

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA – FACULTAD DE MEDICINA  
Hospital de Clínicas  
Clínica Médica “C” - Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas



***“Prevalencia de trombocitopenia en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico asistidos en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas del Hospital de Clínicas durante el período 2017-2019”***

*Ciclo de Metodología Científica II – 2019*

*Grupo de investigación: 28*

**Investigadores:**

Br. Cabovianco Cedres, Stephanie

Br. Cabrera Blanco, Aline

Br. Correa Fros, Micaela

Br. Ferreira Jorge, Soledad

Br. Rodríguez López, Florencia

Br. Rodríguez Sendic, Florencia

**Orientadores:**

Asistente Dr. Ricardo Robaina

Profesor Agregado Dr. Ernesto Cairoli

*Montevideo, Octubre, 2019*

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<i>RESUMEN</i> .....	2
<i>ABSTRACT</i> .....	3
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	4
<i>OBJETIVOS</i> .....	10
<i>METODOLOGÍA</i> .....	11
<i>RESULTADOS</i> .....	13
<i>DISCUSIÓN</i> .....	19
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	22
<i>AGRADECIMIENTOS</i> .....	25
<i>ANEXOS</i> .....	26

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal cuyo objetivo fue valorar la trombocitopenia en pacientes que concurren a la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas (UEAS) del Hospital de Clínicas (HC) diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES) durante el período comprendido entre setiembre 2017 a setiembre 2019. El estudio se desarrolló en la unidad antes mencionada. Se seleccionó como población objetivo todos aquellos pacientes con diagnóstico de LES que cumplieran con los criterios clasificatorios ACR y SLICC 2012.

Los datos necesarios fueron recolectados en una máscara de Excel a partir de la revisión de historias clínicas y los mismos se cotejaron con los exámenes paraclínicos correspondientes; excluyéndose la obtención de datos identificatorios de los pacientes. Las variables a considerar fueron la presencia de trombocitopenia y los criterios SLICC 2012.

**Resultados:** Se estudiaron las características clínicas y paraclínicas de 121 pacientes con LES, donde el 93.4% pertenecen al sexo femenino. De la totalidad de los pacientes el 24% (29/121) presentaron trombocitopenia, siendo 86.2% de sexo femenino. Dentro de estos el 96.6% recibe tratamiento actual, donde el 92.2% recibe Hidroxicloroquina.

En cuanto a la gravedad de la trombocitopenia el 56% tuvo  $<50.000$ , 44%  $<20.000$  y 28%  $<10.000$  plaquetas.

Respecto a las afecciones hematológicas en este grupo, se objetivó que 62.1% presentó linfopenia, 51.7% leucopenia, 17.2% anemia hemolítica.

Se observó que la presencia de dos o más AAF está asociado a la trombocitopenia, aumentando el riesgo de padecerla en 3.69 veces.

**Conclusiones:** La prevalencia de trombocitopenia fue de 24%, presentándose la mayoría previo o al momento del diagnóstico.

Al analizar el modelo, se logra concluir que la presencia de dos o más anticuerpos antifosfolipídicos positivos aumenta 3.69 veces el riesgo de padecer trombocitopenia y la leucopenia lo aumenta 2.71 veces.

**Palabras clave:** Trombocitopenia, Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedades autoinmunes sistémicas, manifestaciones clínicas, citopenias hematológicas

## **ABSTRACT**

An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted whose objective was to assess thrombocytopenia in patients who attended the unit of systemic autoimmune diseases (USAD) of the “Hospital de Clínicas” (HC) diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE) during the period between September 2017 and September 2019. The study was carried out in the unit mentioned above.

It was selected as target population all those patients with a diagnosis of SLE that met the ACR and SLICC 2012 classification criteria.

The necessary data was collected in an Excel mask from the review of medical records and was compared with the corresponding paraclinical exams; excluding the patient’s personal data. The variables to consider were the presence of thrombocytopenia, ACR and the SLICC 2012 criteria.

**Results:** The clinical and paraclinical characteristics of 121 patients with SLE were studied, where 93.4% are female. Of all the patients, 24% (29/121) presented thrombocytopenia, 86.2% being female. Among these, 96.6% receive current treatment, where 92.2% receive hydroxychloroquine.

Regarding the severity of thrombocytopenia, 56% had <50,000, 44% <20,000 and 28% <10,000. Regarding the hematological conditions in this group, 62.1% presented lymphopenia, 51.7% leukopenia, 17.2% hemolytic anemia.

It was found that the presence of two or more AAF is associated with thrombocytopenia, increasing the risk of suffering it in 3.69 times.

**Conclusions:** The prevalence of thrombocytopenia was 24%, with the majority occurring before or at the time of diagnosis.

When analyzing the model, it was observed that the presence of two or more positive antiphospholipid antibodies increases 3.69 times the risk of thrombocytopenia, and leukopenia increases it 2.71 times.

**Key words:** Thrombocytopenia, Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Autoimmune Diseases, clinical manifestations, hematological cytopenias

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por el daño aditivo o sucesivo de múltiples órganos asociado a la presencia de anticuerpos. Tiene una prevalencia variable (50-150 casos cada 100.000 habitantes) según la etnia y la religión estudiada (predomina en afroamericanos y asiáticos frente a otras etnias).(1)(2) Afecta mayoritariamente a mujeres respecto a los hombres, con una relación conocida de 9:1.(1)(3)(4)(5)(6)

Si bien no se conoce con exactitud la patogenia del LES, sí se sabe que existen factores predisponentes que influyen en el desarrollo de la misma, dentro de los cuales se destacan los factores genéticos, ambientales y hormonales.(4)

El daño provocado en esta patología se cree que es causado por diversos anticuerpos e inmunocomplejos en múltiples tejidos y órganos lo que lleva a una respuesta inflamatoria crónica y sistémica.(2)

Desde el punto de vista inmunopatológico, la presencia de un proceso inflamatorio en conjunto con una alteración de los mecanismos de reconocimientos antigénicos intracelulares propios, lleva a una inadecuada depuración de células que en condiciones normales estarían destinadas a morir por apoptosis (proceso de muerte celular programada). La activación linfocitaria T (LT) conduciría a la secreción por parte de estos de citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-10 e INF-g induciendo así una activación de los Linfocitos B maduros (LB) con la consiguiente formación de anticuerpos. Estos anticuerpos serán los encargados de instalar y propagar la enfermedad. (1)(2)(7)

El factor genético es dentro de los factores el que presenta mayor importancia pero no la suficiente como para explicar la enfermedad por sí solo, siendo además necesaria la coexistencia de estímulos ambientales y hormonales.(1)

La participación de múltiples genes se ha demostrado como factores predisponentes para el desarrollo de LES ya sea por una mayor susceptibilidad, como se vio específicamente en la región 1q23-24 de la porción larga del cromosoma 1 u otros que participan en la muerte celular tipo 1 y antígeno HLA clase 2 dado por un polimorfismo en el gen PDCD1 entre otros.(8)

Existe una mayor incidencia de LES en mujeres en edad reproductiva, esto es debido a la acción de hormonas como los estrógenos y prolactina. Estas causan pérdida de tolerancia, facilitan la sobrevida de los LB autorreactivos que a través de un ligando de su superficie (Ligando CD40) se unen a los ligando de los LT CD4+ (Ligando CD40L) y promueve su activación y perpetuidad.(2)

Por otra parte, la exposición a rayos UV, a algunos agentes virales como Epstein-Barr, Citomegalovirus y fármacos como antiarrítmicos o derivados de las Sulfas son factores ambientales que frente a un individuo genéticamente susceptible puede desencadenar la enfermedad.

