



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**TROMBOCITOPENIA GRAVE EN LUPUS ERITEMATOSO  
GENERALIZADO: RESPUESTA A DIFERENTES  
ESQUEMAS TERAPÉUTICOS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. ERIK ANTONIO CIMÉ AKÉ**

DIRECTOR DE TESIS:

**DRA. MARINA RULL GABAYET**

ASESORES DE TESIS:

**DRA. ANA BARRERA VARGAS**

**DRA. ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ**



**INCMNSZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023



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.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.

---

**Dr. José Alberto Ávila Funes**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

**Dra. Marina Rull Gabayet**

Tutor principal de tesis

Profesor titular del curso de Reumatología UNAM

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

**Dr. Erik Antonio Cimé Aké**

Médico residente de segundo año de la Especialidad de Reumatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**No. De Registro IRE-4027-22-22-1**

## ÍNDICE.

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>7</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>14</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>22</b>
<b>TABLAS Y FIGURAS</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>42</b>

## RESUMEN.

**Título:** Trombocitopenia grave en lupus eritematoso generalizado: respuesta a diferentes esquemas terapéuticos. **Objetivo:** Analizar la respuesta a los tratamientos para la trombocitopenia grave en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). **Material y métodos:** Diseño de una cohorte retrospectiva de todos los pacientes con LEG hospitalizados por trombocitopenia de menos de 30,000/ $\mu$ L plaquetas, desde enero 2010 a diciembre 2019. Fue revisado el expediente para obtener información demográfica y clínica durante la hospitalización y el seguimiento a un año. Fueron aplicadas la prueba de chi-cuadrada, de U de Mann-Whitney y de regresión de Cox. **Resultados:** Se incluyeron a 47 pacientes, el 83% eran mujeres, con una mediana de edad de 31 años. El 17% de los pacientes presentó recaída en 35.7 sem. Con el tratamiento de inducción con ciclofosfamida (CFM) se alcanzaron menos remisiones en comparación con los otros inmunosupresores (42.9%, p 0.034). La supervivencia libre de recaída no demostró ser diferente para ninguno de los tratamientos agudos de acuerdo al glucocorticoide utilizado. La inducción con CFM presentó una menor supervivencia libre de recaída al compararse con la inducción con rituximab (RTX) (CFM 43.6 sem. vs. RTX 51.8 sem., p 0.040) o azatioprina (AZA) (CFM 43.6 sem. vs. AZA 51.2 sem., p 0.024). La administración de antimalárico se asoció con una mayor supervivencia libre de recaída (51.6 sem. vs. 45.0 sem., p 0.021). Durante el seguimiento, la actividad renal y la hematológica adicional fueron factores de riesgo independientes para presentar recaída (HR 10.76, IC 1.4-11.0, p 0.046 y HR 15.41, IC 1.2-23.4, p 0.049). El único tratamiento que presentó un mayor porcentaje de complicaciones fue la esplenectomía (66.7% vs. 33.3%, p 0.014). **Conclusiones:** El tratamiento agudo inicial con prednisona 1 mg/kg/día parecería ser similar en eficacia y eventos adversos al manejo con bolos de glucocorticoide. La terapia de inducción con AZA o RTX proporcionó una mayor supervivencia libre de recaída en comparación con la CFM y la adición de antimalárico mejoró la supervivencia libre de recaída. Nuestro estudio aporta pruebas que podrían contribuir a lograr una mejor estrategia de tratamiento para estos pacientes.

**Palabras clave:** trombocitopenia inmune, respuesta, supervivencia libre de recaída, ciclofosfamida, rituximab.

## **ABSTRACT.**

**Title:** Severe thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to different treatment regimens. **Objective:** To analyse the response to different therapeutic schemes for severe thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Material and methods:** We performed a retrospective cohort study, which included SLE patients who were hospitalized for thrombocytopenia of less than 30,000/ $\mu$ L platelets, from January 2010 to December 2019. Demographic and clinical information was obtained from clinical records. Chi-square test, Mann-Whitney U test and Cox regression were performed for statistical analysis. **Results:** Forty-seven patients were included, 83% were women with a median age of 31 years. Seventeen per cent of patients relapsed within 35.7 wk. Induction treatment with cyclophosphamide (CYC) had the lowest remission rate (42.9%, p 0.034). Relapse-free survival did not differ for any of the acute treatments according to the glucocorticoid regime. Induction with CYC had a lower relapse-free survival when compared to induction with rituximab (RTX) (CYC 43.6 wk vs. RTX 51.8 wk, p 0.040) or azathioprine (AZA) (CYC 43.6 wk vs. AZA 51.2 wk, p 0.024). Antimalarial administration was associated with longer relapse-free survival (51.6 wk vs. 45.0 wk, p 0.021). During follow-up, additional renal and other hematologic activity were independent risk factors for relapse (HR 10.76, CI 1.4-11.0, p 0.046 and HR 15.41, CI 1.2-23.4, p 0.049). The only treatment with a higher percentage of complications was splenectomy (66.7% vs. 33.3%, p 0.014). **Conclusions:** Initial acute treatment with 1 mg/kg/day prednisone appears to be similar in efficacy and adverse events to glucocorticoids pulses. Induction therapy with AZA or RTX provided longer relapse-free survival compared to CYC, and the addition of antimalarial improved relapse-free survival. Our study provides evidence that could contribute to better treatment strategies for severe thrombocytopenia in SLE patients.

**Key words:** immune thrombocytopenia, response, relapse-free survival, cyclophosphamide, rituximab.

## INTRODUCCIÓN.

La trombocitopenia inmune es un trastorno que se caracteriza por la destrucción periférica de las plaquetas y el compromiso de su producción en médula ósea mediada por autoanticuerpos y otros mecanismos inmunológicos (1). Puede suceder como un evento primario o en el contexto de alguna enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso generalizado (LEG) (2). La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), definen a la trombocitopenia como menos de 100,000/ $\mu$ L plaquetas por actividad de LEG descartando otro factor desencadenante (3). Se clasifica en leve de 50,000-100,000/ $\mu$ L, moderada entre 20,000-50,000/ $\mu$ L y grave con menos de 20,000/ $\mu$ L (4). Globalmente, se reporta una incidencia del LEG de 0.3-31.5 casos por 100,000 habitantes y la prevalencia de 50-100 por 100,000 individuos (5). En México, la prevalencia reportada es de 70 casos por 100,000 adultos (6). Las manifestaciones hematológicas se presentan en una gran cantidad de pacientes con LEG, con una frecuencia aproximada del 50% (7). Incluso en pacientes con lupus que cursan con terapia de reemplazo renal, la actividad hematológica es la manifestación más frecuente en un 42% (8). Concretamente, la trombocitopenia por LEG se reporta en el 7-30% de los pacientes durante su evolución y dentro de este subgrupo, la frecuencia de trombocitopenia leve es de 54.8%, moderada de 24.8% y grave de 20.4% (2,9,10). En un análisis previo realizado en diversos grupos étnicos con LEG, se documentó que los pacientes hispanos presentan dos veces más riesgo de cursar con trombocitopenia (11). Por lo tanto, la trombocitopenia es una manifestación frecuente en nuestros pacientes con LEG.

El principal mecanismo causante de la trombocitopenia en LEG está mediado por anticuerpos anti-plaquetas dirigidos contra glicoproteínas (GP) específicas de la membrana plaquetaria. Estos anticuerpos se encuentran en 60% de los casos y el anti-GP IIb/IIIa es el más frecuente (30-70%) (2,12). Anticuerpos similares son los dirigidos contra  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 integrina, GP Ia/IIa y GP IbIX (2,13). La unión de las plaquetas con los anticuerpos anti-plaquetas favorece su fagocitosis por

macrófagos del sistema reticuloendotelial culminando en su destrucción en el bazo o en el hígado (13). Otros anticuerpos implicados son aquellos que tienen como ligando a la trombopoyetina o a su receptor c-mpl, presentes en un 23 a 39% de los casos y que podrían participar en el desarrollo de hipoplasia amegacariocítica y pobre respuesta a esteroides (12,14). Los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) se asocian con el desarrollo de trombocitopenia en LEG, especialmente el anticoagulante lúpico (AL), el isotipo IgM de anticardiolipina (aCL IgM), el anti ácido fosfatídico, anti fosfatidilinositol y el anti fosfatidilserina (15,16). Por otro lado, se considera que la inmunidad celular podría desempeñar un papel al reportarse T CD4+ autorreactivos que reconocen como epítipo a la GP IIb/IIIa, activando a su vez a células B productoras de anticuerpos potenciando la destrucción plaquetaria (13,17,18). Finalmente, en estos pacientes, la trombocitopenia también puede ser resultado de inmunidad mediada por complemento (2).

La trombocitopenia dentro del espectro clínico de LEG es una manifestación relevante tanto al momento de su presentación como durante su evolución y desenlace (10). En un momento agudo, la trombocitopenia grave puede condicionar hemorragias importantes en un 76.3% y una mortalidad asociada del 10% (19). González-Naranjo y cols., (20) identificaron que la presencia de trombocitopenia como cuadro inicial de LEG incrementó seis veces el riesgo (razón de momios (RM) 6.26) de recaída por esta misma actividad. Mientras que Minowa y cols. (21) reportaron dos veces más riesgo (RM 2.2) de cursar con nuevos brotes de LEG a cualquier nivel. Otros estudios indican que la trombocitopenia en LEG se asocia con actividad renal, neurológica, anemia hemolítica autoinmune (AHAI), así como mayor puntaje de actividad y daño crónico acumulado (10,22). Recientemente un metaanálisis realizado por Chen y cols. (23) concluyó que los pacientes con LEG que presentan trombocitopenia tienen mayor riesgo de mortalidad (RM 4.57) y daño orgánico terminal (RM 3.31). Por lo tanto, resulta evidente el papel pronóstico de la trombocitopenia en LEG.



La trombocitopenia clínicamente significativa (plaquetas menores de 30,000/ $\mu$ L) requiere tratamiento, para lo cual existen diferentes opciones (4,5). Su manejo suele ser complejo, con respuestas inconstantes, siendo incluso frecuente la falta de respuesta (24,25). La primera línea de tratamiento son los glucocorticoides (GC), que en el escenario agudo con plaquetas mayores de 15,000-20,000/ $\mu$ L, pueden indicarse en forma de prednisona (PDN) 1 mg/kg/día; por otro lado, ante valores menores de plaquetas con o sin sangrado activo, suelen administrarse bolos de metilprednisolona (MTP) (250-1,000 mg/día por 3-5 días) o su equivalente en dexametasona (DXM), seguidos de 0.5-1.0 mg/kg/día de PDN o su equivalente (4,26). Se observa una mejoría inicial con GC en el 60%; sin embargo, la respuesta sostenida únicamente se alcanza en el 20% (27). En pacientes con pobre respuesta a GC o con contraindicación a los mismos, la recomendación es administrar inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a dosis de 1 g/kg en el día 1 y día 2; sin embargo, su respuesta es transitoria (26,28). En pacientes que respondieron al tratamiento inicial, para el tratamiento crónico ahorrador de esteroide, diferentes inmunosupresores (IS) se han utilizado con diferentes grados de éxito (5,27). Los primeros reportes de azatioprina (AZA) (0.5-2.0 mg/kg/día) utilizada en trombocitopenia en LEG indicaban una respuesta del 60% o incluso del 100% en pequeñas series de casos (29,30). Con respecto al micofenolato de mofetilo (MMF) a dosis de 1-2.5 g/día, reportes de casos demostraron su utilidad en el manejo de trombocitopenia por LEG, especialmente en aquellos casos refractarios a otros inmunosupresores (27,31). Los inhibidores de calcineurina son otra opción de tratamiento crónico en estos pacientes, al respecto, inicialmente se identificó la eficacia de la ciclosporina (1 mg/kg/día) (32) y recientemente Li y cols. (18) evidenciaron una respuesta completa del 75% después de 6 meses de tratamiento con tacrolimus a dosis de 1 mg cada 12 h. De igual forma, como manejo concomitante al GC oral, se reportó mejor evolución con la administración de danazol (200-800 mg/día) y de hidroxicloroquina (200-400 mg/día) (33,34). Por otro lado, los pacientes con trombocitopenia que no presentaron respuesta al manejo agudo o que presentan recaída tomando inmunosupresores, son candidatos a recibir ciclofosfamida (CFM) o rituximab (RTX) (5,26). Al respecto, la

CFM a dosis 500-1200 mg/mes por 3-6 meses o 500 mg cada dos semanas por tres meses fueron útiles en la inducción a la remisión (35,36). En cuanto al RTX, el esquema de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/semana por 4 dosis o 1 g en el día 1 y 15, demostraron su eficacia alcanzando respuesta completa a los tres meses de 76.9% (25,37). Chen y cols. (38) en una serie de casos de LEG, utilizando RTX a dosis bajas (100 mg/semana por 4 dosis), determinaron una respuesta general y completa de la trombocitopenia a los seis meses en un 70% y 60%, respectivamente. Al valorar recaídas de trombocitopenia posterior al tratamiento con RTX, Jovancevic y cols. (25) encontraron frecuencias de 37.5% entre 3-9 meses de seguimiento. En pacientes no respondedores a las opciones previas, escasos reportes proponen como tratamiento de última línea a los fármacos agonistas de trombopoyetina, como el caso publicado por Shima y cols. (39) utilizando eltrombopag y la serie de casos de Lusa y cols. (9) con respuesta al romiplostim en el recuento plaquetario del 75% de los casos posterior a un mes de seguimiento. La esplenectomía es considerada la última opción de tratamiento y tiene entre 35-38% de recaídas durante el seguimiento (40).

