



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

---



—  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

## **TESIS**

*“ASOCIACIÓN ENTRE NEUTROPENIA Y ACTIVIDAD GRAVE DE LA ENFERMEDAD EN  
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.”*

Para obtener el grado de especialidad en

## **REUMATOLOGÍA**

Presenta

Dra. María Fernanda Martínez Alcántara

Asesores de Tesis

Dra. Zully Castro Colín

Dr. Jaime Reyes Gonzaga

**Ciudad de México, Febrero 2024**



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

---

Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández  
Profesora Titular del curso de Reumatología  
U.M.A.E Hospital General “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional La Raza

---

Dra. Zully Castro Colín  
Médico Adscrito del Servicio de Reumatología  
Asesor de Tesis  
U.M.A.E Hospital General “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional La Raza

---

Dra. María Fernanda Martínez Alcántara  
Médico residente de segundo año de la especialidad de Reumatología  
U.M.A.E Hospital General “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Número de registro de protocolo R-2023-3501-091

## ÍNDICE

	Pág.
Resumen	3
Introducción	5
Material y métodos	8
Resultados	9
Discusión	10
Conclusiones	12
Referencias bibliográficas	13
Anexos	15

## **ABSTRACT**

**MATERIAL AND METHODS:** Observational, longitudinal, retrospective, comparative, case-control study nested in a cohort, in patients with systemic lupus erythematosus of the Rheumatology service of La Raza National Medical Center. Patients with neutrophil count under 1500 cells/mm<sup>3</sup> (cases) and above 1500 cells/mm<sup>3</sup> (controls). We searched for the relationship between neutropenia and severe manifestations like: lupus nephritis, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, diffuse alveolar hemorrhage and severe thrombocytopenia. Sociodemographic, clinical and laboratory study variables like hematological parameters, antibodies, previous treatment, infections, etc, were extracted from electronic files. The descriptive statistics will include quantitative variables in mean, standard deviation or median and interquartile range. A bivariate analysis was performed with Chi square or T Student depends of the case. Odds ratio was calculated with CI of 95%. Disease activity was included in the multiple logistic regression model, using SPSS V.25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The study was approved by the Ethics and Research Committee of the La Raza National Medical Center.

**RESULTS:** The only variable that was associated with neutropenia was severe thrombocytopenia under 25,000 platelets ( $p < 0.002$ ), although other manifestations like lupus nephritis, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage are supposed to be related to neutropenia. There is no relationship between neutropenia and infection in these patients.

**CONCLUSIONS:** The relationship between neutropenia and severe thrombocytopenia may suggest a common origin, and this relationship confirms that neutropenia is associated with severe hematologic disease activity, we need further studies that includes more patients to establish relationship with other manifestations.

**KEY WORDS:** Systemic Lupus Erythematosus, Neutropenia.

## RESUMEN

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, casos y controles anidado en una cohorte, pacientes con lupus eritematoso sistémico del servicio de reumatología del Centro Médico Nacional La Raza. Los casos fueron pacientes con neutrófilos menos de 1500 células/mm<sup>3</sup> y los controles con más de 1500. Se buscó relación entre neutropenia y actividad grave de la enfermedad como: nefritis lúpica, lupus neuropsiquiátrico, hemorragia alveolar difusa y trombocitopenia grave. Las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, se extrajeron de expediente clínico. La estadística descriptiva incluyó variables cuantitativas expresadas en media, desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos dependiendo de la distribución, las variables cualitativas expresadas en número y porcentajes. Se realizó análisis bivariado utilizando Chi cuadrada o T de Student. Se calculó odds ratio con intervalo de confianza del 95%, utilizando los datos de actividad de la enfermedad como medida de desenlace en este modelo de regresión logística utilizando el programa SPSS V.25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). El estudio se aprobó por los comités de ética e investigación de Centro Médico Nacional La Raza.

**RESULTADOS:** La única variable asociada con neutropenia fue trombocitopenia severa ( $p < 0.002$ ), a pesar de que otras manifestaciones como nefritis lúpica, lupus neuropsiquiátrico y hemorragia alveolar difusa también son mencionadas en la literatura. Tampoco hubo relación con infecciones.

