiento convencional con esteroide con cuenta plaquetaria menor de $20 \times 10^9/L$ o sangrado clínico de 3 a 7 días (6). La mediana de las plaquetas encontrada en nuestra población fue de $22 \times 10^9/L$, acercándose a lo reportado en la literatura.

Jallouli et al, evidencia en una regresión multivariada que la trombocitopenia se asocia de manera independiente a la esplenomegalia (OR 9.36, 95% intervalo de confianza [CI] 2.37–36.89, $p < 0.001$), manifestaciones neurológicas (OR 4.6, 95% CI 1.54–13.72, $p < 0.006$) y manifestaciones renales (OR 4.15, 95% CI 1.24–13.82, $p < 0.02$) (4,10). En nuestro estudio, en el análisis univariado se presentó

significancia estadística solo en las manifestaciones renales, específicamente nefritis lúpica; sin embargo, en el modelo de regresión logística múltiple no fue así, solo presentó tendencia a la significancia, esto se puede explicar por un tamaño de muestra bajo para poder determinar esta variable como un factor de riesgo significativo.

La trombocitopenia secundaria a lupus se definió según los criterios ACR como un recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ al menos en dos ocasiones, según el Colegio Americano de Reumatología. Según la gravedad de la trombocitopenia en 3 grupos (leve, moderado y grave) y comparamos los hallazgos demográficos, clínicos y de laboratorio basales. La trombocitopenia leve se definió como recuentos de plaquetas $> 50\ 000/\text{mm}^3$, mientras que los recuentos de plaquetas entre $20\ 000/\text{mm}^3$ y $50\ 000/\text{mm}^3$ se clasificaron como trombocitopenia moderada, y la trombocitopenia grave se definió como recuentos de plaquetas $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$ (4,8).

Por lo que conocer los factores asociados a su respuesta a tratamiento deberá ser una pauta importante en la valoración de la evolución de los pacientes con LES (11,12).

Dentro de los factores de riesgo mencionados en la literatura se encontraron con mayor significancia estadística la hipocomplementemia, sobretodo con niveles bajos de C3, las manifestaciones neurológicas de LES, la presencia de Nefritis lúpica, Serositis y puntaje SLEDAI mayor de 20 (9-12). Sin embargo, en nuestro estudio, ninguno de estos factores presentó significancia estadística en el modelo multivariado. Sólo dos factores fueron los importantes: La falta de apego al tratamiento de LES como factor de riesgo y la presencia de anti-La como factor protector.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, se encontraron como factores asociados al desarrollo de trombocitopenia autoinmune refractaria al tratamiento con esteroides sistémicos, solo dos variables: la falta de apego al tratamiento de LES como factor de riesgo y la presencia de Anti-La como factor protector.

A pesar de que en la mayoría de los pocos estudios que se han realizado para determinar estos factores de riesgo se encuentren más variables de interés, sobre todo los contrastados en la hipótesis de este estudio (manifestaciones neurológicas de LES, hipocomplementemia C3, nefritis lúpica y puntaje SLEDAI >20 puntos); en nuestros resultados se expresan otras variables, uno como factor de riesgo y otro como protector, este último no mencionado en otros estudios.

La falta de apego al tratamiento de LES como factor de riesgo para esta comorbilidad también se asocia a otras complicaciones propias de la enfermedad y funge como un factor de mal pronóstico en los pacientes con LES.

En el caso de la positividad de anti-La como factor protector, no se ha mencionado en estudios previos esta variable. Sin embargo, sí se han encontrado que la positividad de ciertos anticuerpo pueden presentarse como protectores para el desarrollo de comorbilidades en algunas enfermedades autoinmunes.

Hace falta tener mayor población y más estudios para determinar en meta-análisis los factores de asociados al desarrollo de trombocitopenia autoinmune refractaria a tratamiento esteroide sistémico en pacientes con LES con mayor relevancia para la práctica clínica.