En cuanto a la clínica del LES, puede cursar con afectación multiorgánica/sistémica o puede afectar a un órgano en particular.(1) Cursa con períodos de actividad y remisiones. No presenta cuadro clínico específico, ni uniformidad en cuanto a la presentación y curso de la enfermedad. Las dos manifestaciones que son consideradas las más frecuentes son el eritema malar y la artritis, mientras que las inespecíficas son la astenia, anorexia y la fiebre.(5)

Existen 3 formas de presentación clínica según la evolución de la enfermedad, estas formas son: leve, moderada y severa.

**Leve:** Pacientes que mantienen por varios años síntomas discretos como artralgia y síntomas cutáneos leves. Se justifica el seguimiento de estos pacientes ya que pueden agravarse de forma inesperada.

**Moderado:** Cuya forma es la más frecuente vista. Afecta a órganos mayores pudiendo evolucionar a afectaciones severas.

**Severo:** Siendo menos frecuente, cursa con múltiples manifestaciones clínicas, pudiendo generar la muerte del paciente. Dentro de las manifestaciones severas la más comúnmente observada es la afección renal.(1) La nefritis lúpica (NL) constituye una de las complicaciones más graves del paciente con LES, puede llegar a afectar hasta el 50% de los mismos, aumentando su morbimortalidad. La afectación renal puede ser tubulointersticial, vascular o glomerular siendo esta última la más frecuente.

La Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS, 2003) clasifica a la NL por clase (I a VI). (Ver anexo N° 3)(9)

Existen dos sistemas de criterios clasificatorios para LES, uno propuesto por la American College of Rheumatology (ACR), 1982; (Ver Anexo N° 1) y otro realizado por la Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012 (Ver Anexo N° 2). Los mismos abarcan la mayoría de las manifestaciones clínicas y paraclínicas que puede presentar la enfermedad. En mayo de 2019 la EULAR (Liga Europea de Lucha contra Enfermedades Reumáticas) y la ACR publicaron los nuevos criterios clasificatorios, los que tienen la novedad de otorgar puntos a diferentes manifestaciones clínicas e inmunológicas, debiendo la adición de estos sumar 10 o más para clasificar como LES los cuales complementan los anteriormente mencionados.(10)(11)(7)

El diagnóstico de LES no se basa en la presencia o ausencia de estos criterios. Sin embargo, los mismos son una herramienta que permite al clínico clasificar al paciente en los diferentes estadios del LES.(10)(11)(12) Apoyan al diagnóstico si se presenta cuatro o más de los once criterios ACR o cuatro o más de los diecisiete criterios SLICC de los cuales al menos uno debe ser clínico y uno inmunológico. Por su parte la EULAR-ACR 2019 menciona que es condición necesaria la presencia de un ANA positivo 1/80 al menos en una oportunidad.(7)

El diagnóstico de NL se confirma mediante punción biopsica asociada a la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o de anti-DNAs.(10)(11)(12)

Con el paso de los años y los avances diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad se vio una mejoría en la supervivencia de los pacientes alcanzando un máximo de 95% a los 5 años y 85%-92% a los 10 años desde el diagnóstico de la misma. Aquellos pacientes que presentaron nefropatía al inicio del estudio mostraron una menor probabilidad de supervivencia.(1)(13) Estos avances han logrado cambios en los patrones de mortalidad de esta población. En 1976 Urowitz y colaboradores describieron un primer pico de mortalidad, temprano en la evolución de la enfermedad vinculado a la actividad inflamatoria y un segundo pico de mortalidad como complicación cardiovascular. Actualmente el primer pico se ha logrado disminuir gracias al diagnóstico y tratamiento precoz de los pacientes.(1)

En otro estudio de 10 años de seguimiento se comparó la causa de muerte de los primeros 5 años desde diagnosticada la enfermedad, con los últimos 5 años, viéndose que en los primeros las principales causas de muerte fueron LES activo e infecciones y en los últimos 5 las trombosis.(13)

Existen citopenias hematológicas en el LES también incluidas en los criterios clasificatorios ACR, SLICC y EULAR-ACR 2019. Estas son: anemia (50-80%), linfopenia (20-70%), leucopenia (20-64%) y trombocitopenia (13,4%).(13) Las causas de este compromiso hematológico son: inmunes, farmacológicas, carencias nutricionales, infecciosa e insuficiencia renal crónica (IRC).

Las alteraciones a nivel plaquetario pueden ser cuantitativos o funcionales, se manifiestan clínicamente como sangrados, siendo los más frecuentes a nivel de piel, mucosas y/o gastrointestinales. Para detectar estos defectos se cuenta con estudios de recuentos plaquetarios, morfología y estructura, expresión de receptores y de agregación plaquetaria. Dentro de los trastornos cuantitativos se encuentran las trombocitopenias, definido como un recuento plaquetario inferior a  $150.000 \text{ mm}^3$ . Las principales causas son los defectos de producción (debido a infiltración medular, daño medular, alteración en la maduración de los megacariocitos), destrucción y/o secuestro (debido a patología inmune primaria, inmune

secundaria o no inmune), hereditarias (macrotrombopenias, normotrombopenias, microtrombopenias) o mixtas. En las trombocitopenias inmunes, que son definidas como alteraciones plaquetarias en número, adquiridas y mediadas por el sistema inmune, aparecen las secundarias a enfermedades autoinmunes sistémicas como LES, en los que se requieren estudios específicos para confirmar el diagnóstico.(14)(15)

Las trombocitopenias inmunes poseen una curva de incidencia bimodal, con un primer pico entre los 20 y los 30 años a predominio del sexo femenino y el segundo luego de los 60 años sin distinción entre ambos sexos. Su incidencia mundial suele ser de 2-4 casos cada 100.000 habitantes, dentro de los cuales aproximadamente el 70% de ellos desarrollará esta enfermedad de manera crónica.(16)

Como previamente se mencionó la Trombocitopenia es considerada como recuento plaquetario menor a  $150.000 \text{ mm}^3$  sin embargo a la hora de hablar de Trombocitopenia en pacientes lúpicos se toma en cuenta valores inferiores a  $100.000 \text{ mm}^3$  (criterios ACR y SLICC).