A pesar de la combinación de las diferentes opciones terapéuticas para trombocitopenia grave en LEG, hasta un 12-15% de los pacientes no responderán al manejo y en aquellos que presentan una respuesta inicial, sólo un 20% estarán libres de recaídas (9,27). El curso de la trombocitopenia en LEG se caracteriza por sus frecuentes recaídas a pesar de encontrarse bajo diferentes esquemas de inmunosupresión, lo cual supone un escenario desfavorable por el mal pronóstico que implica su presencia (23). Son escasos los estudios en LEG que analizan la respuesta y recaída de la trombocitopenia de acuerdo al esquema terapéutico o combinación de fármacos recibidos, por lo que aún no están bien establecidos los esquemas de tratamiento ideal debido a falta de evidencia (10). Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue analizar la respuesta a los diferentes esquemas terapéuticos para la trombocitopenia grave en pacientes con LEG.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Pacientes**

Se incluyeron pacientes con LEG de acuerdo a los criterios de clasificación 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (41) y/o 2019 EULAR/ACR (Anexo 1) (3), con 18 años o más, de cualquier género, que fueron hospitalizados por trombocitopenia por LEG con menos de 30,000/ $\mu$ L plaquetas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) entre enero de 2010 y diciembre de 2019 y con seguimiento de por lo menos un año a partir del inicio del tratamiento recibido para trombocitopenia. Se excluyeron a los pacientes con otra enfermedad reumatológica diferente a síndrome antifosfolípido o síndrome de Sjögren, con trombocitopenia debido a una etiología diferente de LEG, con diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica, presencia de pseudotrombocitopenia o infección por virus de hepatitis B, virus de hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana, así como pacientes con expedientes clínicos electrónicos o físicos con más de 20% de datos faltantes.

### **Diseño**

Se realizó un estudio de tipo cohorte histórica. Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección fueron incluidos. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y de Ética del INCMNSZ con número de registro IRE-4027-22-22-1 (Anexo 2). Se identificó, en el archivo clínico del instituto, a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se recabó el expediente clínico de cada uno de ellos para obtener la información demográfica (género, edad al diagnóstico de LEG, edad a la hospitalización por trombocitopenia, duración del LEG), clínica (historial de actividades, comorbilidades, tratamiento previo, tipo de hemorragia (Anexo 3), actividad concomitante del LEG, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K, Anexo 4) (42), SLICC/ACR Damage Index (SDI, Anexo 5)) (43), de laboratorio (plaquetas, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, complemento C3 (C3), complemento C4 (C4), anti-DNA<sub>dc</sub>) y de su evolución (dosis acumulada de

glucocorticoide sistémico, tratamiento concomitante, complicación del tratamiento, infección, hospitalización, tratamiento de rescate, defunción). El perfil inmunológico recabado incluyó: anti-Sm, anti-nucleosomas, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, aCL IgG, aCL IgM, anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 (a $\beta$ 2GP1) IgG, a $\beta$ 2GP1 IgM, AL. El período analizado comprendió desde la fecha de hospitalización por trombocitopenia grave hasta un año posterior al inicio del tratamiento para esta manifestación o hasta la fecha de defunción en aquellos pacientes que fallecieron dentro del primer año de seguimiento. Se capturó la información en una base de datos en formato Excel diseñada ex profeso (Anexo 6) con la finalidad de registrar las variables de estudio. La información faltante se complementó con el archivo electrónico de nuestro Instituto.

### **Esquemas de tratamiento**

El manejo terapéutico indicado para la trombocitopenia grave se clasificó de la siguiente forma: tratamiento agudo, de inducción, mantenimiento y otros tratamientos. El tratamiento agudo incluyó bolos de MTP o bolos de DXM, continuándose ambos con PDN 1 mg/kg/día; otras opciones incluyeron el tratamiento inicial con PDN 1 mg/kg/día e IGIV. Todos los pacientes recibieron PDN 1 mg/kg/día por un mes, con posterior esquema de reducción de la dosis, indicado junto al inmunosupresor de inducción o de mantenimiento. El tratamiento inmunosupresor de inducción (que comprendió los primeros 6 meses de tratamiento) tenía las siguientes opciones: AZA, MMF, inhibidor de calcineurina, CFM o RTX, cada una a dosis variables. Para la inmunosupresión de mantenimiento (tratamiento que continuó posterior a los primeros 6 meses) se consideró: AZA, MMF, inhibidor de calcineurina y RTX, cada una a dosis variables. La esplenectomía, el antimalárico y danazol fueron considerados como otros tratamientos, indicados en conjunto a los otros esquemas terapéuticos mencionados en cualquier momento durante el seguimiento. Todas las opciones de tratamiento se administraron de acuerdo al criterio del médico reumatólogo tratante.

## **Desenlaces**

Los tipos de respuesta fueron evaluados de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana de Hematología: conteo de plaquetas  $\geq 30,000/\mu\text{L}$  y al menos duplicando su valor basal después de 1 semana del inicio del tratamiento (respuesta temprana), después de 1 mes del inicio del tratamiento (respuesta inicial) o después de 6 meses del inicio del tratamiento (respuesta duradera) (44). La remisión se consideró cuando un paciente presentaba un conteo de plaquetas  $\geq 100,000/\mu\text{L}$  después de 12 meses del inicio del tratamiento (44).

Se determinó que un paciente presentaba recaída cuando el conteo de plaquetas era  $<100,000/\mu\text{L}$  en al menos dos determinaciones separadas por más de 24 horas (45). Nuevo tratamiento fue definido como aquel cambio en el tratamiento crónico debido al descenso del conteo plaquetario, otra actividad o toxicidad a los medicamentos, manifestado con cualquiera de las siguientes: 1) incremento de la dosis de glucocorticoide, 2) incremento de la dosis del inmunosupresor o 3) cambio del tipo de inmunosupresor (46).

Por otro lado, la supervivencia libre de recaída fue determinado como las semanas comprendidas desde la fecha de hospitalización por trombocitopenia por LEG hasta la fecha en la cual se estableció la recaída (paciente con recaída) o hasta un año posterior al inicio del tratamiento administrado para esta manifestación o hasta la fecha de defunción en aquellos pacientes que fallecieron durante el seguimiento (paciente sin recaída) (45). Por último, el tiempo libre de nuevo tratamiento se delimitó como las semanas comprendidas desde la fecha de hospitalización por trombocitopenia por LEG hasta la fecha en la cual se estableció el nuevo tratamiento (paciente con nuevo tratamiento), o hasta un año posterior al inicio del tratamiento administrado para esta manifestación, o hasta la fecha de defunción en aquellos pacientes que fallecieron durante el seguimiento (paciente sin nuevo tratamiento) (46).

## **Análisis estadístico**

Los registros capturados en la base de datos de Excel se importaron y analizaron en el software estadístico SPSS versión 26.0. Las variables categóricas se

reportaron como frecuencias y porcentajes; las variables continuas como medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles, dependiendo de la distribución encontrada en la prueba Kolmogórov-Smirnov. Con la finalidad de comparar las diferencias entre el grupo de pacientes con recaída y los que no tuvieron recaída, así como para determinar la asociación entre los tipos de tratamiento y los tipos de respuesta o recaída, se llevó a cabo la prueba de chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Para encontrar diferencias entre la supervivencia libre de recaída y el tiempo a nuevo tratamiento, con respecto a las variables nominales, se llevó a cabo prueba t de student o U-Mann-Whitney de acuerdo a la distribución. Se utilizó el modelo de Kaplan-Meier para establecer la supervivencia libre de recaída y el tiempo a nuevo tratamiento de acuerdo de los tratamientos recibidos, llevando a cabo la prueba de Logrank de Mantel-Cox para el análisis univariado y el modelo de regresión de Cox para el análisis multivariado con la finalidad de encontrar diferencias de la supervivencia libre de recaída y el tiempo a nuevo tratamiento en función de los esquemas terapéuticos administrados. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con una  $p < 0.05$  y un intervalo de confianza (IC) al 95%.

## RESULTADOS.

Un total de 47 pacientes con diagnóstico de LEG fueron incluidos en el estudio, con un rango de edad entre 18-68 años y una mediana de 31 años, predominando el género femenino (83.0%), con una mediana de edad al diagnóstico de 26 años y de evolución de 4 años. Ocho pacientes (17.0%) presentaron recaída en 35.7 sem (rango intercuantil 13.9-45.5 sem), mientras que 12 (27.3%) tuvieron un nuevo tratamiento durante su seguimiento.

Los pacientes con recaída contaron con un historial de actividad del LEG caracterizado por tener altas frecuencias de manifestaciones articulares (50.0%), cutáneas (50.0%) y serológicas (50.0%); la comorbilidad más frecuente fue la obesidad, mientras que el tratamiento más común utilizado antes de su ingreso fue el antimalárico (50.0%), seguido de MMF (25.0%). En cuanto al cuadro clínico adicional del LEG al momento del ingreso de estos pacientes, se encontró mayor frecuencia de actividad serológica (100.0%), cutánea (37.5%) y renal (25.0%). Los pacientes con recaída presentaron mayor frecuencia de síndrome antifosfolípido (SAF) (62.5% vs. 25.6%, p 0.056) y un menor puntaje SDI (0 vs. 1, p 0.031) (Tabla 1).

La cantidad de plaquetas al ingreso, los reactantes de fase aguda, complemento y anti-DNA<sub>dc</sub> fueron similares entre los grupos con o sin recaída. El aCL IgM (75.0%) fue el anticuerpo más frecuente en el grupo de pacientes con recaída, seguido de aCL IgG (62.5%), a $\beta$ 2GP1 IgG (62.5%) y AL (62.5%) (Tabla 2).

Los pacientes con recaída recibieron con mayor frecuencia CFM (50.0% vs. 12.8%, p 0.033) y antimaláricos (87.5% vs. 41.0%, p 0.020) para el tratamiento de la trombocitopenia grave. Durante el seguimiento de este grupo de pacientes, se documentó mayor frecuencia de actividad renal y de otras hematológicas. Adicionalmente, para el final del seguimiento, estos pacientes tuvieron mayor puntaje SLEDAI-2K y dosis acumulada de glucocorticoide sistémico (Tabla 3).

Se analizó el tratamiento que recibieron los pacientes para la trombocitopenia grave, encontrando que los bolos de MTP (68.1%) con dosis total de 3 g fue el tratamiento agudo más utilizado. La AZA, principalmente a dosis de 2 mg/kg/día, fue el inmunosupresor de inducción (40.4%) y de mantenimiento (48.9%), más comúnmente indicado. Los antimaláricos se administraron en casi la mitad de los pacientes (48.9%) y el 21.3% fue tratado con esplenectomía (Tabla 4).

La respuesta temprana se identificó en un 57.4%, la inicial en 91.5%, duradera en 83.0% y remisión en el 72.3%. No se encontró alguna diferencia significativa en cada uno de los tipos de respuesta con respecto al tipo de tratamiento agudo administrado. El tratamiento de inducción con CFM presentó una significativa menor respuesta inicial (77.8%, p 0.039), duradera (66.7%, p 0.048) y remisión (42.9%, p 0.034) comparado con los otros inmunosupresores. De manera similar, el mantenimiento con MMF tuvo una menor respuesta duradera (78.6%, p 0.044) (Figura 1). No se encontró alguna diferencia significativa al evaluar los tipos de respuesta con los tratamientos concomitantes.

La supervivencia libre de recaída no demostró ser significativamente diferente al ser comparada de acuerdo a los tipos de tratamiento agudo. La inducción con CFM presentó una menor supervivencia libre de recaída al compararse con la inducción con rituximab (RTX) (CFM 43.6 sem. vs. RTX 51.8 sem., p 0.040) o azatioprina (AZA) (CFM 43.6 sem. vs. AZA 51.2 sem., p 0.024). No se encontró alguna diferencia significativa sobre la supervivencia libre de recaída acorde al tipo de tratamiento de mantenimiento, esplenectomía o danazol, sin embargo, la administración de antimalárico se asoció con una mayor supervivencia libre de recaída (51.6 sem. vs. 45.0 sem., p 0.021) (Figura 2). Por otro lado, la inducción con CFM cursó con menor tiempo a nuevo tratamiento al comparar con la inducción con MMF (CFM 46.9 sem. vs. MMF 48.9 sem, p 0.042), sin encontrar diferencia alguna al analizar el tiempo a nuevo tratamiento conforme a los otros esquemas terapéuticos (Figura 3). No se encontraron otras diferencias significativas, en términos de supervivencia libre de recaída y tiempo a nuevo



tratamiento, al comparar las diferentes opciones farmacológicas entre sí o de manera combinada dentro de cada grupo de tratamiento.

Durante el seguimiento, la actividad renal y la hematológica adicional fueron factores de riesgo independientes para presentar recaída de la trombocitopenia (HR 10.76, IC 1.4-11.0, p 0.046 y HR 15.41, IC 1.2-23.4, p 0.049, respectivamente) (Tabla 5). Por otro lado, la actividad hematológica adicional durante el seguimiento fue factor de riesgo independiente para requerir nuevo tratamiento (HR 10.80, IC 1.3-83.5, p 0.023) (Tabla 6). De los pacientes con recaída, tres recibieron un tratamiento de rescate: un paciente fue sometido a esplenectomía, otro recibió RTX y el tercero dosis altas de PDN. Los cambios en el manejo que recibieron los pacientes con nuevo tratamiento fueron: cuatro iniciaron con MMF, dos recibieron AZA, uno RTX y el resto incrementaron la dosis de PDN.

En cuanto a las eventualidades asociadas a los esquemas terapéuticos, la dosis acumulada de GC sólo fue diferente de acuerdo al tipo de tratamiento agudo utilizado, siendo significativamente mayor la dosis acumulada en los pacientes que recibieron bolos de MTP. El único tratamiento que presentó un mayor porcentaje de complicaciones fue la esplenectomía (66.7% vs. 33.3%, p 0.014): tres pacientes con sangrado del lecho quirúrgico y un paciente con colección intraabdominal. La infección que con mayor frecuencia presentaron los pacientes fue neumonía adquirida en la comunidad (21.3%), seguida de infección de vías respiratorias altas (6.4%), infección gastrointestinal (6.4%), pielonefritis (4.3%) e infección de tejidos blandos (4.3%); sin embargo, no se encontró diferencia al analizar la presencia de infecciones acorde a los diferentes tipos de tratamientos indicados. Por último, durante el seguimiento, dos pacientes fueron hospitalizados por una nueva actividad de LEG y en ambos casos, los pacientes recibieron inducción con CFM (Tabla 7). Cuatro pacientes fallecieron, dos por complicaciones derivadas de neumonía adquirida en la comunidad, uno por neumonía intrahospitalaria y otro por hemorragia alveolar difusa concomitante al ingreso.