El determinarlos, puede permitir tomar medidas de prevención para el desarrollo de esta comorbilidad, la cual se conoce aumenta la morbimortalidad de esta enfermedad per se incapacitante.

Se podría determinar en estudios posteriores, la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos del modelo encontrado en este estudio y valorar su eficacia en la prevención de esta comorbilidad.

REFERENCIAS:

1. Calderón Saldierna RE, Ramos Sánchez MA, Mejía Holguín Y, Aranda Baca LE, Sauza del Pozo MJ, Becerra Márquez AM. Tratamiento con rituximab para la trombocitopenia secundaria a lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clinica*. 2010 Mar;6(2):82–5.
2. Monrad S, Kaplan M. Cellular hematology. In: Lahita RG (ed.), *Systemic Lupus Erythematosus*. London, UK: Elsevier, 2011.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7.
4. Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. *Anales de Pediatría*. 2005;63(4):321–9.
5. You NY, Tefferi A, Nagorney M (2004) Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 240(2):286–292. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133182.92780.9c>
6. Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, Snoussi M, Kechaou M, Kaddour N, et al. Clinical implications and prognostic significance of thrombocytopenia in Tunisian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 May;21(6):682–7.
- 7.. Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. Vol. 144, *Acta Haematologica*. S. Karger AG; 2021. p. 403–12.
8. Chen Z, Zhong H, Dong G. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of the Medical Sciences*. 2019 Jun 1;357(6):461–7.
9. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *The Open Rheumatology Journal*. 2013;7:87–95.
10. Asokan R, Banda NK, Szakonyi G, Chen XS, Holers VM. Human complement receptor 2 (CR2/CD21) as a receptor for DNA: Implications for its roles in the immune response and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). *Molecular Immunology*. 2013 Jan;53(1–2):99–110.

11. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A Decrease in Complement Is Associated With Increased Renal and Hematologic Activity in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2001;44(10):2350–7.
12. Céspedes C, Sáurez R, Alfaro F, Valverde A. Las citopenias en el lupus eritematoso sistémico. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2019;9(4):14–23.
13. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality Risks Associated With Specific Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Intern Med* [Internet]. 1996;156(12):1337–44. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
14. Jung JH, Soh MS, Ahn YH, Um YJ, Jung JY, Suh CH, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (United States)*. 2016 Feb 1;95(6).
15. Miranda-Hernández, D., Cruz-Reyes, C., Monsebaiz-Mora, C., Gómez-Bañuelos, E., Ángeles, U., Jara, L. J., & Saavedra, M. Á. (2016). *Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality*. *Lupus*, 26(6), 640–645.
16. Arnal C, Piette J, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-Thoraval F, et al. Treatment of Severe Immune Thrombocytopenia Associated with Systemic Lupus Erythematosus: 59 Cases. *J Rheumatol*. 2002;29(1):75–83.
17. Maier WP, Gordon DS, Howard RF, Saleh MN, Miller SB, Lieberman JD, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1233–9.
18. Garcia Boyero R, Mas Esteve E, Mas Esteve M, Millá Perseguer MM, Marco Buades J, Beltran Fabregat J, et al. Lupus eritematoso sistémico y púrpura trombótica trombocitopénica: Un caso refractario sin actividad lúpica asociada. *Reumatología Clinica*. 2013 Nov;9(6):373–5.
19. Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Qualitative Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011 Feb;40(4):298–306.

20. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2682–8.
21. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews.* 2013. p. 784–91.
22. Barron, N., Arenas-Osuna, J., Medina, G., Cruz-Dominguez, M. P., González-Romero, F., Velásques-García, J. A., ... Jara, L. J. (2018). *Splenectomy in systemic lupus erythematosus and autoimmune hematologic disease: a comparative analysis. Clinical Rheumatology, 37(4), 943–948.*
23. Dragomir M, Petrescu DGE, Manga GE, Călin GA, Vasilescu C (2016) Patients after splenectomy: old risks and new perspectives. *Chirurgia (Bucur)* 111(5):393–399.
24. Prieto-Torres L, Alegría-Landa V, Morales-Moya AL, Meriño-Ibarra EE, Ara-Martín M, Requena L. Lupus panniculitis refractory to multiple therapies treated successfully with rituximab: A case report and literature review. *Australasian Journal of Dermatology.* 2018;59(2):e159–60.
25. García-Tello A, Villegas-Martínez A, González-Fernández A. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna (Madrid)* [Internet]. 2002;19(10):53–7. Available from:
26. Issue Information-Declaration of Helsinki. *J Bone Miner Res.* 2019 Mar;34(3):BMi-BMii.
27. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent.* 2014 Summer;81(3):4-13.
28. Ley General de Salud. Ciudad de México: H. Congreso de la Unión; 1984. Disponible en <https://asociacionale.org.mx/wp-content/upload/2015/12/Ley-General-d-Salud.pdf>
29. Criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012. *Diario Oficial de la Federación*, 4 de enero de 2013.

30. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical?
JAMA 2000; 283: 2701-2711

ANEXOS:

Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



Folio: _____	Fecha: _____	
DATOS DE IDENTIFICACIÓN		
Nombre: _____		
NSS: _____		
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre(s)
CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS		
Edad: _____		
Sexo: _____		
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		
Tiempo de evolución _____		
Comorbilidades _____		
Tabaquismo _____		
Tipo de afectación		
Nefritis lúpica _____ (si/no)		
Hematuria: _____ Proteinuria _____ Nefritis Lúpica- Biopsia Renal: _____		
Afectación neurológica _____ (si/no)		
Meningitis aséptica: _____ Enfermedad cerebrovascular (EVC): _____		
Delirio _____ Demencia _____ Síndrome confusional aguda _____ Meningitis aséptica _____		
Síndromes desmielinizantes _____ Cefalea: _____ Trastornos del movimiento: _____		
Psicosis _____ Depresión Mayor: _____ Ansiedad: _____		
Convulsiones: _____ Mielopatía: _____		
Afección Cardíaca: _____ (si/no)		
Serositis: _____ Pericarditis: _____ Miocarditis: _____ Endocarditis _____ Pancarditis: _____ Arritmias _____		

Afectación gastrointestinal ____ (si/no)

Vasculitis:____ Trombosis:____ Enteritis lúpica____ pancreatitis____ serositis____ hepatitis lúpica____

Afectación musculo esquelética ____ (si/no)

Articular:____ Mialgias:____ Miopatía:____

Afectación pulmonar ____ (si/no)

Serositis: _____ Neumonitis lúpica:_____ Hemorragia alveolar difusa:_____ Síndrome de pulmón encogido _____ Tromboembolismo pulmonar :_____ Hipertensión arteria pulmonar _____

Afectación hematológica ____ (si/no)

Leucopenia:____ Neutropenia:____ Trombocitopenia:____ Anemia Hemolítica:____ Fisher Evans____

Linfopenia:_____

Afectación dermatológica ____ (si/no)

Agudo:____ Rash malar____ Fotosensibilidad:____

Subagudo:____ anular____ papular____ mixto____

Actividad serológica ____ (si/no)

Anti DNA____ C3____ C4____ Anti Ro____ Anti La:____ ANA_ Anti SM:____ Anti RNP____ Anti Cardio IGG____

AntiCardio IgM____ AL____ BETA II Glicoproteína IgM____ Beta II Glicoproteína IgG____

Tratamiento empleado

Esteroides__ Inmunoglobulina IgG__ Azatioprina __ Micofenolato de mofetil__

Ciclosporina__ Rituximab__ Vincristina_ Esplenectomía_

Anticuerpos

Anti DNA dd____ Anti Ro____ Anti La____ ANA____ Anti SM____ Anti RNP____

Anti Cardiolipinas IgG__ IgM__ Anticoagulante Lúpico____ Anti Beta II glicoproteína IgG__
IgM_

C3_ C4_ PCR_ VSG__

Anexo 3. Tablas

Tabla 1. Características generales de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y trombocitopenia autoinmune.