Numerosos estudio destacan la Trombocitopenia como una manifestación frecuente en el LES y aún lo consideran más frecuente al inicio de la enfermedad como forma de debut pudiendo anteceder el diagnóstico del mismo en años.(17)(18)(19)(20)

Se conoce que la prevalencia aproximada de la trombocitopenia en pacientes con diagnóstico de lupus oscila entre un 7 y 40% dependiendo del autor; en estos porcentajes se excluye la trombocitopenia severa (recuento plaquetario menor a  $20.000 \text{ mm}^3$ ) la cual es considerada inusual. (17)(18)(21) En otros estudios se vio que la prevalencia de la trombocitopenia grave es relativamente baja siendo de 5% a 10%.(20)(22)

Fisiopatológicamente se vio que el bajo recuento plaquetario podía atribuirse a mecanismos tanto celulares (a través de las células T) como mecanismos humorales (a través de las células B).(17)

En otros trabajos se comprobó que la trombocitopenia asociada al LES es inmunomediada demostrando que los pacientes que la padecían, tenían anticuerpos anti-plaquetarios, anticardiolipina y anticoagulante lúpico en mayor medida que aquellos que no la padecen, siendo los dos últimos los más asociados a la trombocitopenia. El riesgo relativo de trombocitopenias en los pacientes que presentaban anticuerpos anticardiolipina fue mayor a cuatro.(23)(24) Demostraron que los antiplaquetarios no se encontraban unidos a las plaquetas y por ende no eran los mayores responsables de la destrucción de plaquetas. También fue más frecuente la presencia de anticuerpos anti-DNAs y anti-Sm en comparación con los pacientes que no tenían trombocitopenia, esto lo vincula con una mayor actividad de la enfermedad cuando cursan trombocitopenias.(18)(22)(24)

Por este perfil inmunológico, es que se demostró que el tratamiento de primera línea para este evento en agudo son los glucocorticoides (CCs) y las inmunoglobulinas intravenosas, siendo de segunda línea la Azatioprina (AZA) y Ciclofosfamida (CFM). También se vio que el anticuerpo anti CD20 (Rituximab - RTX) tuvo efectos positivos, pero que se usó sobre todo en trombocitopenias graves.(22)(25)

En otro análisis también se concluye que los CCs son la mejor opción para el tratamiento agudo de esta patología pero afirman que es improbable el aumento de plaquetas sostenido con este fármaco al igual que las inmunoglobulinas intravenosas, logrando esto con el Danazol y la CFM; ésta también llevó a un menor uso de CCs, dejando la esplenectomía como último recurso.(24)

Como se mencionó anteriormente la principal manifestación clínica son los sangrados, si bien es importante el tratamiento en agudo de estos pacientes por el riesgo vital inminente, también se debe tener en cuenta un tratamiento de mantenimiento o preventivo para próximos sangrados. Se han desarrollado algunos scores clínicos para evaluar el riesgo de sangrado a futuro pero su uso es limitado debido a la falta de estudios con un tamaño muestral considerado voluminoso y acorde que valide su eficacia. En la práctica clínica se acepta generalmente que un recuento plaquetario inferior  $20-30.000\text{mm}^3$  amerita la realización de algún tipo de tratamiento. Este valor no es considerado al azar, sino que estudios comprobaron que los pacientes con recuentos entre  $25-50.000\text{mm}^3$  tienen un riesgo anual de 2.5 veces más de sufrir un sangrado que requiera hospitalización y con recuentos menores a  $25.000\text{mm}^3$  este riesgo aumenta 7 veces más. También es importante tener en cuenta a la hora de decidir si se debe administrar tratamiento: edad mayor a 65 años, uso de anticoagulantes e inhibidores plaquetarios, insuficiencia renal, la posibilidad de sufrir algún tipo de trauma en las actividades diarias, y principalmente el antecedente de un sangrado, todos factores de riesgo para un resangrado. La primera línea de tratamiento son los CCs, así sea en bolos de Dexametasona (DXM) o a largo plazo vía oral con Prednisona (PDN). Estos inducen una respuesta inicial en el 60-80% de los pacientes, pero a largo plazo solo el 30-50% mantiene la respuesta luego de culminar el tratamiento. Su principal desventaja son los numerosos efectos adversos que conlleva un tratamiento a largo plazo con dichos fármacos. Otras opciones terapéuticas a considerar si el paciente no responde a la terapia anterior son los agonistas del receptor de trombopoyetina, hoy en día los aceptados por la Food and Drug Administration (FDA) son Eltrombopag, Romiplostin, Avatrombopag.(16) Los inmunomoduladores como el RTX han estado ocupando un lugar importante en la terapéutica en estos últimos años. A pesar de que no está aprobado por la FDA específicamente para el tratamiento de la trombocitopenia inmune ha demostrado que induce una respuesta en el 60% de los pacientes. Se ha visto incluso que el RTX ha demostrado ser más eficaz en la obtención de

mejora del paciente dentro de los 6 meses posteriores al comienzo de su utilización con respecto a los CCs. El RTX es administrado por vía intravenosa 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez por semana durante cuatro semanas y se observa una respuesta entre una y ocho semanas. Produce una disminución tangible de los LB a los 6 meses de su inicio y un 50% de los pacientes que responden, mantienen su respuesta por dos años. Como efecto adverso presenta un aumento de infecciones menores. Existen otros inmunomoduladores como el Fostamatinib, Micofenolato de Mofetilo (MFM), AZA y danazol, usados ampliamente en la práctica clínica.(16)

Como en el tratamiento agudo, en el tratamiento de mantenimiento la esplenectomía sigue ocupando el último lugar, principalmente por sus implicancias con las complicaciones operatorias y postoperatorias, la necesidad de vacunas para bacterias encapsuladas y la baja respuesta que presenta en estos pacientes con trombocitopenia inmune secundaria.(16)

Estudios han demostrado que los pacientes lúpicos que presentan episodios de trombocitopenia exhiben mayor riesgo de desarrollar anemia hemolítica, Nefropatía Lúpica, Neuropsiquiátrico y Esplenomegalia entre otros.(17)(24)

Esto coincide con la menor supervivencia que se demostraron en otros estudios y la relación que tiene la trombocitopenia con la supervivencia del paciente con LES que la padece. En varios estudios se demuestra que esta entidad puede ser considerada como un factor pronóstico importante para la supervivencia de pacientes con LES ya que se demuestra que aquellos pacientes con remisión completa logran mejor supervivencia.(18)(24)

Esta y las demás citopenias son complicaciones frecuentes, se correlacionan con actividad de la enfermedad y pueden volverse graves, muchas veces cambian el curso del tratamiento de la enfermedad de base. Por lo cual es muy importante el diagnóstico etiológico para un tratamiento adecuado y la mejor utilización de recursos posibles.(26)

Frente a esto surge la interrogante ¿Cuál es la prevalencia de trombocitopenia en los pacientes con LES en Uruguay? Dado que no se cuenta con ésta información es que parece pertinente estudiar la prevalencia de trombocitopenia en los pacientes con LES que asisten a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas (UEAS) y así brindar a la comunidad científica conocimientos acerca de los datos nacionales de esta temática.