## DISCUSIÓN.

Este estudio encontró diferencias significativas de acuerdo a los esquemas terapéuticos administrados para la trombocitopenia grave en pacientes con LEG en términos de respuesta y recaída. No encontramos diferencia entre los esquemas de tratamiento agudo con glucocorticoide en cuanto a los diferentes desenlaces. Sin embargo, en relación a los inmunosupresores, la inducción con ciclofosfamida presentó una menor respuesta inicial, duradera y remisión, así como menor supervivencia libre de recaída en comparación con la inducción con azatioprina o rituximab. Además, el mantenimiento con micofenolato de mofetil contó con menor respuesta duradera comparado con el manejo con azatioprina o rituximab; y la administración de antimalárico se asoció con mayor supervivencia libre de recaída. Adicionalmente, la inducción con CFM se asoció con un menor tiempo a nuevo tratamiento al comparar con la realizada con MMF.

En nuestro conocimiento, sólo dos estudios han comparado la respuesta a los diferentes tratamientos administrados para la trombocitopenia en LEG. En una cohorte retrospectiva, Arnal y cols. (47) analizaron el tratamiento agudo de la trombocitopenia de moderada a grave por LEG, señalando únicamente que la combinación de prednisona con danazol o con hidroxicloroquina y la esplenectomía lograban mayores porcentajes de remisión. Por otro lado, Jung y cols. (10) en otra cohorte retrospectiva de pacientes con LEG y trombocitopenia leve a grave, establecieron que la administración de diferentes dosis de glucocorticoide o diferentes tipos de inmunosupresor no se asoció con remisión. A diferencia de lo indicado por otros autores, nosotros sí encontramos diferencias en la respuesta y recaída de los pacientes durante el año de seguimiento en función del tratamiento inmunosupresor recibido. Esto puede ser resultado de que nuestro estudio incluyó únicamente a pacientes con trombocitopenia grave, se estableció una clasificación de los esquemas terapéuticos a través del cual se realizó el análisis comparativo y se siguió de manera estricta la evolución de los pacientes. Además, en los reportes previos no existe un consenso sobre la definición de respuesta y recaída para esta manifestación hematológica del LEG.

La respuesta aguda y en el seguimiento al esquema terapéutico inicial con PDN 1 mg/kg/día fueron similares a la obtenida con bolos de metilprednisolona o dexametasona, lo cual podría ser resultado de que el principal efecto GC no genómico, asociado con el incremento del conteo plaquetario, como lo es la reducción en la fagocitosis plaquetaria por macrófagos, se logra con dosis altas de GC, misma que se podría alcanzar tanto por vía oral o en forma de bolos intravenosos (48,49). Por lo anterior, aunque se encuentra fuera del diseño del presente estudio, sería interesante investigar en ensayos clínicos posteriores las diferencias sobre la eficacia de combinar bolos de GC con esquemas de GC oral reducidos o con rápido descenso.

Nuestros resultados demostraron que el tratamiento de inducción con AZA o RTX podría ser superior al llevado a cabo con CFM para mejorar la respuesta y reducir las recaídas. Desde hace más de 30 años, Boumpas y cols. (50) documentaron la efectividad de la CFM intravenosa en siete pacientes con LEG y trombocitopenia refractaria a GC. En la literatura se pueden encontrar reportes de caso o pequeñas series de casos de pacientes que fallaron a GC, IGIV o AZA y que fueron tratados satisfactoriamente con CFM (51). La CFM es un inmunosupresor con evidencia clara de su eficacia en otras manifestaciones graves del LEG, pero la presencia de toxicidad urinaria, hematológica, gonadal y el riesgo de malignidad, fomenta la búsqueda de otras opciones de inmunosupresión con mayor tolerancia, especialmente para el manejo de la trombocitopenia que por su evolución requiere de inmunosupresión prolongada (52). Nuestros hallazgos son los primeros en informar una posible menor eficacia de la CFM comparada con otras opciones menos tóxicas de tratamiento de inducción para la trombocitopenia, probablemente debido a que en estudios previos la CFM fue utilizada en conjunto con otros inmunosupresores y no compararon su desempeño en el control plaquetario (10,53).

La evidencia que apoya a la AZA como tratamiento para la trombocitopenia se encuentra respaldada únicamente por pequeñas series de casos o reportes de caso individuales (2), por lo que el nivel de evidencia sobre su efectividad es realmente bajo o muy bajo. Sin embargo, sigue siendo frecuentemente indicado

debido a su adecuada tolerancia y al ser comúnmente empleado para otras manifestaciones del LEG, incluso recientemente se documentó un caso exitoso con este medicamento con trombocitopenia amegacariocítica por LEG (54).

Por otro lado, trabajos previos con mejor nivel de evidencia, demostraron la utilidad del RTX en el manejo de la trombocitopenia refractaria en LEG, como la cohorte retrospectiva multicéntrica llevada a cabo por Serris y cols. (55), en la cual se utilizó RTX a dosis de 1 g en el día 1 y 15 o 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 dosis, con similar respuesta obtenida. También, el reciente estudio de intervención de Zhang y cols. (56), que empleó 200 mg de RTX en el día 1 y 15 demostró dicha utilidad. A diferencia de lo que sucede en la trombocitopenia inmune primaria (TIP), en donde el RTX es recomendado como uno de los tratamientos de segunda línea, en el caso del LEG, aún no existe un consenso sobre la dosis ni momento óptimo en la cual sería conveniente iniciar la inmunosupresión con RTX. Como se observa en los reportes previos, suele indicarse cuando otras opciones terapéuticas han fallado y hasta la actualidad no existe una definición homogénea de refractariedad para esta manifestación hematológica (44,55,56). Escasos estudios en LEG previamente compararon el desempeño específico del RTX contra otros inmunosupresores para el tratamiento de la trombocitopenia significativa. Roussotte 2022 y cols. (57) identificaron una mayor supervivencia libre de recaída en los pacientes tratados con este medicamento que aquéllos que recibieron AZA o agonista de receptor de trombopoyetina, y recientemente Sun y cols. (58), confirmaron que el manejo con RTX otorgó una mayor remisión en comparación con ciclosporina. De manera similar, nuestros resultados establecieron que la inducción con RTX otorgó una mejor respuesta y mayor supervivencia libre de recaída, especialmente en comparación con la alcanzada con CFM. Si bien existen múltiples elementos del sistema inmune innato y adaptativo que participan en la generación de la trombocitopenia inmune en los pacientes con LEG, el linaje de los linfocitos B juega un papel central en su desarrollo, debido a que el principal mecanismo patogénico específico de esta manifestación es la generación y persistencia de anticuerpos anti-plaquetas, con posterior destrucción plaquetaria (59). Por lo tanto, parecería ser que la depleción

de células B con RTX no sólo debería de limitarse a casos considerados como refractarios, sino que podría ser utilizada como una mejor estrategia inicial de inducción a la remisión de la trombocitopenia, especialmente tomando en cuenta la respuesta variable a otras opciones farmacológicas, así como una alta frecuencia de recaídas. Sin embargo, para confirmar esta propuesta se requieren de nuevos ensayos clínicos.

La comparación del desempeño del MMF con la conseguida con otras opciones de inmunosupresión en LEG no se ha evaluado en análisis previos (2,27). En otro contexto, en un ensayo clínico controlado en pacientes con TIP realizado por Bradbury y cols. (60) se concluyó que la combinación de MMF con GC, como tratamiento de primera línea, obtuvo mayor remisión y menores recaídas. De cierta forma, nuestros resultados fueron diferentes al encontrar una menor respuesta duradera con el tratamiento de mantenimiento basado en el MMF. No obstante, es evidente que se requieren ensayos clínicos que tengan como objetivo encontrar la mejor opción de mantenimiento para estos pacientes.

Similar a lo descrito por Blasco y cols. (61) y por Khellaf y cols. (62), la adición de la hidroxiclороquina al tratamiento inmunosupresor de nuestros pacientes favoreció su control al obtenerse una significativamente mayor supervivencia libre de recaídas independientemente del esquema terapéutico concomitante administrado. Por lo tanto, estos resultados confirman el importante papel de los antimaláricos en el control de las manifestaciones hematológicas de pacientes con LEG.

Diferente a lo indicado por diversos autores (52,59,60,63), nuestros pacientes tuvieron un porcentaje más alto de respuesta y remisión, probablemente debido a que en la literatura previa el tiempo de seguimiento es diferente, el lapso temporal para considerar respuesta es inconstante y no se realiza una distinción entre tratamiento agudo, inducción y mantenimiento. De igual forma, la frecuencia de recaídas suele ser variable en las diferentes cohortes, cuantificándose entre el 15.4-29.0% (57,64), por lo que la obtenida en nuestros pacientes fue la esperada. Por lo tanto, la presencia de recaída de la trombocitopenia en LEG es variable pero constante en cualquier población, demostrando su importante papel como un

desenlace en la evolución de estos pacientes que conlleva a mayor morbimortalidad.

En nuestros pacientes, la actividad hematológica adicional, principalmente la AHAI, resultó ser un factor de riesgo tanto para recaída como para nuevo tratamiento de la trombocitopenia, y al mismo tiempo, la actividad renal durante el seguimiento fue un factor de riesgo independiente asociado a recaída de la trombocitopenia. Estos resultados coinciden con diversos reportes en LEG como el realizado por González-Naranjo y cols. (20) quienes establecieron a la AHAI como un factor de riesgo para desarrollar trombocitopenia o como el estudio de Su y cols. (65) que propone a la AHAI como una variable predictor de trombocitopenia refractaria. La combinación de AHAI con trombocitopenia inmune, también denominado síndrome de Evans, refleja un estado profundo de alteraciones en la regulación inmunológica en los pacientes con LEG. La coexistencia de estos dos trastornos sugiere un mecanismo patogénico común, que implica la presencia de autoanticuerpos específicos o antifosfolípidos dirigidos contra la membrana eritrocitaria y plaquetaria con posterior fagocitosis por macrófagos del sistema retículo-endotelial y adicionalmente (65,66). Otra posible conexión patogénica entre estas dos manifestaciones hematológicas en el LEG podría ser mediada por el sistema del complemento, puesto que en la AHAI se han descrito deficiencias adquiridas de las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59, mientras que en la trombocitopenia el complemento participa activamente en la destrucción plaquetaria (20,66). En cuanto a la nefritis lúpica (NL), Abdel Galil y cols. (67) asociaron dicha manifestación con trombocitopenia y de manera similar Jiang y cols. (68) señalaron que la NL es un factor de riesgo independiente para la trombocitopenia en LEG. Si bien la lesión renal y la trombocitopenia pueden desarrollarse en conjunto como en el contexto de la microangiopatía trombótica (MAT), en la cual el daño endotelial y la trombosis microvascular conducen hacia la trombocitopenia y daño renal (69), ambas manifestaciones también pueden coincidir fuera de esta complicación, como se demuestra en el seguimiento de nuestros pacientes que carecían de MAT. El mecanismo patogénico común entre la NL y trombocitopenia no es del todo claro, pero dentro de los posibles actores

que desempeñan un papel en la aparición de ambas entidades, la inmunidad mediada por el sistema del complemento parecería ser uno de los más relevantes, ya que por un lado, la activación del complemento a nivel renal por el depósito de complejos inmunes conduce a inflamación tisular y mayor producción de autoanticuerpos (70), mientras que por otro lado, la perturbación de los mecanismos reguladores del complemento en las plaquetas, como lo es la alteración de la expresión de proteínas de superficie (MCP, CD55, CD59, C1-INH y FH) o la disminución en la capacidad de eliminación del complejo de ataque de membrana, culminan en destrucción plaquetaria (70-72). Sin embargo, es probable que estos mecanismos únicamente expliquen parcialmente la presencia de ambas manifestaciones, por lo que se necesitan de estudios que tengan como objetivo analizar las bases patogénicas que vinculen ambos cuadros clínicos.

En el análisis de la presencia de infecciones o eventos adversos de acuerdo al tipo de tratamiento administrado, únicamente la esplenectomía presentó diferencias significativas. La morbilidad perioperatoria de la esplenectomía, como tratamiento de trombocitopenia grave por LEG suele ser baja o nula (73,74). Interesantemente, nosotros encontramos una mayor cantidad de complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico, sin mejoría en las diferentes respuestas, lo cual podría ser reflejo del perfil de los pacientes que fueron sometidos a esplenectomía, ya que se trataba de pacientes con una enfermedad refractaria, mayor actividad del LEG, con más estancia intrahospitalaria y que previamente recibieron una importante carga inmunosupresora.

La presencia de SAF no se asoció a recaída de la trombocitopenia, diferente a lo informado por Su y cols. (65) pero similar a lo identificado por Jiang y cols. (68). Aunque los anticuerpos antifosfolípidos desempeñan un rol en la destrucción inmunitaria plaquetaria, representan sólo un elemento menor dentro de la gran cantidad de variables que participan en la génesis de la trombocitopenia por LEG, lo que se evidencia al encontrar una asociación inconstante con recaída o refractariedad de esta manifestación, aunado a las propias diferencias étnicas y genéticas de las poblaciones estudiadas.

En nuestro estudio se observa que los elementos clínicos o de laboratorio con los que actualmente contamos parecen no ser suficientes para identificar aquellos pacientes que responderán o fallarán al tratamiento, por lo que sería conveniente encontrar algún marcador clínico, serológico o histológico que permita estratificar el riesgo de recaída de trombocitopenia y así poder dirigir el tratamiento. Por otro lado, existen otras opciones farmacológicas que podrían ser potencialmente útiles en el control de esta manifestación del LEG, al respecto, es escasa la información sobre empleo de los agonistas de la trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim) y en la actualidad, se cuenta con nuevas opciones terapéuticas que se han utilizado para el manejo de la trombocitopenia inmune, como el belimumab, telitacicept o sirolimus e incluso opciones más novedosas como el fostamatinib, rilzabrutinib o ruzlizumab podrían ser efectivas (59,75-77). Por lo anterior, debido a la escasez de ensayos clínicos controlados en trombocitopenia por LEG y de acuerdo a nuestros hallazgos, consideramos que es necesario llevar a cabo este tipo de estudios con fármacos como el rituximab, y en un futuro analizar el desempeño de la adición de los nuevos fármacos a los diferentes esquemas terapéuticos con la finalidad de lograr mayor beneficio en estos pacientes.