**CONCLUSIONES:** La relación entre neutropenia y trombocitopenia severa sugieren un origen común, y esta relación confirma que la neutropenia está relacionada con actividad hematológica grave. Se necesitan estudios posteriores incluyendo más pacientes para establecer la relación de neutropenia con otras manifestaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Lupus Eritematoso Sistémico, Neutropenia.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico es una patología autoinmune que se debe a la activación crónica y recurrente del sistema inmunitario, con producción de anticuerpos y de otros productos proteicos que contribuyen a la inflamación y al daño tisular (1). La incidencia del lupus eritematoso sistémico, tomando en cuenta los criterios de lupus eritematoso sistémico de 1997, varía entre 0.3 a 23.7 por cada 100,000 personas-año y la prevalencia se encuentra entre 6.5 a 178 por cada 100,000 personas, aunque varía según sus diferencias étnicas, edad y de sexo (2). Los últimos criterios de clasificación que han sido publicados que son los de la ACR 2019 (3) e índices de actividad como el SLEDAI 2K, toman en cuenta la leucopenia tanto como criterio de clasificación y dato de actividad de la enfermedad(4). Los neutrófilos se han considerado desde hace tiempo como una fuente potencial de autoantígenos y citocinas proinflamatorias. El aumento en la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) se ha propuesto como un fenómeno que contribuye a la enfermedad en diferentes modos, estimulando la producción de IFN I por células dendríticas plasmacitoides y mediando disfunción endotelial y cambios protrombóticos(5). La netosis y el aclaramiento anormal de cuerpos apoptóticos promueven la pérdida de la tolerancia mediante exposición de antígenos propios con la formación de autoanticuerpos contra antígenos nucleares modificados post-traducción del ADN(6). La principal manifestación relacionada a los neutrófilos que se presenta en las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico es la neutropenia, generalmente debida a destrucción periférica mediada por anticuerpos (7). La neutropenia se define como una cuenta de neutrófilos menor a 1500 células por mm<sup>3</sup> , es leve cuando se encuentra entre 1000 y 1500 cels/mm<sup>3</sup>, moderada cuando se encuentra entre 500 y 1000 cels/mm<sup>3</sup> y severa cuando se encuentra por debajo de 500 cels/mm<sup>3</sup>, en este punto suele asociarse a infecciones recurrentes (8)es importante identificar la etiología de la neutropenia: actividad de la enfermedad, la etnia del paciente, toxicidad a medicamentos, otras manifestaciones hematológicas e infecciones. La neutropenia autoinmune puede ser primaria o secundaria cuando ésta se asocia a otra enfermedad autoinmune cómo lo es el lupus (9). La leucopenia en el lupus eritematoso sistémico no suele estar relacionada al aumento de

infecciones como otras características de la enfermedad como lo son el uso de esteroides, incluso mayor actividad de la enfermedad. Sin embargo, la leucopenia está asociada sobre todo a actividad renal (10). En un estudio realizado en China, se buscaron las características de los pacientes con leucopenia. Los pacientes que presentaron leucopenia, neutropenia y linfopenia se reportaron en 40%, 20.8% y 55.2% respectivamente y al igual que en otros estudios se han identificado factores de riesgo independientes como linfopenia, trombocitopenia, disminución de C3 y cilindruuria (11). Los anticuerpos antineutrofilos pueden inducir neutropenia, secuestro periférico, inhibición de la médula ósea o apoptosis. No se conoce el blanco específico de estos autoanticuerpos pero se puede desarrollar de manera simultánea anemia y trombocitopenia. Otros factores independientes para el desarrollo de neutropenia en lupus son afección al sistema nervioso central y medicamentos inmunosupresores. Se han encontrado estudios que asocian neutropenia a la presencia de IgG en mielocitos y promielocitos y en células maduras. En otros estudios se ha visto que hay una disminución de las células precursoras de granulocitos en pacientes con lupus. Se ha visto que las células T de pacientes con lupus, inhiben la formación de unidades formadoras de colonias de granulocitos en médula ósea de individuos sanos. Se ha investigado también una participación del suero en pacientes con neutropenia, en el que se ha observado opsonización de granulocitos. En otros estudios se ha observado una relación negativa entre los niveles de C3 y la neutropenia. La prevalencia y asociaciones de la leucopenia en el lupus todavía no se han estudiado y comprendido por completo (12). En un estudio realizado en Asia se buscaron asociaciones entre la actividad de la enfermedad y el uso de medicamentos. Se concluyó que tanto la linfopenia y neutropenia son comunes en pacientes con lupus pero se han encontrado asociaciones diferentes en cuanto a actividad de la enfermedad y tratamiento y por lo tanto se sugiere se deben de considerar aparte en los estudios de pacientes con lupus (13). En cuanto al uso de fármacos que causan neutropenia, uno de ellos es el Rituximab que generalmente desarrolla neutropenia entre 4 semanas a 2 años posterior al uso del medicamento, a esto se le conoce como neutropenia de inicio tardío asociada a RTX, en un estudio este efecto adverso se reportó en un 30%, es una condición que generalmente se