## **OBJETIVOS**

### **Generales:**

1. Valorar la trombocitopenia en pacientes con LES asistidos en la UEAS del HC en el periodo de dos años comprendido entre setiembre 2017-2019.

### **Específicos:**

1. Determinar en cuál de las diferentes etapa evolutiva de la enfermedad se manifiesta con mayor frecuencia la trombocitopenia.
2. Realizar una evaluación de las terapéuticas realizadas.
3. Valorar el número de episodios de trombocitopenia ocurridos en el transcurso de la enfermedad.
4. Cuantificar los recuentos plaquetarios.
5. Valorar posibles factores de riesgo para el desarrollo de trombocitopenia.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo observacional transversal sobre la prevalencia de manifestaciones hematológicas, principalmente trombocitopenia en pacientes con LES.

La población objetivo de la presente investigación fueron todos los pacientes con diagnóstico de LES que cumplan con los criterios ACR y SLICC 2012 asistidos en la UEAS del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela en el período comprendido entre setiembre 2017 y setiembre 2019, siendo este además el único criterio de inclusión de esta investigación. Como criterios de exclusión se consideró la presencia de patologías hematológicas, trombocitopenia no autoinmune u otras enfermedades autoinmunes asociadas diferentes a Síndrome de Sjogren y Síndrome Antifosfolipídico (SAF).

La recolección de los datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes que asistieron a la UEAS durante el periodo mencionado anteriormente que cumplan con los criterios clasificatorios de SLICC 2012 para LES y con los criterios ACR. Siendo esta operación aprobada por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. No se registraron datos identificatorios de los pacientes como ser, nombre, CI, número de registro, etc. Se obtuvieron datos relevantes para el estudio. Siendo nuestras variables de interés la edad, sexo, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, antecedentes de uso de fármacos, de drogas, de enfermedades hematológicas. Año de diagnóstico, manifestaciones clínicas determinadas por los criterios SLICC, anticuerpos como ANA, ENAS (Anti Sm, Anti Ro y Anti La) y Anti DNA. También se registró los recuentos más bajos de hipocomplementemia, linfopenia, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia y los tratamientos recibidos en estas dos últimas entidades. La definición operacional de las variables se encuentra detallada en el Anexo N°5.

Con el fin de minimizar errores todos los valores paraclínicos encontrados en las historias clínicas fueron corroborados con su versión digital correspondiente, excepto aquellos pacientes que no contaban con dicha información. La recolección de los datos se realizó mediante una máscara de Excel.

**Análisis estadístico:** Las variables se analizaron mediante las medidas de resumen y de dispersión, las cuantitativas se analizaron mediante media, mediana, rango y desvío, las cualitativas mediante frecuencia relativa porcentual, frecuencia absoluta y moda. Para el análisis de asociación se utilizó test de Chi cuadrado y cuando fue necesario se realizó la corrección con el test exacto de Fisher. En los casos de comparación entre grupos para variables continuas se utilizó test de t para dos grupos y ANOVA para más de dos. En los casos de no ser posible asumir normalidad (test de Kolmogorov Smirnov) se utilizaran test no paramétricos, Mann-Whitney. Para el análisis multivariado utilizamos regresión logística. Para incluir variables en el

análisis multivariado se utilizó una significancia en el univariado de 0,1 o que presenten relevancia clínica. Se utilizó una significancia de 0,05 para el resto de los test. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el Software SPSS 17.0

## **RESULTADOS**

### **Población de estudio**

Se analizaron 121 pacientes (Tabla 1) de los cuales 93.4% (113/121) eran de sexo femenino, la media de edad fue de 46.27 años (sd=14.966). Dentro de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) analizados se encontró: diabetes (DM) 9.9% (12/121), hipertensión arterial sistémica (HTA) 40.5% (49/121), tabaquismo 19.8% (24/121), ex tabaquistas 17.4% (21/121) y obesidad 32.5% (39/121). El 100% (121) de los pacientes carecen del antecedente de uso de fármacos, como antiarrítmicos y Sulfas. Por otro lado 4.1% (5/121) presentan antecedente de uso de drogas, como marihuana, cocaína y pasta base de cocaína.

<b><u>Tabla 1. Caracterización de la población estudiada.</u></b>				
	<b>Total de la muestra % (Núm.)</b>	<b>Muestra con trombocitopenia % (Núm.)</b>	<b>Muestra sin trombocitopenia % (Núm.)</b>	<b>Valor-p</b>
	<b>n=121</b>	<b>n=29</b>	<b>n=92</b>	
<b>Sexo</b>				0.093
<b>Femenino</b>	93.4% (113)	86.2% (25)	95.6% (88)	
<b>Edad (media ±desvío estándar)</b>	46.27 ± 14.97 años	45.79 ± 15.3 años	46.42 ± 14.9 años	0.63
<b>Diabetes</b>	9.9% (12)	6.8% (2)	10.8% (10)	0.729
<b>Hipertensión</b>	40.5% (49)	51.7% (15)	36.9% (34)	0.158
<b>Obesidad</b>	32.2% (39)	6.8% (2)	40.2% (37)	0.001
<b>Tabaquismo:</b>				0.017
<b>No tabaquista</b>	62.8% (76)	51.7% (15)	66.3% (61)	
<b>Actual</b>	19.8% (24)	37.9% (11)	14.1% (13)	
<b>Extaquista</b>	17.4 % (21)	10.3% (3)	19.5% (18)	
<b>Antecedentes de uso de drogas</b>	4.1% (5)	10.3% (3)	2.2% (2)	0.089

<b>Sd. Sjogren</b>	7.4% (9)	6.8% (2)	7.6% (7)	0.097
<b>Sd. Antifosfolípídico</b>	12.4% (15)	24.1% (7)	8.7% (8)	0.049
<b>Nefropatía lúpica</b>	29.8% (36)	27.6% (8)	30.4% (28)	0.770
<b>Neuropsiquiátrico</b>	1.6% (14)	10.3% (3)	11.9 % (11)	0.98
<b>Anemia hemolítica</b>	8.3% (10)	17.2% (5)	5.4% (5)	0.058
<b>Linfopenia</b>	48.8% (59)	62.0% (18)	44.5% (41)	0.100
<b>Leucopenia</b>	33.9% (41)	51.7% (15)	28.3% (26)	0.020

El año de diagnóstico de LES de los pacientes obtenidos van desde el 1962 al 2019.