Población	119
Edad	33 (22-40)
Sexo	
Hombres	11 (9.2%)
Mujeres	108 (90.8%)
Tiempo de evolución de LES (meses)	120 (72-180)
Apego al tratamiento de LES	88 (73.9%)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus tipo 2	7 (5.9%)
Hipertensión arterial sistémica	11 (9.2%)
Hipertensión arterial pulmonar	2 (1.7%)
Hipotiroidismo	5 (4.2%)
Linfoma	4 (3.4%)
Artritis Reumatoide	23 (19.3%)
Síndrome de Fisher-Evans	26 (21.8%)
Manifestaciones neurológicas de LES	18 (15.1%)
Manifestaciones cutáneas de LES	80 (67.2%)
Manifestaciones articulares de LES	83 (69.7%)
Nefritis lúpica	58 (48.7%)
Tipo de Nefritis Lúpica	
I	2 (3.4%)
II	3 (5.17%)
III	7 (12.06%)
IV	17 (29.31%)
V	3 (5.17%)
Serositis	57 (47.9%)
Laboratorio	
Hemoglobina	10.5 (8.6-12.2)
VCM	34 (30-36)
CHCM	4.8 (3.2-6.8)
Leucocitos	4.8 (3.2-6.89)
Neutrófilos	3.2 (1.9-4.8)
Linfocitos	0.8 (0.65-1.5)
Plaquetas	22 (7-51)
Niveles de C3	35 (15-64)
Niveles de C4	8 (4-16)
VSG	25 (15-32)
PCR	11 (1-17)
Anticoagulante lúpico positivo	51 (42.9%)
Anticardiolipina IgG positivo	38 (31.9%)
Anticardiolipina IgM positivo	46 (38.7%)
Beta-2-Microglobulina IgG positivo	8 (6.7%)
Beta-2-Microglobulina IgM positivo	10 (8.4%)
ANA	116 (97.5%)
Patrón de ANA	

Homogéneo	95 (81.89%)
Moteado fino	20 (17.24%)
Moteado discreto	1 (0.86%)
Nucleolar	1 (0.86%)
Ribosomal	1 (0.86%)
Anti-DNAc	109 (91.6%)
Anti-Ro	51 (42.9%)
Anti-La	9 (7.6%)
Anti-RNP	19 (16%)
Anti-SM	19 (16%)
SLEDAI >20 puntos	8 (6.7%)
SLEDAMEX	2 (1.7%)
Trombocitopenia refractaria a esteroide	30 (25.2%)

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes, medianas con rangos intercuartiles (q1-q3).
LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

Tabla 2. Comparación de las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con Trombocitopenia Autoinmune con vs sin refractariedad al tratamiento con esteroides sistémicos

	Sin refractariedad a esteroide sistémico N=89	Con refractariedad a esteroide sistémico N=30	<i>p</i>
Edad	61.24	56.32	0.499**
Sexo			
Hombres	9 (10.1%)	2 (6.7%)	0.442*
Mujeres	80 (89.9%)	28 (93.3%)	
Tiempo de evolución de LES (meses)	62.75	51.83	0.133**
Apego al tratamiento de LES	73 (82%)	15 (50%)	0.001 [^]
Comorbilidades			
Diabetes mellitus tipo 2	5 (5.6%)	2 (6.7%)	0.833*
Hipertensión arterial sistémica	8 (9%)	3 (10%)	
Hipertensión arterial pulmonar	1 (1.1%)	1 (3.3%)	
Hipotiroidismo	1 (1.1%)	1 (3.3%)	
Linfoma	3 (3.4%)	2 (6.7%)	0.992*
Artritis Reumatoide	3 (3.4%)	1 (3.3%)	0.239
Síndrome de Fisher-Evans	15 (16.9%)	8 (26.7%)	0.212*
Manifestaciones neurológicas de LES	17 (19.1%)	9 (30%)	0.389*
	12 (13.5%)	6 (20%)	