autolimita, aunque se deben de monitorizar eventos como la fiebre y eventos infecciosos. Aún se desconoce el mecanismo de acción por el cual el Rituximab puede inducir neutropenia, aunque se propone que el aumento de la citocina APRIL puede estar asociada a la neutropenia por Rituximab (14). Aún más raros son los eventos de neutropenia de inicio temprano, sólo se han reportado 4 casos en la literatura (15). En una cohorte realizada en Latinoamérica, en la cual se incluyeron pacientes mexicanos, se buscaron factores asociados con manifestaciones hematológicas y su impacto en los pacientes, se encontró que ser mestizo y presentar manifestaciones hematológicas tempranas son factores de riesgo y los antimaláricos tienen un factor protector. Sin embargo, en este estudio las principales manifestaciones hematológicas fueron anemia hemolítica, trombocitopenia y linfopenia (16). En una revisión sistemática realizada en Italia, se encontró que había neutropenia en un 20-40% de los pacientes. Se han encontrado evidencias contradictorias en cuanto a un mayor riesgo de infecciones (17). En otro estudio danés se buscó si la proteinuria en pacientes con lupus eritematoso sistémico podría estar precedida por cambios en la cuenta de linfocitos y neutrófilos, tomando en cuenta la relación neutrófilo/linfocito. Se encontró que este índice puede predecir si un paciente puede desarrollar neutropenia independientemente del uso de inmunosupresores (18). En una cohorte franco-germana, la mayoría eran pacientes caucásicos (83%). Se encontró en este estudio que la neutropenia ha mostrado tener una fuerte asociación con otras citopenias, lo que sugiere que podrían tener un mecanismo en común. La neutropenia crónica se ha asociado con anticuerpos anti-Ro/SSA. En cuanto a la evidencia encontrada en México, se realizó un estudio previamente en este hospital en el cual se asociaron las manifestaciones hematológicas del lupus con la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes, se tomaron datos de pacientes entre 2009 y 2014 y se compararon a pacientes que estuvieran hospitalizados por actividad hematológica y a pacientes hospitalizados por otras razones encontrando que la neutropenia se encontró presente en un 25.2%. Se encontró una diferencia significativa de que las manifestaciones hematológicas están asociadas con aumento de muertes intrahospitalarias(19). La neutropenia y la leucopenia en el lupus eritematoso sistémico generalmente suelen ser transitorias, a

diferencia de la linfopenia que suele mantenerse por periodos prolongados, a pesar de ello, no se ha encontrado evidencia fuerte de que estas citopenias estén asociadas a un aumento de infecciones (20). Hasta este momento no se han estudiado todas las implicaciones que puede tener la neutropenia en pacientes con lupus. Hasta ahora sabemos que es un factor central en la patogenia de esta enfermedad, teniendo participación tanto en los mecanismos de inmunidad innata y adaptativa, así como en la perpetuación de la enfermedad por lo que el campo de investigación de esta manifestación del lupus puede ser muy amplio, en este caso se buscó si existe relación entre la neutropenia y las manifestaciones graves del lupus eritematoso sistémico, tomando en cuenta las reportadas en la literatura que son: nefritis lúpica, hemorragia alveolar difusa, trombocitopenia y manifestaciones neuropsiquiátricas; en los pacientes del Centro Médico Nacional La Raza.

### **Material y métodos**

- Diseño: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, comparativo (cohorte).
- Caracterización de la población a estudiar (Universo del estudio)
  - Se realizó el estudio con pacientes de la población del servicio de Reumatología de Centro Médico Nacional La Raza, de 2010 - 2022. Todos ellos pacientes mayores de 18 años de edad, hombres y mujeres, quienes cumplieron con los criterios de clasificación de la ACR/EULAR de 1997 para lupus eritematoso sistémico con neutropenia (neutrófilos totales menores de 1,500 cel/mm<sup>3</sup>) (caso), se incluyó un grupo comparativo sin neutropenia (control).
- Criterios de selección
  - Inclusión: Se incluyeron pacientes que cumplieron con criterios de clasificación de la ACR/EULAR 1997 para lupus eritematoso sistémico, mayores de 18 años, hombres y mujeres, que pertenezcan a la población de pacientes del servicio de Reumatología de Centro Médico Nacional La Raza, con neutropenia (menos de 1,500 cel/mm<sup>3</sup>), y sin neutropenia durante los años 2010 a 2022.