Se vio que 98.3% (119/121) recibían tratamiento actual para su patología (Tabla 2) dentro de los cuales 98.3% (117/119) de los pacientes reciben Hidroxicloroquina (HCQ), 6.7% (8/119) Metrotexate (MTX), 14.3% (17/119) Azatioprina (AZA), 4.2% (5/119) Micofenolato Na (MFNa), 26.1% (31/119) Micofenolato de Mofetilo (MFM) y 43.7% (52/119) Corticoides (CFM) y ninguno de los 119 pacientes recibió Ciclofosfamida (CFM). Dentro de los pacientes que recibieron CCs (52) la dosis de los mismos varió desde 2.5 a 60 mg/día (media= 10.62 sd=12.39). El 67.3% (35/52) recibe una dosis menor o igual a 7.5mg/día.

Por otra parte, se obtuvo que 47.93% (58/119) pacientes no recibían tratamiento con inmunosupresores, pero si HCQ y/o CC, de los cuales 34.71% (42/119) del total de pacientes sólo tienen HCQ.

<b>Tabla 2. Tratamiento</b>		
	<b>% Población en estudio (Núm.)</b>	<b>% Población con trombocitopenia (Núm.)</b>
	<b>n=121</b>	<b>n=29</b>
<b>Tratamiento actual</b>	98.3 (119)	96.6 (28)
<b>Hidroxicloroquina</b>	96.7 (117)	92.9 (26)
<b>Metrotexate</b>	6.6 (8)	3.6 (1)
<b>Azatioprina</b>	14 (17)	17.9 (5)

<b>Micofenolato de Sodio (Na)</b>	4.1 (4)	3.6 (1)
<b>Micofenolato de Mofetilo</b>	25.6 (31)	35.7 (10)
<b>Ciclofosfamida</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Corticoides</b>	43 (52)	50 (14)
<b>&lt; o = 7.5mg/día</b>	67.3 (35)	64.3 (9)

Sobre los síndromes asociados, 7.4% (9/121) son portadores de Sd. Sjogren y 12.5% (15/121) de SAF. De estos últimos 46.67% (7/15) presentaron triple positividad en sus Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF).

Dentro de los criterios SLICC considerados en esta investigación el 88.4% (107/121) de los pacientes presentaron Lupus cutáneo agudo, 13.2% (16/121) Lupus cutáneo crónico, 12.4% (15/121) úlceras nasales/orales/vaginales, 21.5% (26/121) alopecia, 22.3% (27/121) serositis, 29.8% (36/121) nefropatía lúpica, dentro de la cual lo más frecuente fue tipo 3-4 con 65.5% (19/121), seguida por la tipo 2-5 con 34.5% (10/121), 11,6% (14/121) presentó neuropsiquiátrico.

Con respecto a las afecciones hematológicas 33.9% (41/121) tuvieron leucopenia, 48.8% (59/121) linfopenia, 24.0% (29/121) trombocitopenia y 8.3% (10/121) anemia hemolítica.

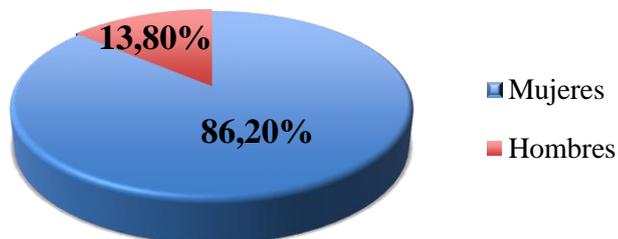
De las variables inmunológicas que se obtuvo datos, el porcentaje de pacientes con anticuerpos positivos fueron, para ANA 100% (119), Anti DNAs 69% (80), Anti Sm 22% (20), Anti La 18.2% (14), Anti Ro 41.3% (33), Anticardiolipina (ACA) 38.3% (41), Inhibidor lúpico (IL) 31.4% (33), Beta 2 glicoproteína 1 (B2G1) 25% (25). El 54.1% (52) de los pacientes poseen al menos un AAF positivo.

El 75.6% (90/121) padeció hipocomplementemia, de estos 28.9 % (26/90) presentaron, además, trombocitopenia.

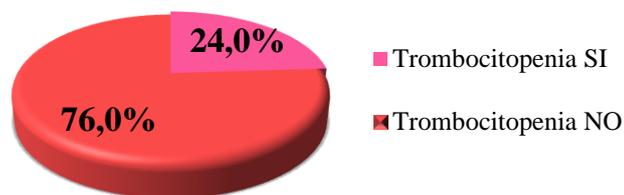
### **Trombocitopenia**

Si se considera los pacientes con trombocitopenia (29), eran de sexo femenino el 86.2% (25/29). (Figuras 1 y 2). Las edades de los mismos varían de 21 a 86 años (media 45.79, sd 15.37). Con respecto a los FRCV, se obtuvo que el 6.9% (2/29) padecen DM, 51.7% (15/29) HTA, 37.9% (11/29) tabaquistas, 10.3% (3/29) eran ex tabaquistas, 7.1% (2/29) obesos.

**Figura 1. Relación entre en sexo y la presencia de trombocitopenia en la población total de pacientes con LES**



**Figura 2. Prevalencia de trombocitopenia en el total de pacientes con LES**



Como se mencionó anteriormente ninguno presentó antecedentes de uso de fármacos. Por otra parte 10.3% (3/29) presentó antecedentes de uso de drogas.

Analizando el tratamiento actual para la enfermedad de base, se vio que solo 3.4% (1/29) no lo recibía, mientras que el 96.6% (28/29) de los pacientes se encontraba en tratamiento. De estos el 92.9% (26/28) reciben HCQ, 3.6% (1/28) MTX, 17.9% (5/28) AZA, 3.6% (1/28) MFNa, 35.7% (10/28) MFM, 50% (14/28) CC. El rango de dosis de este último va desde 5 a 60 mg/día (media=13.93, sd=17.2), siendo menor a 7,5 mg/día 64.3% (9/14).

Acerca de los síndromes asociados, 6.9% (2/29) presentaron Sd. Sjogren y 24.1% (7/29) SAF. De estos 7 pacientes con SAF 85.7% (6/7) presentaron triple positividad para los AAF.

En relación a las manifestaciones clínicas del LES, se observó que en los pacientes con trombocitopenia 27.6% (8/29) sufren algún tipo de nefropatía lúpica y 10.3% (3/29) neuropsiquiátrico.