Nosotros reconocemos las limitaciones del estudio. La primera es que se realizó retrospectivamente en un solo centro y se incluyeron pacientes de un único grupo étnico. En segundo lugar, se contó con una heterogeneidad de los diferentes tratamientos administrados, los cuales fueron por indicación del médico reumatólogo tratante, sin seguir un esquema común en todos los casos. De igual forma, no existió una dosis constante de cada fármaco empleado, por lo que su variabilidad y el posible efecto sobre los desenlaces no pudieron ser evitados. Las fortalezas del estudio fueron que se propusieron los términos de tratamiento agudo, inducción y de mantenimiento para esta manifestación hematológica, se comparó la eficacia de los esquemas terapéuticos en términos de respuesta y recaída y estas últimas contaron con definiciones operacionales estrictas.



## **CONCLUSIONES.**

En pacientes con trombocitopenia grave en LEG el tratamiento agudo inicial con PDN 1 mg/kg/día parecería ser similar en eficacia y eventos adversos al manejo con bolos de GC. La terapia de inducción con AZA o RTX proporcionó una mayor supervivencia libre de recaída en comparación con la CFM. Los tratamientos que no se vieron favorecidos en este análisis fueron la CFM y esplenectomía. La adición de antimalárico mejoró la supervivencia libre de recaída.

La actividad renal y hematológica adicional durante el seguimiento de los pacientes fueron factores de riesgo independientes para presentar recaída de la trombocitopenia. Por otro lado, no se encontró diferencia significativa en cuanto a la frecuencia de infecciones o eventos adversos de acuerdo al tipo de inmunosupresor administrado.

Nuestro estudio aporta pruebas que podrían contribuir a lograr una mejor estrategia de tratamiento para estos pacientes por lo que sugerimos llevar a cabo ensayos clínicos que confirmen nuestros hallazgos, para eventualmente establecer una nueva guía de tratamiento para la trombocitopenia grave en LEG.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Shobha V, Sanil S, Roongta R. Eltrombopag: Efficacy and Safety in Steroid Refractory Lupus-Associated Immune Thrombocytopenia. *J Clin Rheumatol* 2020;26(7):274-278.
2. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun* 2016;74:139-160.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400-1412.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-745.
5. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):14-25.
6. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl* 2011;86:3-8.
7. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16039.
8. Barrera-Vargas A, Quintanar-Martínez M, Merayo-Chalico J, Alcocer-Varela J, Gómez-Martín D. Risk factors for systemic lupus erythematosus flares in patients with end-stage renal disease: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(3):429-35.
9. Lusa A, Carlson A. Safety and efficacy of thrombopoietin mimetics for refractory immune thrombocytopenia purpura in patients with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a case series. *Lupus* 2018;27(10):1723-1728.

10. Jung JH, Soh MS, Ahn YH, Um YJ, Jung JY, Suh CH, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2818.
11. Maningding E, Dall'Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence and Time to Onset of Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(5):622-629.
12. Galanopoulos N, Christoforidou A, Bezirgiannidou Z. Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications. *Mediterr J Rheumatol* 2017;28(1):20-26.
13. Witkowski M, Witkowska M, Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. *Eur J Haematol* 2019;103(6):531-541.
14. 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(1):71-80.
15. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB, Farewell V. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Am J Med* 1995;99(6):624-8.
16. İlgen U, Yayla ME, Ateş A, Okatan İE, Yurteri EU, Torgutalp M, et al. Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018;27(4):665-669.
17. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. *Rom J Intern Med* 2019;57(4):273-283.
18. Li Y, Feng X. Efficacy and safety of tacrolimus in systemic lupus erythematosus patients with refractory thrombocytopenia: a retrospective study. *Lupus* 2018;27(1):60-65.
19. Li J, Pan Z, Liu H, Ding F, Shu Q, Li X. Retrospective analysis of the risk of hemorrhage associated with moderate and severe thrombocytopenia of 173

- patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(27):e11356.
20. González-Naranjo LA, Betancur OM, Alarcón GS, Ugarte-Gil MF, Jaramillo-Arroyave D, Wojdyla D, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(6):675-83.
  21. Minowa K, Amano H, Ando S, Watanabe T, Ogasawara M, Kawano S, et al. Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study. *Mod Rheumatol* 2017;27(1):72-76.
  22. Fernández M, Alarcón GS, Apte M, Andrade RM, Vilá LM, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis Rheum* 2007;56(2):614-21.
  23. Chen Z, Zhong H, Dong G. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci* 2019;357(6):461-467.
  24. Ilizaliturri-Guerra O, Uriarte-Botello R, Pineda-Sic RÁ, Serna-Peña G, Garza-Elizondo MA, Galarza-Delgado DÁ, et al. Low-dose rituximab therapy in steroid-refractory thrombocytopenia due to systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2020;40(10):1717-1724.
  25. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. *Lupus* 2013;22(7):664-74.
  26. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2019;15(1):3-20.

27. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus* 2003;12(8):630-2.
28. Maeshima E, Kida Y, Goda M, Minami Y. A case of systemic lupus erythematosus expressing intractable thrombocytopenia remedied effectively by intermittent and continuous administrations of a small amount of immune globulin. *Mod Rheumatol* 2006;16(4):239-42.
29. Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol* 1973;10(1):28-34.
30. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10(3):152-3.
31. Chang HK. Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2005;20(5):883-5.
32. Sugiyama M, Ogasawara H, Kaneko H, Hishikawa T, Sekigawa I, Iida N, et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7(1):53-6.
33. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Sanchez-Andrade A, González-Gay MA. Successful therapy with danazol in refractory autoimmune thrombocytopenia associated with rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36(10):1095-9.
34. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* 2015;2(1):e000078.
35. Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10(3):154-61.
36. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1993;36(5):682-4.

37. Abe K, Ishikawa Y, Ishikawa J, Fujiwara M, Kita Y. Successful treatment of a patient with refractory immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus with rituximab. *Immunol Med* 2019;42(4):185-188.
38. Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(9):1640-4.
39. Shima N, Sumida K, Kawada M, Sekine A, Yamanouchi M, Hiramatsu R, et al. Eltrombopag Improves Refractory Thrombocytopenia in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Rheumatol* 2018;2018:6305356.
40. Barron N, Arenas-Osuna J, Medina G, Cruz-Dominguez MP, González-Romero F, Velásques-García JA, et al. Splenectomy in systemic lupus erythematosus and autoimmune hematologic disease: a comparative analysis. *Clin Rheumatol* 2018;37(4):943-948.
41. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2677-86.
42. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29(2):288-91.
43. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39(3):363-9.
44. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829-3866.
45. Chen C, Song J, Wang Q, Wang LH, Guo PX. Mean platelet volume at baseline and immune thrombocytopenia relapse in Chinese newly-diagnosed patients: a retrospective cohort study. *Hematology* 2018;23(9):646-652.

46. Pell J, Greenwood R, Ingram J, Wale K, Thomas I, Kandiyali R, et al. Trial protocol: a multicentre randomised trial of first-line treatment pathways for newly diagnosed immune thrombocytopenia: standard steroid treatment versus combined steroid and mycophenolate. The FLIGHT trial. *BMJ Open* 2018;8(10):e024427.
47. Arnal C, Piette JC, 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.
48. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(3):133-144.
49. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus* 2022;14(3):e22938.
50. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112(9):674-7.
51. Park HJ, Kang MI, Kang Y, Chung SJ, Lee SW, Park YB, et al. Two cases of refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus that responded to intravenous low-dose cyclophosphamide. *J Korean Med Sci* 2013;28(3):472-5.
52. Lambert MP. Immunomodulatory Second-Line Therapies for Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019;39(3):266-271.
53. Gupta RK, Ezeonyeji AN, Thomas AS, Scully MA, Ehrenstein MR, Isenberg DA. A case of pure red cell aplasia and immune thrombocytopenia complicating systemic lupus erythematosus: response to rituximab and cyclophosphamide. *Lupus* 2011;20(14):1547-50.
54. Gupta L, Gupta V, Pani KC, Mittal N, Agarwal V. Successful use of azathioprine in glucocorticoid refractory immune amegakaryocytic thrombocytopenia of lupus. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2020;16(3):249-250.
55. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitaine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus

- erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol* 2018;93(3):424-429.
56. Zhang S, Jiang N, Wang L, Zhang L, Chen H, Li M, et al. A modified regimen of low-dose rituximab therapy for patients with refractory immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Chronic Dis* 2021;12:20406223211048643.
57. Roussotte M, Gerfaud-Valentin M, Hot A, Audia S, Bonnotte B, Thibault T, et al. Immune thrombocytopenia with clinical significance in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study of 90 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(9):3627-3639.
58. Sun F, Chen J, Wu W, Geng S, Xu W, Sun S, et al. Rituximab or cyclosporin in refractory immune thrombocytopenia secondary to connective tissue diseases: a real-world observational retrospective study. *Clin Rheumatol* 2020;39(10):3099-3104.
59. Jiang Y, Cheng Y, Ma S, Li T, Chen Z, Zuo X, et al. Systemic lupus erythematosus-complicating immune thrombocytopenia: From pathogenesis to treatment. *J Autoimmun* 2022;132:102887.
60. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;385(10):885-895.
61. Blasco LM. Hydroxychloroquine alone for severe immune thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22(7):752-3.
62. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol* 2014;89(2):194-8.
63. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74(2):223-8.



64. Pamuk GE, Pamuk ON, Başlar Z, Ongören S, Soysal T, Ferhanoğlu B, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002;81(8):436-40.
65. Su K, Cheng H, Jia Z, Yuan Y, Yang H, Gao Q, et al. Predictors of refractory risk in systemic lupus erythematosus-related thrombocytopenia: a dual-centre retrospective study. *Lupus Sci Med* 2022;9(1):e000677.
66. Domiciano DS, Shinjo SK. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia. *Clin Rheumatol* 2010;29(12):1427-31.
67. Abdel Galil SM, Edrees AM, Ajeeb AK, Aldoobi GS, El-Boshy M, Hussain W. Prognostic significance of platelet count in SLE patients. *Platelets* 2017;28(2):203-207.
68. Jiang N, Li M, Zhang M, Xu J, Jiang L, Gong L, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: Clinical significance of thrombocytopenia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2019;14(11):e0225516.
69. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836-2846.
70. Yoshida Y, Nishi H. The role of the complement system in kidney glomerular capillary thrombosis. *Front Immunol* 2022;13:981375.
71. Verschoor A, Langer HF. Crosstalk between platelets and the complement system in immune protection and disease. *Thromb Haemost* 2013;110(5):910-9.
72. Morgan BP. The membrane attack complex as an inflammatory trigger. *Immunobiology* 2016;221(6):747-51.
73. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 2004;240(2):286-92.

74. Li R, Liu G, Wang K, Liu Y, Xie Q, Liu Y, et al. Splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus in 11 Chinese patients. *Rheumatol Int* 2011;31(1):9-15.
75. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2019;133(19):2027-2030.
76. Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, Trněný M, McDonald V, Bird R, et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2022;386(15):1421-1431.
77. Wu HH, Ralph KL, Sepulveda E, Hansen G, Li H, Huang ZF, et al. An optimally designed anti-human CD40 antibody with potent B cell suppression for the treatment of autoimmune diseases. *Int J Pharm* 2021;609:121162.

## TABLAS Y FIGURAS.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas al ingreso de los pacientes con LEG y trombocitopenia grave (n= 47).**

Variable	Con recaída, n=8 (%)	Sin recaída, n=39 (%)	p
<i>Características demográficas</i>			
Edad, años	23.5 (22.0-34.2)	33.0 (24.0-41.0)	0.098
Edad al diagnóstico del LEG, años	21.5 (18.7-29.0)	27.0 (21.0-34.0)	0.218
Género femenino	5 (62.5)	34 (87.2)	0.123
Evolución del LEG, años	4.0 (0.2-6.0)	4.0 (0-9.0)	0.656
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29.3 (23.1-31.8)	23.4 (20.7-26.5)	0.119
<i>Características clínicas al ingreso</i>			
Historial de actividades del LEG			
Constitucional	1 (12.5)	4 (10.3)	0.625
Neuropsiquiátrica	1 (12.5)	4 (10.3)	0.625
Cutánea	4 (50.0)	19 (48.7)	0.625
Articular	6 (75.0)	26 (66.7)	0.497
Renal	2 (25.0)	15 (38.5)	0.385
Cardíaca	0 (0)	2 (5.1)	0.685
Pulmonar	0 (0)	0 (0)	-
Gastrointestinal	0 (0)	0 (0)	-
Serosas	2 (25.0)	4 (10.3)	0.267
Otras hematológicas	3 (37.5)	18 (46.2)	0.481
Serológica	4 (50.0)	21 (53.8)	0.573
Historial de trombocitopenia grave	2 (25.0)	11 (28.1)	0.876
SAF	5 (62.5)	10 (25.6)	0.056
Síndrome de Sjögren	0 (0)	2 (5.1)	0.685
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	0 (0)	4 (10.3)	0.461
Hipertensión arterial sistémica	1 (12.5)	5 (12.8)	0.733
Dislipidemia	2 (25.0)	5 (12.8)	0.340
Obesidad	4 (50.0)	6 (15.4)	0.051
Enfermedad renal crónica	0 (0)	5 (12.8)	0.375
Osteoporosis	0 (0)	1 (2.6)	0.830
Gota	0 (0)	1 (2.6)	0.830
Trastorno depresivo mayor	0 (0)	4 (10.3)	0.461
Hipotiroidismo	1 (12.5)	6 (15.4)	0.660
Dosis previa de prednisona, mg/día	0 (0-15)	2.5 (0-10.0)	0.796
Tratamiento previo al ingreso			
Metotrexate	0 (0)	2 (5.1)	0.685
Antimalárico	4 (50.0)	7 (17.9)	0.073
Azatioprina	1 (12.5)	15 (38.5)	0.159
Micofenolato de mofetil	2 (25.0)	6 (15.4)	0.413
Tacrolimus	2 (25.0)	1 (2.6)	0.071
Tipo de hemorragia			
Menor	2 (25.0)	11 (28.2)	0.339
Mayor	3 (37.5)	22 (56.4)	0.278
Actividad adicional del LEG			
Constitucional	0 (0)	6 (15.4)	0.304
Neuropsiquiátrica	0 (0)	3 (7.7)	0.564
Cutánea	3 (37.5)	11 (28.2)	0.445
Articular	1 (12.5)	13 (33.3)	0.234
Renal	2 (25.0)	8 (20.5)	0.550
Cardíaca	1 (12.5)	1 (2.6)	0.315
Pulmonar	0 (0)	2 (5.1)	0.685
Gastrointestinal	0 (0)	0 (0)	-
Serosas	2 (25.0)	5 (12.8)	0.340
Otras hematológicas	2 (25.0)	12 (30.8)	0.555
Serológica	8 (100.0)	39 (100.0)	-
SLEDAI-2K	8 (3.7-18.5)	7 (5-13)	0.875
<b>SDI</b>	<b>0 (0-0)</b>	<b>1 (0-2)</b>	<b>0.031*</b>

Los datos se encuentran expresados como números (porcentajes) o medianas (rangos intercuartiles). Análisis estadístico: las pruebas de chi-cuadrada o de Fisher fueron utilizadas para las variables nominales, la prueba de Mann-Whitney fue empleada para variables numéricas. LEG: lupus eritematoso generalizado, IMC: índice de masa corporal, SAF: síndrome antifosfolípido, SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SDI: SLICC/ACR Damage Index. \*Estadísticamente significativo.