- No Inclusión No se incluyeron pacientes que contaban con alguna inmunodeficiencia primaria o secundaria; o que presentaban neutropenia secundaria a fármacos.
- Eliminación: pacientes que durante el estudio hubieran desarrollado alguna inmunodeficiencia o alguna patología hematológica primaria.

- Análisis estadístico

La estadística descriptiva incluyó variables cuantitativas expresadas en media, desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos dependiendo de la distribución de las variables, las variables cualitativas fueron expresadas en número y porcentajes. Se realizó un análisis bivariado utilizando la prueba Chi cuadrada o T de Student dependiendo el caso. Se calculó razón de momios (odds ratio) con un intervalo de confianza del 95%, utilizando los datos de actividad de la enfermedad como una medida de desenlace en este modelo de regresión logística utilizando el programa SPSS V.25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Un valor de  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

En nuestro estudio se incluyeron a 96 pacientes (32 casos y 64 controles), se incluyeron hombres y mujeres que cumplieran con los criterios de clasificación para lupus eritematoso sistémico de ACR 1997 y se tomaron como casos aquellos con una cuenta de neutrófilos menor a 1500 células por  $\text{mm}^3$  y control aquellos con neutrófilos mayores a 1500 células por  $\text{mm}^3$ .

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres (92%), de las cuáles tenían una media de 36.8 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 11 años. La mediana de leucocitos entre todos los participantes fue de 4450, con linfocitos de 800, en general se utilizaban dosis de 5 mg de prednisona. En cuanto al perfil de anticuerpos presentado por los pacientes, todos los pacientes presentaron anticuerpos antinucleares positivos, el patrón predominante fue el homogéneo en un 82%, el moteado fino en un 16.7% y otros patrones se encontraron en un 1%. Los pacientes presentaron positividad a anti DNA durante el curso de su enfermedad en un 90 %, anti Ro en un 44%, anti Sm 19.8%, y anti RNP en un 17.7%.

El principal tratamiento farmacológico recibido en los pacientes fue la prednisona (94.8%), recibieron pulsos de metilprednisolona en al menos alguna ocasión debido a sus manifestaciones el 67.7% de ellos, y el segundo medicamento más utilizado fue la azatioprina en un 71.9%.

En cuanto a las manifestaciones clínicas asociadas, la trombocitopenia fue la que se presentó en mayor medida en el estudio (82.3%), el síndrome de Fisher-Evans se asoció en un 19.8%, las manifestaciones renales se presentaron en un 53.1%, de las cuáles se dividieron de la siguiente manera: clase III 11.5%, clase IV 37.5%, clase V 1%, clase IV + V 2.1%, las manifestaciones a sistema nervioso central se encontraron en un 14.6%, la hemorragia alveolar en un 1%, la anemia hemolítica en un 8.3%, serositis en un 41.7%, asociación con artritis reumatoide (rhumus) en un 19.8%. La mitad de los pacientes del estudio tenían una actividad baja (SLEDAI menor a 4), el 14% de ellos tiene actividad moderada (SLEDAI entre 5-10) y sólo el 6% tiene actividad alta de la enfermedad (SLEDAI mayor a 10). En cuanto a la manifestación con la que se encontró relación con neutropenia y fue estadísticamente significativa fue con la trombocitopenia ( $p < 0.002$ ).

## **DISCUSIÓN**

Los últimos criterios de clasificación que han sido publicados que son los de la ACR 2019 (3) e índices de actividad como el SLEDAI 2K, toman en cuenta la leucopenia tanto como criterio de clasificación y dato de actividad de la enfermedad(4). Los neutrófilos se han considerado desde hace tiempo como una fuente potencial de autoantígenos y citocinas proinflamatorias. La principal manifestación relacionada a los neutrófilos que se presenta en el lupus es la neutropenia, generalmente debida a destrucción periférica mediada por anticuerpos (7).

A pesar de presentar una neutropenia severa, en la literatura no se ha encontrado evidencia de asociación entre la neutropenia y aumento de infecciones (20). Múltiples fuentes han reportado asociación entre neutropenia y actividad en otros sistemas como actividad renal, trombocitopenia, hemorragia alveolar, entre otras (10).