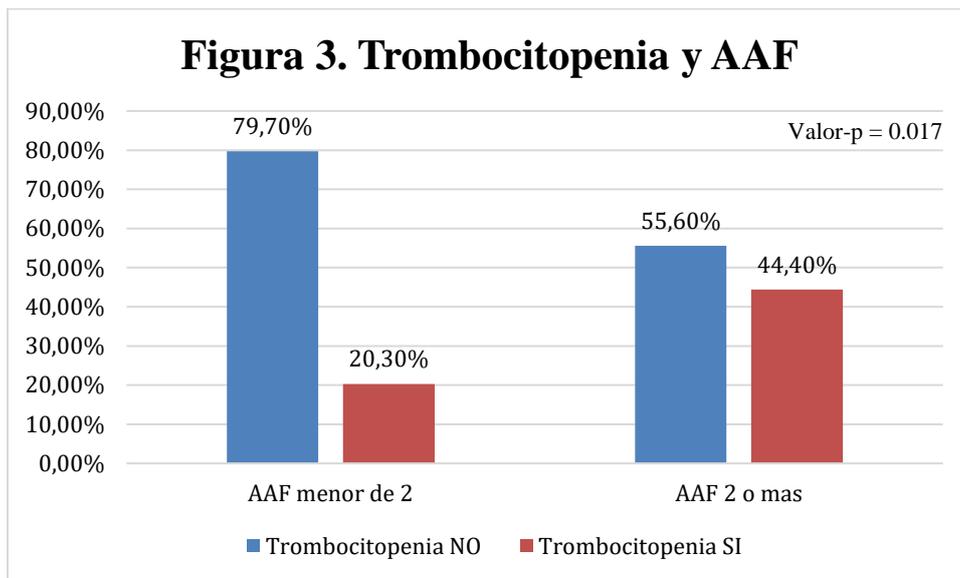
Respecto a las afecciones hematológicas en este subgrupo de pacientes, 62.1% (18/29) presentó linfopenia, 51.7% (15/29) leucopenia y 17.2% (5/29) anemia hemolítica.

En cuanto a la gravedad de la trombocitopenia, considerando todos los pacientes de los cuales se obtuvo datos del recuento plaquetario registrado que fueron 86.21% (25), 56% (14) tuvieron <50.000 plaquetas, 44% (11) <20.000 y 28 % (7) <10.000.

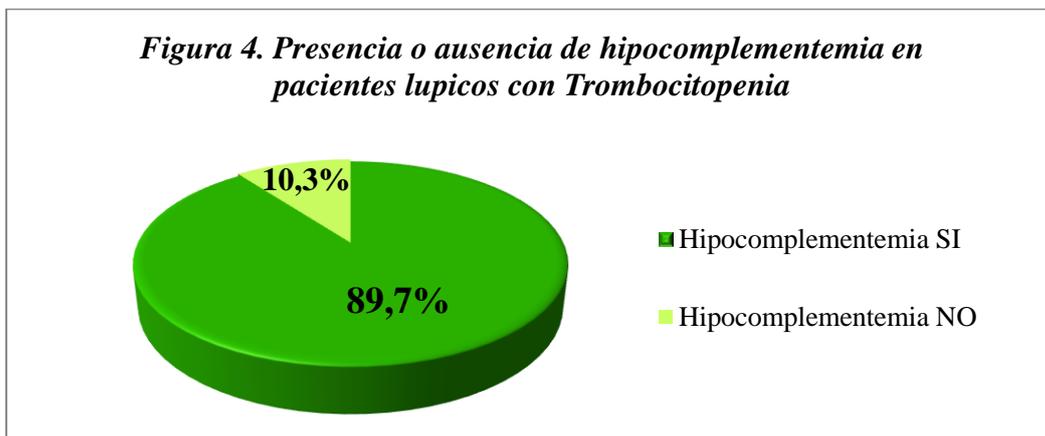
Según el número de episodios de trombocitopenia, se obtuvo datos de 28 pacientes, de estos, el 42% tuvo un único episodio, 17.2% dos episodios y 39.3% tres o más. El 60.7% han tenido el primer episodio antes o al momento del diagnóstico del LES.

En cuanto a los anticuerpos de aquellos paciente de los que se posee datos son positivos para ANA el 100% (28), anti ADN 74.1% (20), anti Sm 10% (2), anti La 17.6% (3), anti Ro 31.6% (6), ACA 48.1% (13), IL 41.4% (12), B2G1 38.5% (10).

El 57.6 % (15) de estos pacientes poseen al menos un AAF positivo. La presencia de dos o más AAF positivos está asociado a la presencia de trombocitopenia con significancia (0,017). (Figura 3)



Sobre la hipocomplementemia 89.7% (26) de los pacientes la presentan, y se comprobó una asociación significativa con la trombocitopenia (valor p = 0.043). (Figura 4)



Si se toman en cuenta los 121 pacientes del estudio, como se mencionó anteriormente, el 8.3% (10/121) tuvieron anemia hemolítica, de los cuales el 50% (5) presentó, además, trombocitopenia, dicha asociación presenta un valor  $p = 0,058$ , lo cual no es estadísticamente significativo.

Se utilizó el modelo de regresión logística paso a paso, anterógrada y retrógrado, se evaluaron las variables, sexo, tabaquismo, antecedente de uso de drogas, obesidad, intervalos de CCs mayores a 7.5, anemia hemolítica, leucopenia, hipocomplementemia sexo y 2 o más AAF. El mejor modelo se presenta en la tabla, con un OR para AAF de 2 o más de 3.7 aproximadamente con un valor- $p$  de 0.012, en cuanto a la leucopenia el OR es de 2.7 con un valor- $p$  de 0.049. (Tabla 3)

<b><u>Tabla 3. Modelo de regresión multivariado</u></b>			
	<b>B</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp (B)</b>
<b>Hipocomplementemia</b>	0.968	0.166	2.633
<b>2 o más AAF</b>	1.306	0.012	3.693
<b>Leucopenia</b>	0.998	0.049	2.712
<b>Constante</b>	-2.601	0.000	0.074

## DISCUSIÓN

A nuestro saber y entender, este es el primer estudio descriptivo nacional que analiza una muestra de pacientes de ésta magnitud en nuestro país, estableciendo la prevalencia, características y gravedad de la trombocitopenia en pacientes con LES.

En cuanto al sexo se vio que al igual que lo que sucede a nivel mundial el LES es más frecuente en el sexo femenino con respecto al masculino con una relación 14:1 valor algo superior a lo visto mundialmente.