**Tabla 2. Hallazgos de laboratorio de los pacientes con LEG y trombocitopenia grave (n= 47).**

<b>Variable</b>	<b>Con recaída, n=8 (%)</b>	<b>Sin recaída, n=39 (%)</b>	<b>p</b>
<i>Hallazgos de laboratorio</i>			
Plaquetas, K/ $\mu$ L	7.50 (5.2-15.7)	8.00 (5.0-20.0)	0.765
Leucocitos, K/ $\mu$ L	6.80 (3.4-9.5)	6.80 (4.7-9.4)	0.921
Linfocitos, K/ $\mu$ L	0.73 (0.3-1.8)	0.79 (0.5-1.3)	0.734
Neutrófilos, K/ $\mu$ L	5.39 (2.7-8.3)	5.03 (3.5-8.1)	0.932
Índice plaqueta/linfocito	14.60 (3.5-33.6)	9.76 (5.7-20.2)	0.854
Índice neutrófilo/linfocito	7.10 (3.4-12.8)	6.30 (3.2-9.8)	0.620
<b>Hemoglobina, g/dL</b>	<b>13.40 (11.3-16.5)</b>	<b>10.60 (8.2-12.8)</b>	<b>0.014*</b>
VSG, mm/h	7 (2.5-16.0)	12 (5.0-27.0)	0.205
US-PCR, mg/dL	0.40 (0.1-2.3)	1.21 (0.3-3.1)	0.381
C3, mg/dL	66.90 (36.0-118.0)	70.00 (43.0-101.0)	0.734
C4, mg/dL	8.00 (4.2-16.8)	8.00 (9.0-15.0)	0.714
Anti-DNA <sub>dc</sub> , IU/mL	35.60 (11.5-727.7)	28.50 (7.2-118.5)	0.562
<i>Serología documentada</i>			
Anti-Smith	0 (0)	10 (25.6)	0.173
Anti-nucleosomas	3 (37.5)	14 (35.8)	0.610
Anti-RNP	3 (37.5)	9 (23.0)	0.402
Anti-Ro	3 (37.5)	7 (17.9)	0.339
Anti-La	2 (25.0)	2 (5.1)	0.129
Anti-cardiolipina IgG	5 (62.5)	18 (46.2)	0.325
Anti-cardiolipina IgM	6 (75.0)	22 (56.4)	0.286
Anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 IgG	5 (62.5)	10 (25.6)	0.056
Anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 IgM	3 (37.5)	15 (38.5)	0.642
Anticoagulante lúpico	5 (62.5)	19 (48.7)	0.347
Perfil de aFL de alto riesgo	5 (62.5)	19 (48.7)	0.375

Los datos se encuentran expresados como números (porcentajes) o medianas (rangos intercuartiles). Análisis estadístico: las pruebas de chi-cuadrada o de Fisher fueron utilizadas para las variables nominales, la prueba de Mann-Whitney fue empleada para variables numéricas.

VSG: velocidad de sedimentación globular, US-PCR: proteína C reactiva ultrasensible, aFL: anticuerpos antifosfolípidos.

\*Estadísticamente significativo.

**Tabla 3. Tratamiento y características clínicas durante la evolución de los pacientes con LEG y trombocitopenia grave (n= 47).**

<b>Variable</b>	<b>Con recaída, n=8 (%)</b>	<b>Sin recaída, n=39 (%)</b>	<b>p</b>
<i>Tratamiento</i>			
Bolos de metilprednisolona	5 (62.5)	27 (69.2)	0.503
Bolos de dexametasona	2 (25.0)	7 (17.9)	0.483
Dosis inicial de prednisona 1 mg/kg/día	1 (12.5)	3 (7.7)	0.539
Esplenectomía	0 (0)	10 (25.6)	0.123
<b>Ciclofosfamida</b>	<b>4 (50.0)</b>	<b>5 (12.8)</b>	<b>0.033*</b>
Rituximab	0 (0.0)	7 (17.9)	0.245
Azatioprina	3 (37.5)	20 (51.3)	0.375
Micofenolato de mofetil	3 (37.5)	11 (28.2)	0.445
Tacrolimus	0 (0)	1 (2.6)	0.830
<i>Características clínicas durante la evolución</i>			
Actividad del LEG			
Constitucional	0 (0)	0 (0)	-
Neuropsiquiátrica	0 (0)	0 (0)	-
Cutánea	0 (0)	2 (5.1)	0.685
Articular	0 (0)	2 (5.1)	0.685
<b>Renal</b>	<b>4 (50.0)</b>	<b>3 (7.7)</b>	<b>0.011*</b>
Cardíaca	1 (12.5)	0 (0)	0.170
Pulmonar	1 (12.5)	0 (0)	0.170
Gastrointestinal	0 (0)	0 (0)	-
Serosas	1 (12.5)	3 (7.7)	0.539
<b>Otras hematológicas</b>	<b>7 (87.5)</b>	<b>5 (12.8)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Serológica	6 (75.0)	24 (61.5)	0.385
Tipo de hemorragia			
Menor	1 (12.5)	2 (5.1)	0.685
Mayor	1 (12.5)	1 (2.6)	0.315
<b>SLEDAI-2K final</b>	<b>5.0 (3.5-5.7)</b>	<b>2.0 (0.0-4.0)</b>	<b>0.004*</b>
SDI final	0 (0.0-1.5)	1.0 (0.0-2.0)	0.274
<b>Dosis acumulada de glucocorticoide sistémico, g/año</b>	<b>15.7 (12.0-15.9)</b>	<b>10.9 (7.7-13.3)</b>	<b>0.022*</b>
Tratamiento concomitante			
<b>Antimalárico</b>	<b>7 (87.5)</b>	<b>16 (41.0)</b>	<b>0.020*</b>
Danazol	2 (25.0)	8 (20.5)	0.550
Infección	4 (50.0)	19 (48.7)	0.625
Tipo de infección			
Neumonía	2 (25.0)	8 (20.5)	0.550
Infección vía aérea superior	1 (12.5)	2 (5.1)	0.436
Pielonefritis	0 (0)	2 (5.1)	0.685
Gastrointestinal	1 (12.5)	2 (5.1)	0.436
Infección de tejidos blandos	0 (0)	2 (5.1)	0.685
Nueva hospitalización			
<b>Actividad</b>	<b>2 (25.0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0.026*</b>
Infección	2 (25.0)	12 (30.8)	0.555
Defunción	0 (0)	4 (10.3)	0.461

Los datos se encuentran expresados como números (porcentajes) o medianas (rangos intercuartiles). Análisis estadístico: las pruebas de chi-cuadrada o de Fisher fueron utilizadas para variables nominales, y la prueba de Mann-Whitney fue empleada para variables numéricas.

SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SDI: SLICC/ACR Damage Index.

\*Estadísticamente significativo.

Tabla 4. Tratamientos y dosis empleadas en el manejo de los pacientes con LEG y trombocitopenia grave (n= 47).

Tratamiento	Frecuencia (%)
<u>Tratamiento agudo</u>	
<b>Bolos de metilprednisolona</b>	<b>32 (68.1)</b>
3 g	20 (42.6)
5 g	12 (25.5)
<b>Bolos de dexametasona</b>	<b>9 (19.1)</b>
120 mg	2 (4.3)
160 mg	7 (14.9)
<b>Prednisona 1 mg/kg/día</b>	<b>4 (8.5)</b>
<b>Inmunoglobulina intravenosa</b>	<b>1 (2.1)</b>
<u>Tratamiento de inducción</u>	
<b>Azatioprina</b>	<b>19 (40.4)</b>
1.0 mg/kg/día	4 (8.5)
1.5 mg/kg/día	6 (12.8)
2.0 mg/kg/día	9 (19.1)
<b>Micofenolato de mofetil</b>	<b>11 (23.4)</b>
1 g/día	1 (2.1)
1.5 g/día	5 (10.6)
2 g/día	3 (6.4)
3 g/día	2 (4.3)
<b>Tacrolimus</b>	<b>1 (2.1)</b>
<b>Ciclofosfamida</b>	<b>9 (19.1)</b>
0.5 mg/sc/mes por 6 meses	6 (12.8)
0.75 mg/sc/mes por 6 meses	3 (6.4)
<b>Rituximab</b>	<b>7 (14.9)</b>
1 g día 1 y 15	2 (4.3)
375 mg/m <sup>2</sup> semanalmente por 4 dosis	3 (6.4)
100 mg semanalmente por 4 dosis	2 (4.3)
<u>Tratamiento de mantenimiento</u>	
<b>Azatioprina</b>	<b>23 (48.9)</b>
1.0 mg/kg/día	5 (10.6)
1.5 mg/kg/día	7 (14.9)
2.0 mg/kg/día	10 (21.3)
3.0 mg/kg/día	1 (2.1)
<b>Micofenolato de mofetil</b>	<b>14 (29.8)</b>
1 g/día	3 (6.4)
1.5 g/día	5 (10.6)
2 g/día	4 (8.5)
3 g/día	2 (4.3)
<b>Rituximab</b>	<b>5 (10.6)</b>
1 g día 1 y 15	2 (4.3)
375 mg/m <sup>2</sup> semanalmente por 4 dosis	1 (2.1)
100 mg semanalmente por 4 dosis	2 (4.3)
<u>Otros tratamientos</u>	
<b>Esplenectomía</b>	<b>10 (21.3)</b>
<b>Antimalárico</b>	<b>23 (48.9)</b>
<b>Danazol</b>	<b>10 (21.3)</b>

**Tabla 5. Factores asociados a recaída de la trombocitopenia grave en pacientes con LEG (n= 47).**

Variables	Supervivencia libre de recaída (media de semanas e IC95%)		Análisis univariado	Análisis multivariado	
	Presente	Ausente	p	HR (IC95%)	p
SAF	42.6 (34.1-51.2)	50.7 (49.0-52.3)	0.020	1.74 (0.1-5.1)	0.764
Obesidad	42.8 (33.1-52.5)	49.7 (47.1-52.3)	0.020	2.30 (0.2-24.1)	0.487
aβ2GP1 IgG	45.6 (39.0-52.2)	49.6 (46.5-52.6)	0.045	3.43 (0.1-70.8)	0.424
<b>Actividad renal (seguimiento)</b>	<b>36.9 (24.9-48.9)</b>	<b>50.4 (48.3-52.5)</b>	<b>0.001</b>	<b>10.76 (1.4-11.0)</b>	<b>0.046*</b>
<b>Actividad hematológica adicional (seguimiento)</b>	<b>39.5 (30.8-48.1)</b>	<b>50.8 (48.5-53.1)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>15.41 (1.2-23.4)</b>	<b>0.049*</b>
CFM	43.6 (34.7-52.6)	49.5 (46.6-52.3)	0.014	1.51 (0.2-11.2)	0.683
Antimalárico	45.0 (39.3-50.6)	51.6 (51.0-52.3)	0.021	1.06 (0.1-15.0)	0.963

Análisis estadístico: el análisis univariado se realizó mediante la prueba de Log Rank; el análisis multivariado se realizó con la regresión de Cox.

SAF: síndrome antifosfolípido, aβ2GP1: anti-β2 glicoproteína 1, CFM: ciclofosfamida.

\*Estadísticamente significativo.

**Tabla 6. Factores asociados a nuevo tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes con LEG (n= 47).**

Variables	Tiempo a nuevo tratamiento (media de semanas e IC95%)		Análisis univariado	Análisis multivariado	
	Presente	Ausente	p	HR (IC95%)	p
Género masculino	39.3 (27.0-51.6)	47.9 (44.7-51.1)	0.012	3.22 (0.2-40.3)	0.364
HAS	34.3 (16.9-51.8)	48.2 (45.5-51.0)	0.028	1.35 (0.1-9.1)	0.529
Gota	9.1 (8.8-9.5)	47.4 (44.3-50.5)	<0.001	4.26 (0.5-33.1)	0.075
Actividad renal (seguimiento)	30.0 (18.6-41.3)	49.5 (46.8-52.1)	<0.001	3.32 (0.1-74.4)	0.448
Actividad en serosas (seguimiento)	26.6 (15.0-38.1)	47.5 (44.1-50.9)	<0.001	2.94 (0.8-10.7)	0.066
<b>Actividad hematológica adicional (seguimiento)</b>	<b>43.8 (36.6-51.1)</b>	<b>47.1 (43.2-51.1)</b>	<b>0.019</b>	<b>10.80 (1.3-83.5)</b>	<b>0.023*</b>
Infecciones	40.0 (33.2-46.9)	51.6 (51.0-52.2)	0.001	9.99 (0.7-13.5)	0.083

Análisis estadístico: el análisis univariado se realizó mediante la prueba de Log Rank; el análisis multivariado se realizó con la regresión de Cox.