Existe la teoría de que haya anticuerpos con un blanco común aún no bien reconocido que ataque leucocitos (o precursores), plaquetas, eritrocitos, ya que en ocasiones podemos encontrar asociaciones entre estas citopenias (11)

Nuestro estudio buscó si existía una relación entre la neutropenia y otras manifestaciones graves en el lupus eritematoso sistémico. Las manifestaciones graves que más se han reportado en la literatura y que han mostrado relación con leucopenia han sido nefritis lúpica, manifestaciones a sistema nervioso central, hemorragia alveolar difusa y trombocitopenia de moderada a grave; motivo por el cuál dichas manifestaciones se tomaron como graves (10), ya que en muchas ocasiones, índices de actividad de la enfermedad como el SLEDAI 2K pueden no reflejar la gravedad del cuadro, poniendo como ejemplo la trombocitopenia, que sólo da un punto (4).

Otra variable que también fue considerada en este estudio fue la coexistencia con infecciones graves en los pacientes, dado que se ha reportado en la literatura que a pesar de que los pacientes presentan neutropenia, no necesariamente se reporta un aumento en las infecciones (20), pero sí de otras manifestaciones de actividad, pero nos pareció importante considerar si en este centro podía existir un riesgo elevado de infección en nuestros pacientes. En cuanto a la actividad hematológica, se definió neutropenia como una cuenta de neutrófilos menor a 1500 células/mm<sup>3</sup> (8) . Se tomaron en cuenta las pautas de BILAG para definir los niveles de trombocitopenia grave: menos de 25,000 plaquetas, moderado: 25,000-49,000 plaquetas, leve: 50,000-100,000 plaquetas.

A pesar de no ser una manifestación ampliamente estudiada y por sí sola no es tomada en cuenta en las escalas de actividad como el SLEDAI 2K, se ha descrito la presencia de neutropenia aproximadamente en un 20% según la literatura así como su asociación a otras manifestaciones (19).

Es importante evitar la asociación con cualquier medicamento que pudiera estar asociado a neutropenia, por lo que todos los pacientes que usaron medicamentos como ciclofosfamida cerca de un evento de neutropenia fueron excluidos.

En la comparación entre grupos encontramos una diferencia en las siguientes variables: infecciones graves, linfopenia, cutáneo, niveles de DNA, hipocomplementemia C3, trombocitopenia severa (<25 mil plaquetas), SLEDAI mayor a 10.

Sin embargo, al realizar el análisis de regresión multivariado, únicamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una  $p < 0.002$  OR 23.8 IC 95% (3.35-169.94). Por lo que en nuestro estudio la única asociación encontrada con neutropenia fue la trombocitopenia severa, situación que concuerda con lo descrito en la literatura.

Por lo anterior consideramos es importante detectar alteraciones en las cifras de neutrófilos puesto que pueden indicar actividad a nivel hematológico, siendo las plaquetas la principal célula afectada llegando a cifras menores a 25.000 células/mm<sup>3</sup>, situación que puede llegar a comprometer la vida.

Faltan más estudios para conocer que otros factores pueden estar asociados a la aparición de neutropenia, algunos sugieren la asociación de anticuerpos como anti Ro y una asociación negativa con C3, aunque no se encontró alguna asociación similar en este estudio (18). Se requerirán estudios que incluyan a más pacientes en un futuro para resolver ésta y más interrogantes.

## **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio se concluyó que la única manifestación con la que hubo relación fue con la trombocitopenia severa (<25 mil plaquetas), lo cuál concuerda con lo descrito con la literatura y de hecho se propone que debe de existir un mecanismo común que afecte a diferentes líneas celulares y las destruya desde médula ósea o en la periferia. En cuanto a otras manifestaciones reportadas y que se tomaron en cuenta para nuestro estudio como hemorragia alveolar difusa, nefritis lúpica y lupus neuropsiquiátrico, no se encontró asociación con neutropenia. Lo que nos permite en este momento establecer una relación con estas dos manifestaciones hematológicas que nos hablan de actividad de la enfermedad. Probablemente en un futuro puedan realizarse estudios que incluyan más pacientes y nos ayuden a determinar asociación con otras manifestaciones.