Manifestaciones cutáneas de LES	59 (66.3%)	21 (70%)	0.708*
Manifestaciones articulares de LES	60 (67.4%)	23 (76.7%)	0.340*
Nefritis lúpica	37 (41.6%)	21 (70%)	0.007*^
Serositis	37 (42.6%)	20 (66.7%)	0.017*^
Laboratorio			
Hemoglobina	61.34	56.02	0.464**
VCM	61.33	54.13	0.316**
CHCM	60.41	58.78	0.823**
Leucocitos	57.64	67	0.199**
Neutrófilos	58.2	65.3	0.327**
Linfocitos	62.39	52.9	0.189**
Plaquetas	63.31	50.18	0.071**
Niveles de C3	60.58	58.28	0.753**
Niveles de C4	59.33	62	0.713**
VSG	59.98	60.05	0.993**
PCR	57.16	68.42	0.119**
Anticoagulante lúpico positivo	36 (40.4%)	15 (50%)	0.361*
Anticardiolipina IgG positivo	29 (32.6%)	9 (30%)	0.793*
Anticardiolipina IgM positivo	33 (37.1%)	13 (43.3%)	0.543*
Beta-2-Microglobulina IgG positivo	7 (7.9%)	1 (3.3%)	0.391*
Beta-2-Microglobulina IgM positivo	5 (5.6%)	5 (16.7%)	0.059*
ANA	89 (96.6%)	30 (100%)	0.308*
Patrón de ANA			
Homogéneo	73 (82%)	22 (73.3%)	0.567*
Moteado fino	12 (13%)	8 (26.7%)	
Moteado discreto	1 (1.67%)	0	
Nucleolar	1 (1.67%)	0	
Ribosomal	1 (1.67%)	0	
Anti-DNAc	79 (88.8%)	30 (100%)	0.048*^
Anti-Ro	35 (39.3%)	16 (53.3%)	0.180*
Anti-La	3 (3.4%)	6 (20%)	0.003*^
Anti-RNP	11 (12.4%)	8 (26.7%)	0.063*
Anti-SM	10 (11.2%)	9 (30%)	0.015*^
SLEDAI >20 puntos	4 (4.5%)	4 (13.3%)	0.095*

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes, Rangos medios. LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

*Chi cuadrada

**U de Mann Whitney

^p<0.05

Tabla 3. Factores asociados a trombocitopenia autoinmune refractaria a esteroides en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico			
	OR	IC95%	<i>p</i>
Apego al tratamiento	3.33	1.13-9.8	0.029
Anti-LA	0.1	0.016-0.648	0.016

Agradecimientos

A Taide, Jonathan, Maxito, Begoña y Alain por nunca cansarse de darme ánimos y apoyarme con amor y paciencia cuando dudaba de mi.

A las personas que han estado conmigo durante todo este proceso, así como a mis maestros de vida y de Reumatología: a Mariana y Dra Zully, gracias por adoptarme como una más de su familia, por su paciencia y cariño todos los días; Dra Olgúin, gracias por regañarme hasta que entendí y aprendí; Dr Saavedra y Dra Miranda gracias por su paciencia, su enseñanza y sus grandes consejos; Dr. Sánchez, Dra Cruz, a mis demás adscritos y los pequeños R1, así como Ale, Indira y Carlos mil gracias por cada uno de los momentos en donde con paciencia me enseñaron y guiaron.

Sin ustedes esto no sería más que un sueño.

Con Cariño, Tayde Aréchiga.