HAS: hipertensión arterial sistémica.

\*Estadísticamente significativo.

**Tabla 7. Eventualidades presentadas durante el seguimiento de los pacientes con LEG y trombocitopenia grave de acuerdo al tratamiento recibido.**

<b>Variables</b>	<b>Dosis acumulada de GC, g/año</b>	<b>Complicación del tratamiento, n=6 (%)</b>	<b>Infección, n=21 (%)</b>	<b>Hospitalización por actividad del LEG, n= 2 (%)</b>
<i>Tratamiento agudo</i>				
MTP	<b>13.2 (1.0-15.5)</b>	4 (66.7)	14 (66.7)	2 (100.0)
DXM	<b>7.7 (6.4-11.1)</b>	1 (16.7)	5 (23.8)	0 (0)
PDN	<b>9.7 (5.2-15.1)</b>	1 (16.7)	2 (9.5)	0 (0)
<i>p</i>	<b>0.009*</b>	0.768	0.813	0.654
<i>Tratamiento de inducción</i>				
AZA	12.3 (9.5-13.2)	2 (33.3)	7 (33.3)	<b>0 (0)</b>
MMF	11.0 (7.6-13.8)	2 (33.3)	4 (19.0)	<b>0 (0)</b>
CFM	13.5 (8.6-15.9)	2 (33.3)	6 (28.6)	<b>2 (100.0)</b>
RTX	11.0 (9.8-16.3)	0 (0)	4 (19.0)	<b>0 (0)</b>
<i>p</i>	0.716	0.595	0.306	<b>0.039*</b>
<i>Tratamiento de mantenimiento</i>				
AZA	13.0 (9.6-13.1)	2 (33.3)	9 (42.8)	2 (100.0)
MMF	9.8 (6.8-13.4)	4 (66.7)	7 (33.3)	0 (0)
RTX	10.7 (9.0-14.2)	0 (0)	5 (23.8)	0 (0)
<i>p</i>	0.174	0.153	0.180	0.655
<i>Esplenectomía</i>				
Presente	9.7 (7.0-14.1)	<b>4 (66.7)</b>	5 (23.8)	0 (0)
Ausente	11.6 (8.3-13.7)	<b>2 (33.3)</b>	16 (76.2)	2 (100.0)
<i>p</i>	0.258	<b>0.014*</b>	0.333	0.616

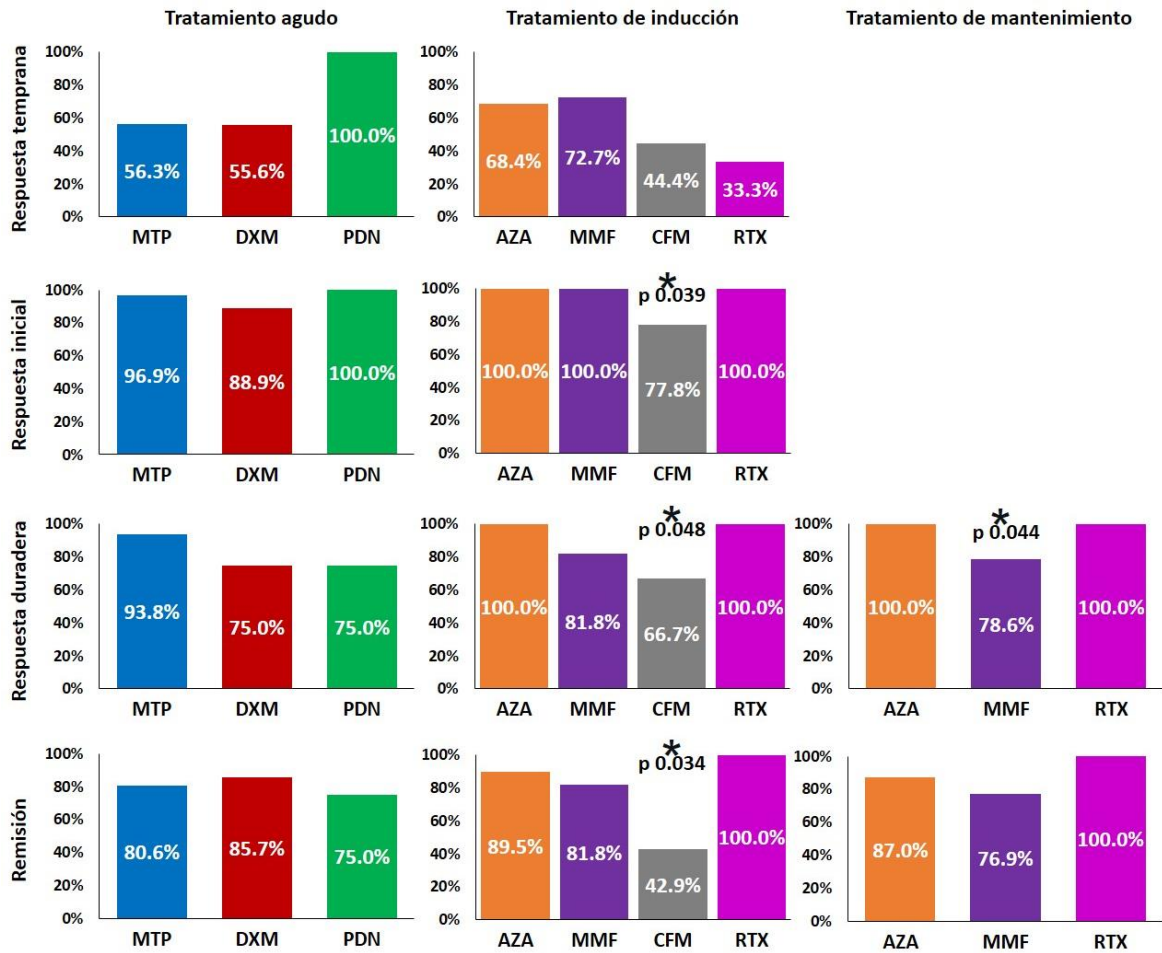
Análisis estadístico: las pruebas de chi-cuadrada o de Fisher fueron utilizadas para las variables nominales, las pruebas de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis fueron empleadas para las variables numéricas.

MTP: bolos de metilprednisolona, DXM: bolos de dexametasona, PDN: prednisona 1 mg/kg/día, AZA: azatioprina, MMF: micofenolato de mofetil, CFM: ciclofosfamida, RTX: rituximab.

\*Estadísticamente significativo.



**Figura 1. Tipo de respuesta de la trombocitopenia grave en pacientes con LEG de acuerdo a los diferentes esquemas terapéuticos administrados (n = 47).**

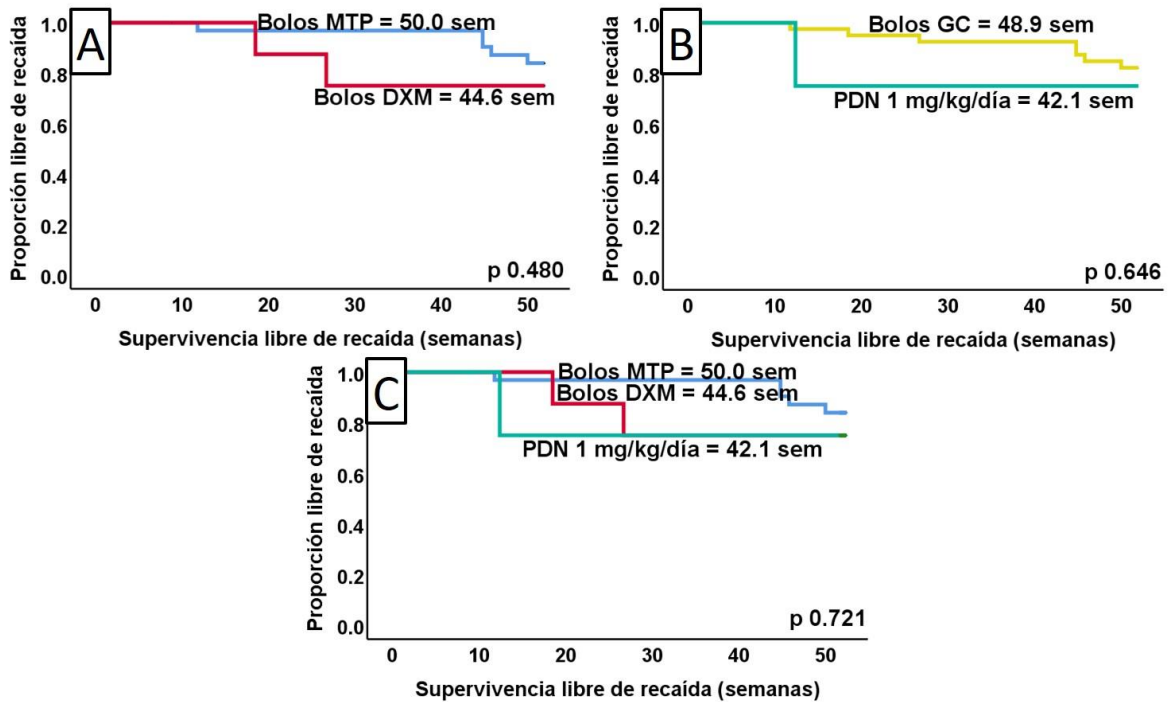


MTP: bolos de metilprednisolona, DXM: bolos de dexametasona, PDN: prednisona 1 mg/kg/día, AZA: azatioprina, MMF: micofenolato de mofetil, CFM: ciclofosfamida, RTX: rituximab.

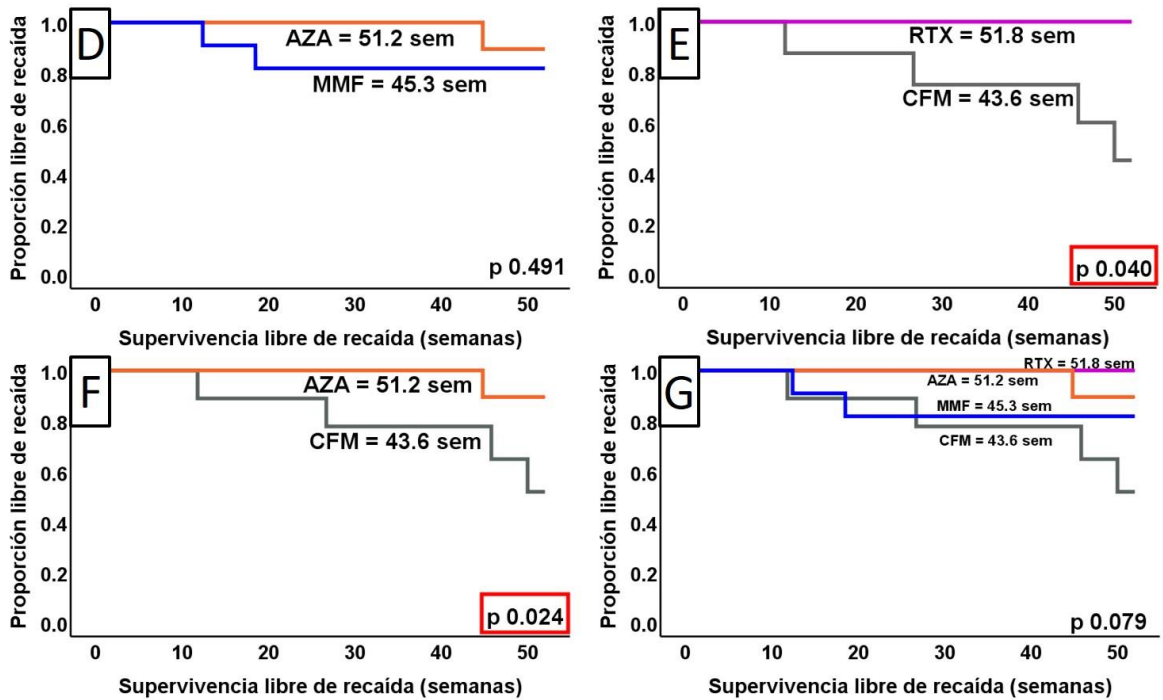
\*Estadísticamente significativo.

Figura 2. Tiempo libre de recaída en pacientes con LEG y trombocitopenia grave de acuerdo a los diferentes esquemas terapéuticos administrados.

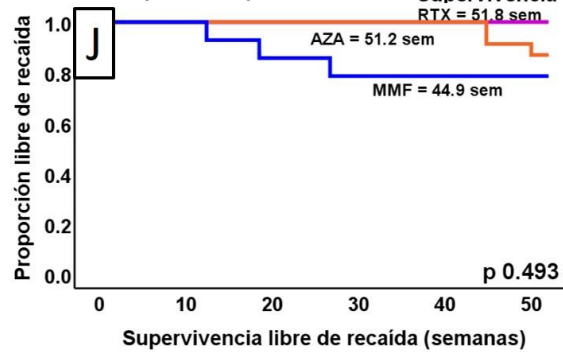
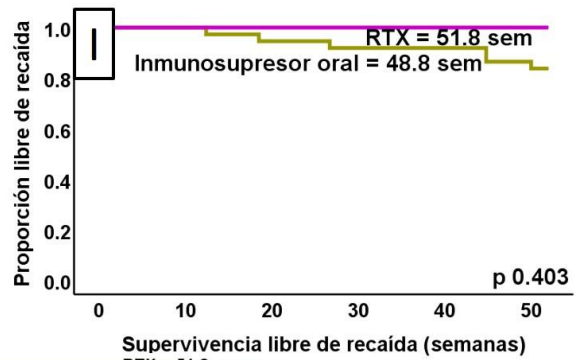
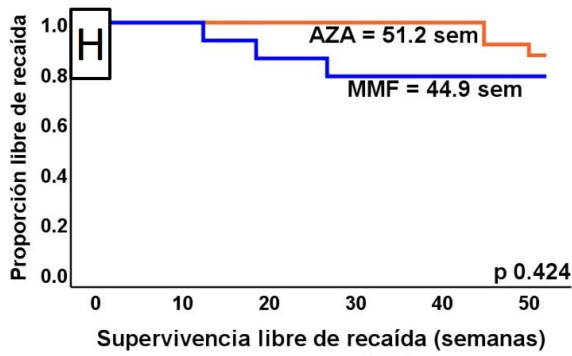
1.- Tratamiento agudo.