## Referencias Bibliográficas

1. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Vol. 80, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 14–25.
2. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Vol. 13, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 799–814.
3. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. Vol. 32, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 590–6.
4. Uribe AG, Vilá LM, Mcgwin G, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a Modified SLEDAI-2K Are Adequate Instruments to Measure Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. Vol. 31, *The Journal of Rheumatology*. 2004. Available from: [www.jrheum.org](http://www.jrheum.org)
5. Muller S, Radic M. Oxidation and mitochondrial origin of NET DNA in the pathogenesis of lupus. Vol. 22, *Nature Medicine*. Nature Publishing Group; 2016. p. 126–7.
6. Meyer A, Guffroy A, Blaison G, Dieudonne Y, Amoura Z, Bonnotte B, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropaenia: a hallmark of haematological manifestations. *Lupus Sci Med*. 2020 Jul;7(1):e000399.
7. Akhtari M, Curtis B, Waller EK. Autoimmune neutropenia in adults. Vol. 9, *Autoimmunity Reviews*. 2009. p. 62–6.
8. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. Vol. 7, *Arthritis Research and Therapy*. 2005. p. 208–14.
9. Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, Ribon M, Kötter I, Igney A, et al. TLR9 independent interferon  $\alpha$  production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec 1;73(12):2199–207.
10. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019 Aug 1;28(9):1101–10.
11. Lu W, Zhong Y, Zhang Y, Liu Z, Xue L. The Clinical Characteristics of Leukopenia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus of Han Ethnicity in China: A Cross-Sectional Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Sep 1;8(3):1177–88.

12. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. Vol. 74, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2016. p. 139–60.
13. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Golder V, Luo SF, Wu YJJ, Lateef A, et al. Independent associations of lymphopenia and neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal, multinational study. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2021 Nov 1;60(11):5185–93.
14. Parodis I, Söder F, Faustini F, Kasza Z, Samuelsson I, Zickert A, et al. Rituximab-mediated late-onset neutropenia in systemic lupus erythematosus – distinct roles of BAFF and APRIL. *Lupus*. 2018 Aug 1;27(9):1470–8.
15. Shah S, Kavadiachanda CG, Belani P, Ganesh RN, Negi VS. Early onset neutropenia and thrombocytopenia following rituximab in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 May 1;22(5):946–50.
16. 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 Jun 1;45(6):675–83.
17. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact-A systematic literature review. Vol. 45, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2015. p. 190–4.
18. Tanha N, Hansen RB, Yang J, Lange T, Nielsen CT, Helleberg M, et al. Lymphopenia and neutropenia are associated with subsequent incident proteinuria in Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2020 Mar 3;49(2):122–30.
19. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ, et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus*. 2017 May 1;26(6):640–5.
20. Lertchaisataporn K, Kasitanon N, Wangkaew S, Pantana S, Sukitawut W, Louthrenoo W. An evaluation of the association of leukopenia and severe infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013 Apr;19(3):115–20.

## ANEXOS

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO MAYORES DE 18 AÑOS n= 96	
Edad*	36.8 (11.6)
Evolución. Mediana (RIC)	11 (10.75)
Comorbidos. Mediana (RIC)	0 (0)
Hemoglobina*	11.2 (2.84)
VCM. Mediana (RIC)	88 (7.3)
CHCM. Mediana (RIC)	32 (3.9)
Leucocitos. Mediana (RIC)	4450 (4980)
Neutrófilos totales. Mediana (RIC)	2850 (3900)
Linfocitos totales. Mediana (RIC)	800 (802)
Plaquetas. Mediana (RIC)	121500 (147000)
DNA alto. Mediana (RIC)	29.7 (99.7)
C3*	70.3 (33.8)
C4. Mediana (RIC)	12 (9.75)
Prednisona. Mediana (RIC)	5 (21.8)
SLEDAI 2K. Mediana (RIC)	2 (4)
VSG*	23.47 (12.86)
PCR. Mediana (RIC)	11.5 (16.38)

Media, Desviación Estándar \*

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON LUPUS EREMATOSO SISTÉMICO MAYORES DE 18 AÑOS n= 96			
Sexo n(%)	H 8 (8.3)	M 83 (92)	
ANTICUERPOS			
Anticoagulante lúpico n(%)	35 (36.5)		
aCL IgG n(%)	26 (27.1)		
aCL IgM n(%)	24 (25)		
Beta II IgG n(%)	6 (6.3)		
Beta II IgM n(%)	6 (6.3)		
Perfil alto riesgo antifosfolípidos n(%)	23 (24)		
ANA n(%)	96 (100)		
Patrón n(%)	H 79 (82)	MF 16 (16.7)	Otros 1 (1)
DNA n(%)	87 (90)		
Ro n(%)	43 (44)		
La n(%)	8 (8.3)		
RNP n(%)	17 (17.7)		
Sm n (%)	19 (19.8)		
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO			
Metilprednisolona n(%)	65 (67.7)		
PDN n(%)	91 (94.8)		
IgGIV n(%)	25 (26)		
CFA n(%)	43 (44.8)		
AZA n(%)	69 (71.9)		
Ciclosporina n(%)	23 (24)		
MMF n(%)	38 (39.6)		
RTX n(%)	29 (30.2)		
MANIFESTACIONES CLÍNICAS			
SNC n(%)	14 (14.6)		
Fisher Evans n(%)	19 (19.8)		
AR n(%)	19 (19.8)		
Cutáneo n(%)	72 (75)		
Articular n(%)	75 (78)		
Renal n(%)	51 (53.1)		
Biopsia realizada n(%)	18 (18.8)		
Clase III n(%)	11 (11.5)		
Clase IV n(%)	36 (37.5)		
Clase V n(%)	1 (1)		
Clase IV +V n(%)	2 (2.1)		
Serositis n(%)	40 (41.7)		
Trombocitopenia n(%)	79 (82.3)		
Hemorragia alveolar n(%)	1 (1)		
Anemia hemolítica n(%)	8 (8.3)		
Infecciones graves n(%)	7 (7.3)		

Trombocitopenia grave <25 mil n(%)	5(5.2)
Trombocitopenia moderada 25- 49 mil n(%)	10(10.4)
Trombocitopenia leve 50-100 mil n(%)	27(28)
Neutropenia leve (1000-1500)	11 (11.5)
Neutropenia moderada (500-1000)	12 (12.5)
Neutropenia grave (200-500)	4 (4.2)
Neutropenia profunda (<200)	5 (5.2)
Leucopenia (<4000)	41 (42.7)
SLEDAI (1-4) act. Baja	48 (50)
SLEDAI (5-10) act. Moderada	14 (14.6)
SLEDAI 3 (>10) act. Alta	6 (6.3)

Análisis bivariado de factores relacionados a neutropenia.			
	Sin neutropenia	Con neutropenia	P (<0.05)
Edad (años)*	35 (11)	41 (11.7)	0.013
Evolución	11 (9.75)	13 (11.75)	0.697
Comórbidos	0 (0)	0 (2)	0.009
Hemoglobina*	11.64 (2.75)	10.32 (2.86)	0.032
VCM	88 (6.75)	88.35 (8.08)	0.997
CHCM	32 (3)	33.4 (3.6)	0.146
Leucocitos	6450 (3800)	1800 (1550)	0
Neutrofilos	4165 (3550)	800 (827)	0
Linfocitos	964 (1030)	605 (492)	0
Plaquetas	151500 (165250)	615000 (116250)	0
Niveles de DNA	30 (94)	29.7 (223)	0.259
C3*	76 (29.4)	58 (39.23)	0.015
C4	12.5 (9.5)	11.5 (11.5)	0.712
PDN	5 (15)	10 (45)	0.003
SLEDAI 2K	1 (2.7)	4 (5.7)	0
VSG*	24.28 (12.8)	21.8 (13.05)	0.39
PCR	14 (16.25)	8 (18.7)	0.767

Análisis bivariado de factores relacionados a neutropenia.			
	Sin neutropenia	Con neutropenia	P (<0.05)
Sexo (mujeres)	57	31	0.262
Anticoagulante lúpico	28	7	0.044
Síndrome de Fisher-Evans	13	6	1
aCL IgG	21	5	0.091
aCL IgM	18	6	0.454
Beta II GP IgG	6	0	0.174
Beta II GP IgM	6	0	0.174
Perfil alto riesgo	19	4	0.078
DNA	63	24	0.001
Ro	28	15	0.829
La	6	2	0.715
RNP	10	7	0.572
Sm	9	10	0.059
Niveles bajos de C3	35	25	0.028
Niveles bajos de C4	40	19	0.826
Prednisona	64	32	0.166
Metilprednisolona	45	20	0.491
Dexametasona	9	1	0.157
IgIV	21	4	0.047
Ciclofosfamida	30	13	0.665
Azatioprina	48	21	0.347

Ciclosporina	18	5	0.212
MMF	22	16	0.185
RTX	18	11	0.638
AR	14	5	0.591
SNC	12	2	0.131
Cutáneo	44	28	0.050
Articular	51	24	0.609
Renal	34	17	1
Biopsia	14	4	0.406
Serositis	31	9	0.079
Trombocitopenia	58	21	0.004
Hemorragia alveolar	1	0	1
Anemia hemolítica	4	4	0.434
Infecciones graves	1	6	0.005
Linfopenia	33	29	0.000