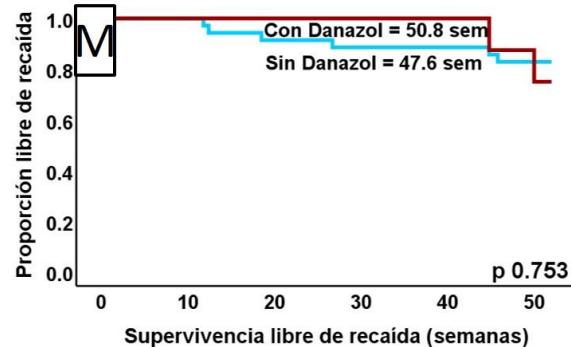
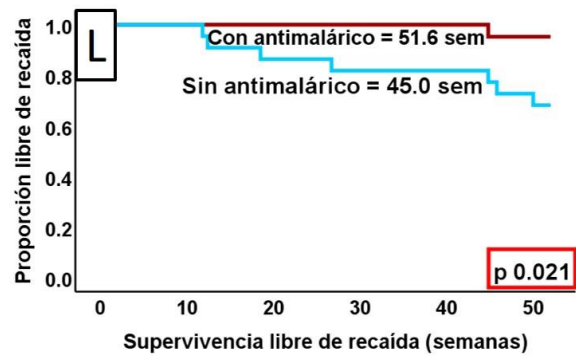
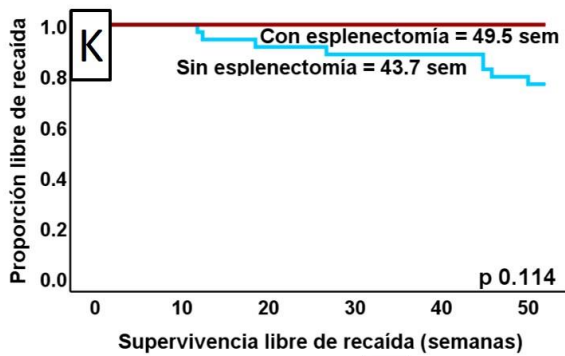
2.- Tratamiento de inducción.



### 3.- Tratamiento de mantenimiento.



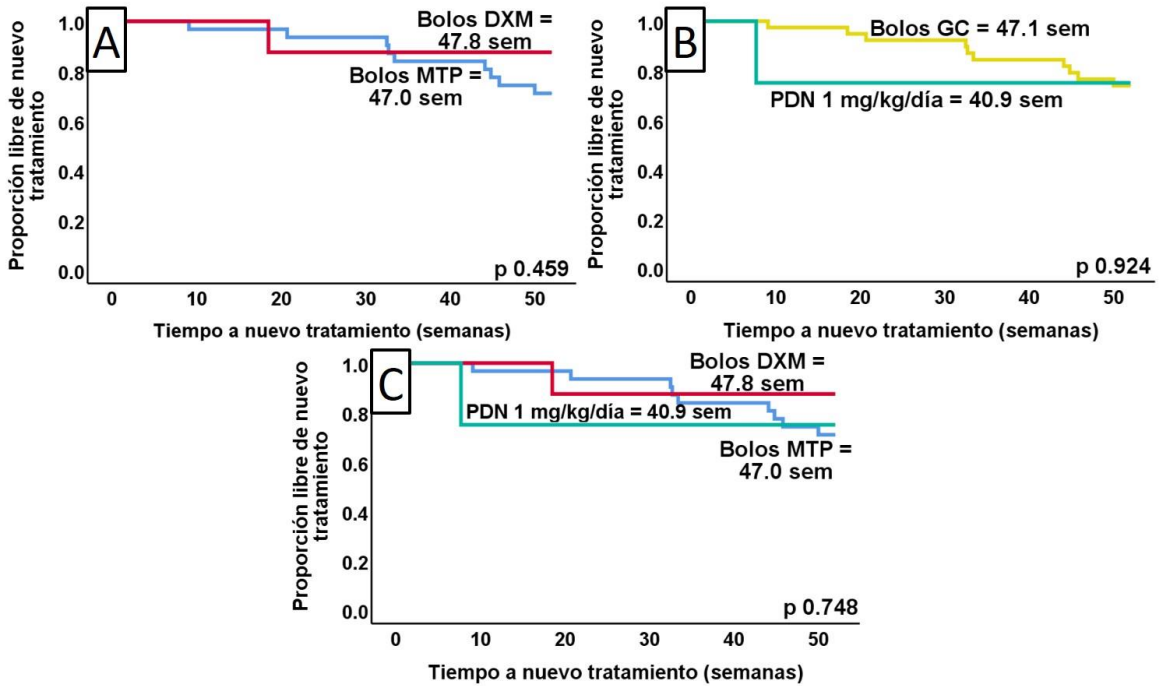
### 4.- Otros tratamientos.



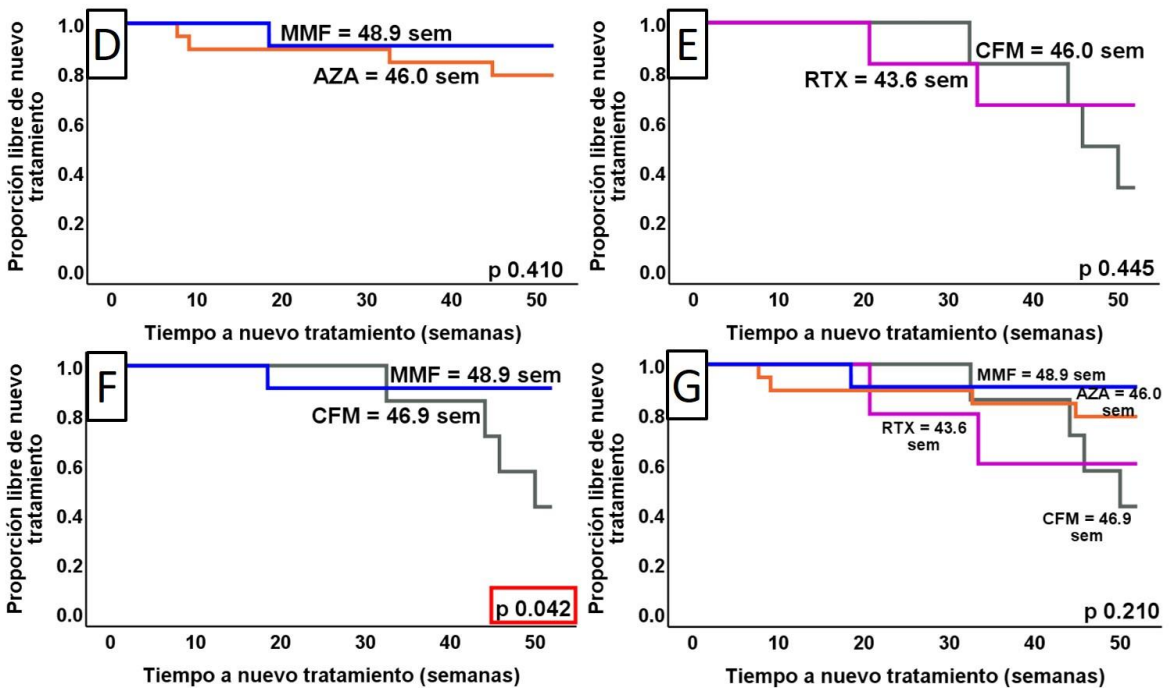
MTP: bolos de metilprednisolona, DXM: bolos de dexametasona, PDN: prednisona 1 mg/kg/día, AZA: azatioprina, MMF: micofenolato de mofetil, CFM: ciclofosfamida, RTX: rituximab.

Figura 3. Tiempo libre de nuevo tratamiento en pacientes con LEG y trombocitopenia grave de acuerdo a los diferentes esquemas terapéuticos administrados.

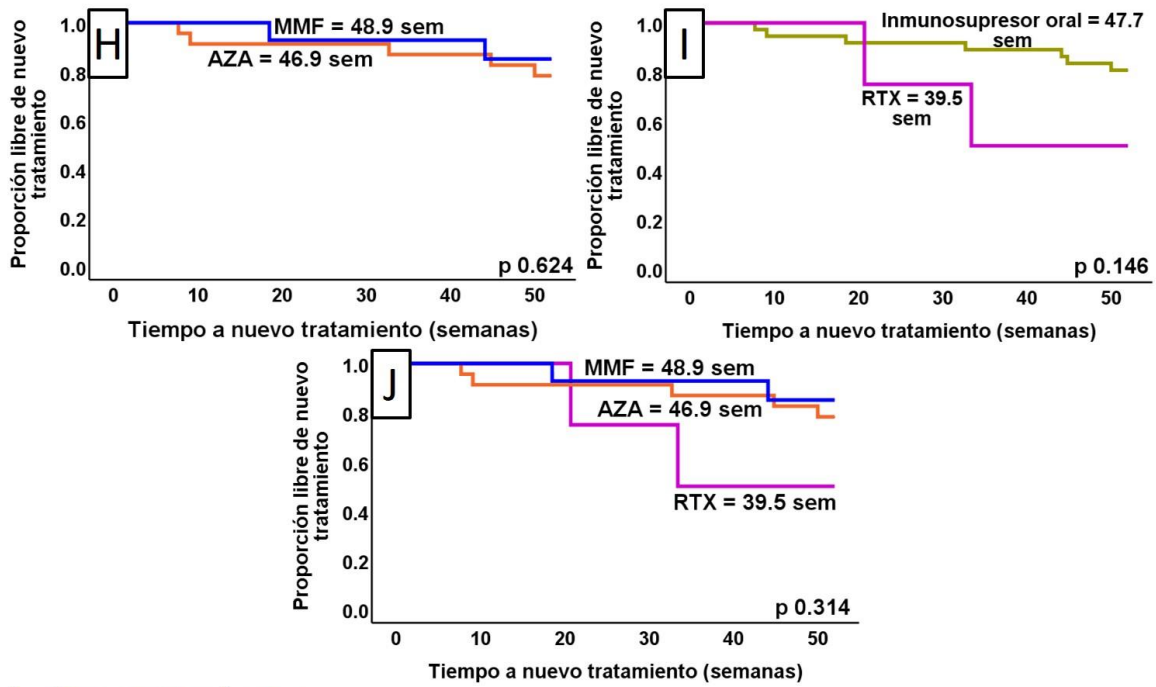
1.- Tratamiento agudo.



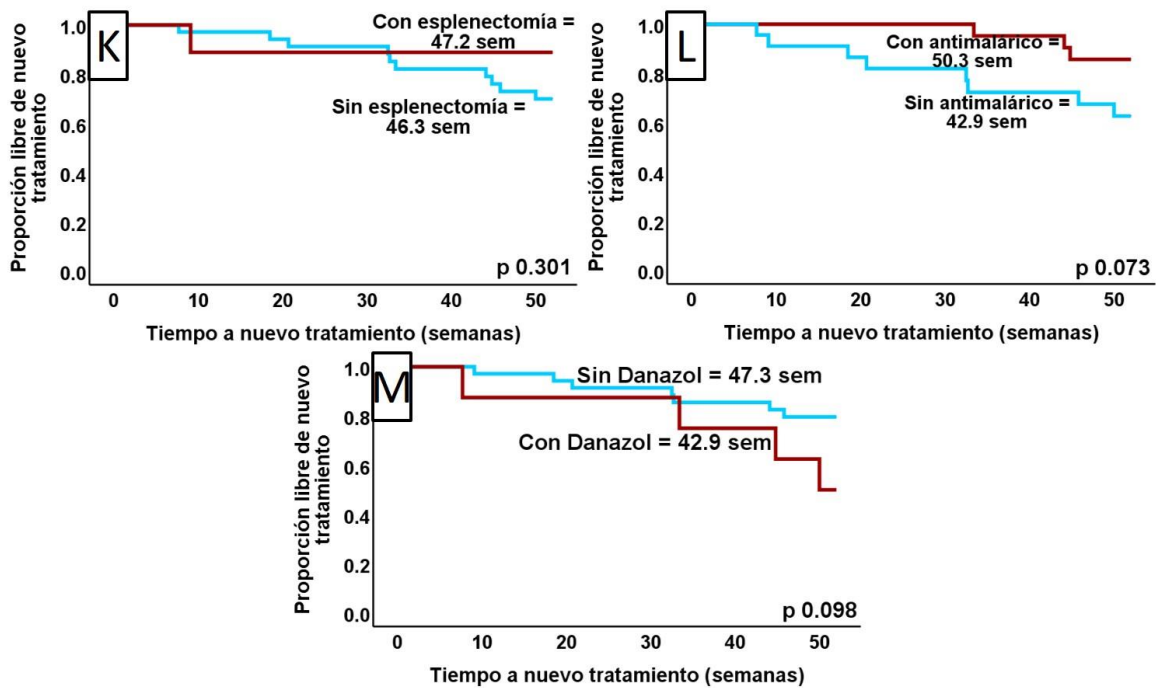
2.- Tratamiento de inducción.



### 3.- Tratamiento de mantenimiento.



### 4.- Otros tratamientos.



MTP: bolos de metilprednisolona, DXM: bolos de dexametasona, PDN: prednisona 1 mg/kg/día, AZA: azatioprina, MMF: micofenolato de mofetil, CFM: ciclofosfamida, RTX: rituximab.