Análisis de regresión logística de manifestaciones relacionadas a neutropenia				
	Sin neutropenia	Con neutropenia	p	OR (IC 95%)
Infecciones graves	1	6	0.13	5.52 (0.43-70.49)
Linfopenia	33	29	0.059	4.28(0.94-19.3)
Cutáneo	4	28	0.181	2.93(0.60-14.22)
Trombocitopenia severa	58	21	0.002	23.8(3.35-169.94)
SLEDAI 2K >10	2	4	0.51	2.25 (0.19-25.93)

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN: \_\_\_\_\_

EDAD DEL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

COMORBILIDADES: \_\_\_\_\_

TABAQUISMO: \_\_\_\_\_

ETILISMO: \_\_\_\_\_

TOXICOMANÍAS: \_\_\_\_\_

Nefritis lúpica: \_\_\_\_\_ (si/no) Clase: \_\_\_\_\_ (I / II / III / IV / V / VI)

Hematuria: \_\_\_\_\_ Proteinuria: \_\_\_\_\_ Nefritis Lúpica- Biopsia Renal: \_\_\_\_\_

Afectación neurológica: \_\_\_\_\_ (si/no)

Crisis Convulsivas \_\_\_\_\_ Síndrome orgánico cerebral: \_\_\_\_\_ Alteraciones visuales: \_\_\_\_\_

Psicosis \_\_\_\_\_ Alteración de nervios craneales: \_\_\_\_\_ cefalea lúpica: \_\_\_\_\_ EVC: \_\_\_\_\_

Afección Cardíaca: \_\_\_\_\_ (si/no)

Pericarditis: \_\_\_\_\_ Miocarditis: \_\_\_\_\_ Endocarditis \_\_\_\_\_ Pancarditis: \_\_\_\_\_ Arritmias \_\_\_\_\_

Afectación gastrointestinal \_\_\_\_\_ (si/no)

Vasculitis: \_\_\_\_\_ Trombosis: \_\_\_\_\_ Enteritis lúpica \_\_\_\_\_ pancreatitis \_\_\_\_\_ serositis \_\_\_\_\_ hepatitis lúpica \_\_\_\_\_

Afectación musculoesquelética \_\_\_\_\_ (si/no)

Artricular: \_\_\_\_\_ Mialgias: \_\_\_\_\_ Miopatía: \_\_\_\_\_

Afectación hematológica \_\_\_\_ (si/no)

Leucopenia:\_\_\_\_ Neutropenia:\_\_\_\_ Trombocitopenia:\_\_\_\_ Anemia Hemolítica:\_\_\_\_ Fisher Evans\_\_\_\_

Linfopenia:\_\_\_\_\_

Afectación dermatológica \_\_\_\_ (si/no)

Agudo:\_\_\_\_ Rash malar\_\_\_\_ Fotosensibilidad:\_\_\_\_\_

Subagudo:\_\_\_\_ anular\_\_\_\_ papular\_\_\_\_ mixto\_\_\_\_\_

Crónico: \_\_\_\_\_ Discoide \_\_\_\_\_ Paniculitis: \_\_\_\_\_

Actividad serológica \_\_\_\_ ( si/no)

Anti DNA\_\_\_\_ C3\_\_\_\_ C4\_\_\_\_\_

Marcadores de inflamación

PCR \_\_\_\_\_ VSG \_\_\_\_\_

Anticuerpos:

Anti DNA dd\_\_\_\_ Anti Ro\_\_\_\_ Anti La\_\_\_\_ ANA\_\_\_\_ Anti SM\_\_\_\_ Anti RNP\_\_\_\_

Anti Cardiolipinas IgG\_\_ IgM\_\_ Anticoagulant Lupico\_\_ AntiBeta II glicoproteina IgG\_ IgM\_

Tratamiento:

Esteroides\_\_\_\_ Inmunoglobulina IgG\_\_\_\_ Azatioprina \_\_\_\_\_ Micofenolato de mofetil\_\_\_\_\_

Metotrexato \_\_\_\_\_ Cloroquina \_\_\_\_\_ Ciclofosfamida \_\_\_\_\_ Ciclosporina \_\_\_\_\_

Rituximab \_\_\_\_\_

Infecciones graves: \_\_\_\_\_(Si / No)