## ANEXOS.

### Anexo 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso generalizado.

#### A. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012.

La clasificación de LEG requiere: 1) Cumplir al menos 4 criterios, con al menos un criterio clínico y uno inmunológico o 2) Nefritis lúpica como único criterio clínico en presencia de ANA o anti-DNAc.

Criterios clínicos.	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Lupus cutáneo agudo</u>, incluyendo: exantema malar, bulloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica, exantema lúpico maculopapular, exantema lúpico fotosensible, lupus cutáneo subagudo.</li> <li>2. <u>Lupus cutáneo crónico</u>, incluyendo: exantema discoide, localizado, generalizado, hipertrófico, paniculitis lúpica, lupus en mucosa, lupus eritematoso tímido, sabañones, sobreposición discoide/liquen plano.</li> <li>3. Úlceras orales o nasales.</li> <li>4. Alopecia no cicatrizante.</li> <li>5. Sinovitis en <math>\geq 2</math> articulaciones o dolor en <math>\geq 2</math> articulaciones y <math>\geq 30</math> min de rigidez matutina.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Serositis: pleuritis o pericarditis.</li> <li>7. Renal: <math>\geq 500</math> mg de proteínas/24 h o cilindros eritrocitarios.</li> <li>8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiples, mielitis, neuropatía craneal o periférica, estado confusional agudo.</li> <li>9. Anemia hemolítica.</li> <li>10. Leucopenia (<math>&lt; 4000/\text{mm}^3</math> al menos una vez) o linfopenia (<math>&lt; 1000/\text{mm}^3</math> al menos una vez).</li> <li>11. Trombocitopenia (<math>&lt; 100000/\text{mm}^3</math> al menos una vez).</li> </ol>
Criterios inmunológicos.	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ANA sobre el nivel de referencia</li> <li>2. Anti-DNAc</li> <li>3. Anti-Sm</li> <li>4. Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina (IgA, IgG o IgM) en títulos medios o altos, anti-<math>\beta 2\text{GP1}</math> (IgA, IgG, IgM).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Complemento bajo (C3, C4, CH50).</li> <li>6. Prueba de Coombs directo en ausencia de anemia hemolítica.</li> </ol>

**B. European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology 2019.**

**Criterio de entrada:** ANA a títulos  $\geq 1:80$  en células HEp-2 o una prueba positiva equivalente.

Si ausente: no clasifica para LEG. Si presente: aplicar los criterios aditivos.

**Criterios aditivos:** la aparición de un criterio al menos en una ocasión es suficiente. La clasificación requiere al menos un criterio clínico y  $\geq 10$  puntos. Dentro de cada dominio, solo el criterio con mayor ponderación se cuenta.

Dominio clínico y criterios	Puntaje	Dominio inmunológico y criterios	Puntaje
1. Constitucional		1. Anticuerpos antifosfolípidos	
• Fiebre	2	• Anticuerpos anti-cardiolipinas o anti- $\beta 2$ GP1 o anticoagulante lúpico	2
2. Hematológico		2. Complemento	
• Leucopenia	3	• C3 bajo o C4 bajo	3
• Trombocitopenia	4	• C3 bajo y C4 bajo	4
• Hemólisis autoinmune	4	3. Anticuerpos específicos de LEG	
3. Neuropsiquiátrico		• Anti-DNAc o Anti-Sm	6
• Delirium	2		
• Psicosis	3		
• Convulsiones	5		
4. Mucocutáneo			
• Alopecia no cicatrizal	2		
• Úlceras orales	2		
• Cutáneo subagudo o discoide	4		
• Lupus cutáneo agudo	6		
5. Serosas			
• Derrame pleural o pericárdico	5		
• Pericarditis aguda	6		
6. Musculoquelético			
• Afección articular	6		
7. Renal			
• Proteinuria $>0.5$ g/24h	4		
• Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V	8		
• Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV	10		

**Clasificación como Lupus Eritematoso Generalizado con un puntaje de  $\geq 10$  si se cumple con criterio de entrada.**

## Anexo 2. Carta de aprobación por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del INCMNSZ.



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 09 DE DICIEMBRE DE 2021  
NO. OFICIO MCONTROL-1965/2021  
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. ANA BARRERA VARGAS  
INVESTIGADORA PRINCIPAL  
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15  
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI  
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080  
P R E S E N T E


Por este medio, nos permitimos informarle que el Comité de Investigación, así como el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**"Trombocitopenia grave en lupus eritematoso generalizado: respuesta a diferentes esquemas terapéuticos"**  
Versión diciembre 2021  
REF. 4027

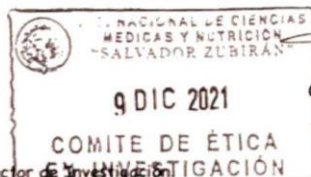
La vigencia de la aprobación termina el día 09 de diciembre de 2022. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

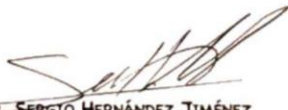
POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

Sin más por el momento, quedamos de usted.

  
DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ATENTAMENTE,



  
DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ  
SECRETARIO  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación  
CAAS/SHJ/MRG

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan  
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx





### Anexo 3. Clasificación de hemorragia.

Se considerará como **hemorragia mayor** cualquiera de las siguientes situaciones.

1. Hemorragia grado 3-4 de la OMS.
  - a. Grado 3 o hemorragia grave: hemorragia que requiera la transfusión de uno o más concentrados de hematíes.
  - b. Grado 4 o hemorragia incapacitante: hemorragia con amenaza vital, definida como una masiva que causa compromiso hemodinámico o dentro de un órgano vital (intracraneal, pericárdico, pulmonar).
2. Nivel grave de Buchanan: hemorragia en mucosa o sospecha de hemorragia interna (cerebral, pulmonar, muscular articular), que requiere atención o intervención médico inmediata.
3. Hemorragia mayor de Bolton-Maggs y Moon: episodio de hemorragia (epistaxis, melena, menorragia, y/o hemorragia intracraneal) que requiere hospitalización y/o transfusión sanguínea, con síntomas que interfieren con la calidad de vida.
4. Grado  $\geq 2$  IBLS: cualquiera de las siguientes.
  - a. Piel:  $>5$  equimosis con diámetro  $> 2$ cm y/o petequias difusas.
  - b. Cavidad oral: Vesículas hemáticas múltiples y/o hemorragia en encías.
  - c. Epistaxis: Hemorragia  $>5$  min. por episodio.
  - d. Gastrointestinal: Sangre visible.
  - e. Urinario: Hematuria macroscópica.
  - f. Ginecológico: Hemorragia o manchado mayor fuera del periodo menstrual, o periodos muy abundantes.
  - g. Hemorragia pulmonar.
  - h. Hemorragia intracraneal.
5. Hemorragia que compromete la vida o intracraneal.

Se considerará como **hemorragia menor** la ausencia de todas las anteriores.

## Anexo 4. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

Se puntúa en la escala si la manifestación esta presente al momento de la valoración o en los 10 días previos.

Puntaje	Manifestación	Definición
8	Convulsiones	De comienzo reciente.
8	Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida.
8	Alteración visual	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en las coroides, o neuritis óptica.
8	Trastorno de nervio cranial	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8	Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migraosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	Enfermedad vascular cerebral	De reciente comienzo.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrene, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4	Hematuria	>5 hematíes/campo.
4	Proteinuria	>0.5 g/24h. de reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24h.
4	Piuria	>5 leucocitos/campo.
2	Exantema	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2	Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2	Úlceras en mucosa	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2	Complemento bajo	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	Incremento de anti-DNAc	>25%. Técnica FARR o por encima del valor del laboratorio.
1	Fiebre	>38°C.
1	Trombocitopenia	<100000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1	Leucopenia	<3000 células/mm <sup>3</sup> .

**Puntaje total SLEDAI-2K: valor entre 0-105.**

## Anexo 5. Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index.

Daño irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, que sucede desde el inicio del LEG, comprobada por evaluación clínica y presente por lo menos 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2.

Variable	Puntaje
Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica).	
• Catarata.	1
• Cambios en la retina o atrofia óptica.	1
Neuropsiquiátrico.	
• Afectación cognitiva (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor.	1
• Convulsiones que requirieron tratamiento durante 6 meses.	1
• EVC (2 puntos si >1 evento).	1 (2)
• Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica).	1
• Mielitis transversa.	1
Renal.	
• Filtrado glomerular medido o calculado <50%.	1
• Proteinuria >3.5 g/24h.	1
• Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante).	3
Pulmonar.	
• Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2).	1
• Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico).	1
• Pulmón encogido (Rx).	1
• Fibrosis pleural (Rx).	1
• Infarto pulmonar (Rx).	1
• Resección por causa distinta de neoplasia.	1
Cardiovascular.	
• Angina o bypass coronarios.	1
• Infarto de miocardio (2 puntos si >1 evento).	1 (2)
• Miocardiopatía (disfunción ventricular).	1
• Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6).	1
• Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía.	1
Sistema vascular periférico.	
• Claudicación durante 6 meses.	1
• Ulceración con pérdida de partes blandas.	1
• Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros) (2 puntos si >1 localización).	1 (2)
• Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso.	1
Gastrointestinal.	
• Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa (2 puntos si >1 evento).	1 (2)
• Insuficiencia mesentérica.	1
• Peritonitis crónica.	1
• Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior.	1
Musculoesquelético.	

• Atrofia muscular o debilidad.	1
• Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular).	1
• Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular).	1
• Necrosis avascular (2 puntos si >1 evento).	1 (2)
<b>Cutáneo.</b>	
• Alopecia crónica cicatricial.	1
• Cicatrices extensas.	1
• Ulceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses.	1
Fallo gonadal prematuro.	1
Diabetes (indistintamente del tratamiento).	1
Malignidad (excluyendo displasia) (2 puntos si >1 evento).	1 (2)
<b>Puntaje total SDI: valor entre 0-46.</b>	

## Anexo 6. Hoja de captura de datos.



INTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA



“TROMBOCITOPENIA GRAVE EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO:  
RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS.”

Folio: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ EXP: \_\_\_\_\_  
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre(s)

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Edad: \_\_\_\_\_ años Género: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ kg Talla: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Edad al diagnóstico de LEG: \_\_\_\_\_ años Edad a la hospitalización por trombocitopenia: \_\_\_\_\_ años

Duración del LEG: \_\_\_\_\_ años

### VARIABLES CLÍNICAS AL INGRESO

Historial de actividades: \_\_\_\_\_

Eventos previos de trombocitopenia grave: \_\_\_\_\_ episodios SAF: \_\_\_\_\_

Síndrome de Sjögren: \_\_\_\_\_ Comorbilidades: \_\_\_\_\_

Dosis de glucocorticoide previo al ingreso: \_\_\_\_\_ Inmunosupresor previo al ingreso: \_\_\_\_\_

Tipo de hemorragia: \_\_\_\_\_ Actividad concomitante del LEG: \_\_\_\_\_

SLEDAI-2K inicial: \_\_\_\_\_ SDI inicial: \_\_\_\_\_

### LABORATORIOS AL INGRESO

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Plaquetas (cel/ $\mu$ L)		Hemoglobina (g/dL)	
Leucocitos (cel/ $\mu$ L)		VSG (mm/hr)	
Linfocitos (cel/ $\mu$ L)		PCR (mg/dL)	
Neutrófilos (cel/ $\mu$ L)		C3 (mg/dL)	
Índice plaqueta/linfocito		C4 (mg/dL)	
Índice neutrófilo/linfocito		Anti-DNAcd (UI/mL)	

### SEROLOGÍA DOCUMENTADA

Anti-Sm:  Sí  No

Anti-nucleosomas:  Sí  No

Anti-RNP:  Sí  No

Anti-Ro:  Sí  No

Anti-La:  Sí  No

aCL IgG:  Sí  No

aCL IgM:  Sí  No

a $\beta$ 2GP1 IgG:  Sí  No

a $\beta$ 2GP1 IgM:  Sí  No

AL:  Sí  No

Perfil SAF de alto riesgo:  Sí  No

ANA: \_\_\_\_\_



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA



"TROMBOCITOPENIA GRAVE EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO:  
RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS."

VARIABLES INDEPENDIENTES

Tratamiento agudo:  Bolos de MTP  Bolos de DXM  IGIV Dosis acumulada: \_\_\_\_\_

Tratamiento crónico:  AZA  MMF  Inhibidor de calcineurina  CFM  RTX

Esquema: \_\_\_\_\_ Dosis acumulada: \_\_\_\_\_

Esplenectomía

VARIABLES CLÍNICAS DURANTE LA EVOLUCIÓN

Actividad del LEG: \_\_\_\_\_

Tipo de hemorragia: \_\_\_\_\_ Evento trombótico: \_\_\_\_\_

SLEDAI-2K final: \_\_\_\_\_ SDI final: \_\_\_\_\_

Dosis acumulada de glucocorticoide sistémico: \_\_\_\_\_

Tratamiento concomitante:  Antimalárico  Danazol  Ninguno Infección: \_\_\_\_\_

Tipo de infección: \_\_\_\_\_ Hospitalización: \_\_\_\_\_

Motivo de hospitalización: \_\_\_\_\_ Tratamiento de rescate: \_\_\_\_\_

Otras líneas de tratamiento utilizadas: \_\_\_\_\_ Defunción: \_\_\_\_\_

PLAQUETAS DURANTE LA EVOLUCIÓN

Determinación durante seguimiento	Valor
Semana 1	
Mes 1	
Mes 3	
Mes 6	
Mes 12	

VARIABLES DESENLACE

Respuesta temprana:  Sí  No Respuesta inicial:  Sí  No Respuesta duradera:  Sí  No

Remisión:  Sí  No Recaída parcial:  Sí  No Recaída completa:  Sí  No

Nuevo tratamiento:  Sí  No

Fecha de hospitalización: \_\_\_\_\_ Fecha de última observación: \_\_\_\_\_

Fecha de recaída: \_\_\_\_\_ Fecha de nuevo tratamiento: \_\_\_\_\_

Supervivencia libre de recaída (semanas): \_\_\_\_\_ Tiempo a nuevo tratamiento (semanas): \_\_\_\_\_