Los resultados arrojados en esta investigación muestran que el 88.4% de los pacientes presentó lupus cutáneo agudo, 13.2% lupus cutáneo crónico, 22.3% serositis, 29.8% NL, 11.6% neuropsiquiátrico; en comparación a los 1000 pacientes europeos con LES analizados por Cervera y Gómez-Puerta en 2008 donde se vio que el 58% de estos estos presentó lupus cutáneo agudo, 10% lupus cutáneo crónico, 36% serositis, 39% NL y 27% neuropsiquiátrico.(1)

Con respecto a las afecciones hematológicas, los resultados obtenidos de anemia hemolítica (8.3%) son similares a los obtenidos a nivel mundial 8%, trombocitopenia (24%) en comparación con 22% y 21% y leucopenia (33.9%) en comparación con 30%.(1)(27) En contraposición a los datos obtenidos de linfopenia (18%) a nivel mundial, este trabajo muestra 48.8% de linfopenia. (1)(27)

Acerca de las manifestaciones clínicas, las diferencias porcentuales se pueden haber visto influenciada dada la disparidad del "n" entre las distintas investigaciones.

El 100% de los pacientes de los que se obtuvieron datos presentaros ANA positivo, siendo este un criterio obligatorio para los nuevos criterios EULAR 2019.(7)

Centrándose en el tratamiento de la enfermedad de base se destaca que aquellos pacientes que carecen de HCQ es debido a la falta de adhesión (3/119) o toxicidad a la misma (1/119). Por otro lado, de los pacientes que se encuentran recibiendo CCs se vio que el 32.7% (17/52) reciben una dosis mayor a 7.5mg/día esto puede deberse a que la mayoría son pacientes de reciente diagnóstico.

En diferentes series extranjeras (17)(18)(21), la prevalencia de trombocitopenia en pacientes con LES varió de 7 a 40% encontrándose en nuestra población un valor intermedio (24%).

Según los recuentos de trombocitopenia estipulados mundialmente es considerado trombocitopenia severa un recuento plaquetario menor a  $30.000\text{mm}^3$ , en este estudio se tomó como punto de corte de severidad  $<50.000\text{mm}^3$ , debido a que este requiere un tratamiento específico. Siguiendo con el recuento plaquetario, el total de pacientes con trombocitopenia severa es de 56% dato similar a lo observado en pacientes asiáticos 45.2% (22). En cuanto a la trombocitopenia muy severa ( $<20.000\text{mm}^3$ ) corresponde a 44% de los pacientes en nuestro

estudio mientras que en el estudio de Jinn-Hee jung et. al. este valor se reduce a aproximadamente la mitad correspondiendo a 20.4% de sus 230 pacientes. (22)

Como menciona Cervera (2006) se vio asociación entre la positividad de los anticuerpos antifosfolipídicos y el desarrollo de trombocitopenia (23), lo cual apoya los resultados obtenidos en esta investigación, destacando además que se logró objetivar que teniendo dos o más AAF positivos el riesgo de padecer trombocitopenia aumenta 3.69 veces. En base a esto parece pertinente destacar que de los 24.1% (7) pacientes que tienen LES con trombocitopenia y SAF asociado, 85.7% (6) tuvieron los tres AAF positivos (triple positividad).

Como se mencionó anteriormente 8.3% (10/121) pacientes presentaron anemia hemolítica, de los cuales el 50% (5) además tuvo trombocitopenia, dicha asociación presenta un valor  $p = 0,058$ , lo cual si bien no es estadísticamente significativo indica la existencia de una cierta tendencia.

En el análisis univariado tanto de la obesidad como del tabaco se obtuvieron datos que se deberían destacar. En cuanto al tabaco se vio que es estadísticamente significativo su consumo con la presencia de trombocitopenia por lo que surge la interrogante acerca de si el consumo de tabaco expone al paciente a una mayor actividad de su enfermedad (LES) dada por la disminución de efectividad que provoca sobre la HCQ como se vio en el trabajo de Chsselt et. al. (28). Por su parte, en cuanto a la obesidad también se pudo percibir que se comportaba como una variable protectora con valor estadísticamente significativo con respecto al desarrollo de trombocitopenia y ante esto surge el cuestionamiento sobre cuánto de la obesidad está dada por el uso de corticoides o no.

### Limitaciones

La recolección de datos se vio dificultada debido a la falta de accesibilidad a la historia clínica completa de algunos pacientes, ya sea por reciente diagnóstico, procedencia de distintas instituciones o falta de datos.

## **CONCLUSIONES y PERSPECTIVAS**

En este estudio se concluye que la prevalencia de trombocitopenia en una muestra de pacientes con LES en Uruguay es de 24% (29/121), presentándose esta con mayor frecuencia previo o al momento del diagnóstico de LES.

En el análisis del modelo multivariado donde se incluyó la hipocomplementemia, leucopenia y la presencia de dos o más anticuerpos antifosfolipídicos positivos se objetivó que los parámetros significativos que aumentan el riesgo de trombocitopenia fueron la leucopenia y la presencia de dos o más anticuerpos antifosfolipídicos positivos con un riesgo de 2.71 y 3.69 respectivamente, cuando se mantienen las otras variables fijas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. José A. Gómez-Puerta RC. Lupus eritematoso sistémico. *Med Lab.* 2008;14(Numero 5-6):211–23.
2. Martínez-godoy MP, Oliva-gutiérrez E. Lupus Eritematoso Generalizado: Características Generales, Inmunopatogenia y Antígenos de Relevancia. 2012;(December 2016).
3. Canora J, García M, Mitjavila F, Espinosa G, Suárez S, González-León R, et al. Características clínicas al diagnóstico de una cohorte prospectiva de pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en servicios de Medicina Interna españoles: estudio RELES. *Rev Clin Esp.* 2017;217(1):7–14.
4. Galindo M, Molina RA, Álvarez JLP. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Med [Internet].* 2017;12(25):1429–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.01.001>
5. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus.* 2005;14(12):938–46.
6. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: Lessons from the GLADEL cohort. *Lupus.* 2015;24(6):536–45.
7. 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. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151–9.
8. Enríquez-Mejía MG. *Medicina e Investigación. Rev Med e Investig.* 2013;3(1):8–16.
9. Colmán IA, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Clinical and laboratory manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. 2016;14(1).
10. Petri M, Orbai A, Alarcon G, Gordon C, Merrill J, Fortin P, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271–7.
12. Cervera, R Espinosa G. Lupus eritematoso sistémico. In: *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas: Diagnóstico y Tratamiento.* 5ª. Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 1–27.

13. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of. 2003;82(5):299–308.
14. Lozano ML, Navarro-Nez L, Martinez C, Rivera J. Alteraciones de las plaquetas. Etiopatogenia, clasificación, manifestaciones clínicas, diagnóstico y actitudes terapéuticas. Med - Programa Form M?dica Contin Acreditado. 2009;10(22):1465–74.
15. Liu Y, Chen S, Sun Y, Lin Q, Liao X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. Med (United States). 2016;95(50):e5565.
16. Nicholas, Cooper GW. Immne Thrombocytopenia. New Engl Journa Med. 2019;381:945–55.
17. 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 [Internet]. 2019;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.03.002>
18. Fernández M, Alarcón GS, Apte M, Andrade RM, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. Arthritis Rheum. 2007;56(2):614–21.
19. Tello AG, Martínez AV, Fernández AFG. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. 2002;19:539–43.
20. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. Rheumatology. 2003;42(2):230–4.
21. 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 [Internet]. 2016;45(6):675–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.003>
22. Jung JH, Soh MS, Ahn YH, Um YJ, Jung JY, Suh CH, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. Med (United States). 2016;95(6):1–7.
23. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the “Euro-Lupus Project.” Autoimmun Rev. 2006;5(3):180–6.
24. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. Lupus Sci Med. 2015;2(1).
25. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First

- Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PAN. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549–57.
26. Servioli DL, Reumatóloga I, Asistente E, Consani DS. Blood cytopenias in systemic autoimmune conditions Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas. 2014;36(3):101–9.
  27. Skare T, Damin R, Hofius R. Prevalence of the American College of Rheumatology hematological classification criteria and associations with serological and clinical variables in 460 systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2015;37(2):115–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603200383%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.01.006%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=18060870&id=doi:10.1016%2Fj.bjhh.2015.01.006&atitle=Prevalence+of+the+Ame>
  28. Chasset F, Francès C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: A meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):634–9.
  29. Jiménez S, Font J, Ingelmo M. Lupus eritematoso sistémico y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2013;119(18):699–706.

## **AGRADECIMIENTOS**

El grupo de investigadoras quisiera agradecer:

En primer lugar a los docentes tutores Dr. Ricardo Robaina y Dr. Ernesto Cairoli por el apoyo brindado a lo largo de dicha investigación.

A los médicos y residentes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, especialmente a la Dra. Andrea Sánchez por su apoyo y buena predisposición.

Al servicio de registros médicos quienes nos brindaron los recursos necesarios para poder llevar a cabo esta investigación.

## ANEXOS

### Anexo N°1

**Tabla 1. Criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* para lupus eritematoso sistémico<sup>(2)</sup>**

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
1. Eritema malar	Eritema fijo, liso o elevado, en "alas de mariposa", con tendencia a respetar surco nasogeniano
2. Eritema discoide	Placas eritematosas elevadas con hiperqueratosis; puede existir cicatrización atrófica en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema tras la exposición solar, recogido en la historia o documentado por un médico
4. Úlceras orales	Ulceraciones orales o nasofaríngeas, no dolorosas
5. Artritis	Artritis no erosiva de articulaciones periféricas
6. Serositis	Pleuritis o pericarditis
7. Trastornos renales	Proteinuria persistente >0,5 g/dL o Cilindros celulares
8. Trastornos neurológicos	Convulsiones o psicosis en ausencia de causa metabólica o medicamentosa
9. Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia < 4.000/ $\mu$ L en 2 o más ocasiones o Linfopenia < 1.500/ $\mu$ L en 2 o más ocasiones o Trombocitopenia < 100.000/ $\mu$ L
10. Trastornos inmunológicos	Anticuerpos antiADN o Anticuerpos antiSm o Anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, presencia de anticoagulante lúdic o VDRL falso +)
11. Anticuerpos antinucleares	Por inmunofluorescencia o técnica equivalente

(1)

## Anexo N°2

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico (SLICC Classification Criteria).

Criterios clínicos	
Criterio	Descripción
1. Lupus cutáneo agudo	Rash malar (no cuenta si es malar discoide), lupus ampolloso, necrólisis epidérmica tóxica (variante lúpica), rash maculopapular lúpico, rash fotosensible asociado a LES.
2. Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico localizado (por encima del cuello) o generalizado (por encima y debajo del cuello), lupus hipertrófico (verrucoso), paniculitis lúpica (lupus profundus), lupus "mucoso", lupus eritematoso "tumidus", lupus "chilblains", lupus discoide/liquen plano "overlap".
3. Úlceras orales	Paladar, bucales, lengua o úlceras nasales (este criterio se cumple en ausencia de otras causas como vasculitis, Behcet, infección por herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos).
4. Alopecia sin cicatriz	Adelgazamiento difuso o fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles.
5. Sinovitis	De dos o más articulaciones y que se caracterice por edema, derrame, dolor en 2 o más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal.
6. Serositis	Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural. Dolor pericárdico típico por más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiograma.
7. Renal	Relación proteinuria/creatinuria (o proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos. BIOPSIA RENAL COMPATIBLE CON NEFRITIS LÚPICA.
8. Neurológico	Convulsiones, psicosis o mononeuritis multiplex, mielitis, neuropatía craneal o periférica, estado confusional agudo (en ausencia de otras causas conocidas).
9. Anemia	Hemolítica o Coombs directo positivo.
10. Leucopenia	<4000/mm <sup>3</sup> al menos una vez (en ausencia de otras causas conocidas).
11. Trombocitopenia	<100 mil/mm <sup>3</sup> al menos una vez (en ausencia de otras causas conocidas).
Criterios inmunológicos	
Criterio	Descripción
1. ANA	Por encima del rango de referencia.
2. Anti-ADN	Por encima del rango de referencia, excepto el que sea tomado por el método ELISA: dos veces por encima del rango de referencia del laboratorio.
3. Anti-Sm	
4. Anticuerpos antifosfolípidos	Cualquiera de los siguientes: anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo, anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM), anti-B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM).
5. Hipocomplementemia	C3/C4 o CH50 bajos.
6. Coombs directo	Positivo en ausencia de anemia hemolítica.

Deben cumplirse como mínimo 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) o nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANA o anti-ADN de doble cadena. Son acumulativos y no necesitan estar presentes concurrentemente. LES: lupus eritematoso sistémico. ANA: anticuerpos antinucleares. Ig: inmunoglobulina. Extraído de: Petri M, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2677-86.

(29)

**Tabla 2.** Clasificación de la nefritis lúpica. Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad Patología Renal 2003.

<b>Case I</b>	<b>Nefritis Lúpica mesangial mínima</b> Glomérulos normales a la microscopía óptica pero con inmunodepositos mesangiales por inmunofluorescencia
<b>Clase II</b>	<b>Nefritis lúpica mesangial proliferativa</b> Pueden encontrarse unos pocos depósitos subendoteliales o subepiteliales a la Inmunofluorescencia o a la microscopía electrónica pero no a la microscopía óptica
<b>Clase III</b>	<b>Nefritis lúpica proliferativa focal</b> <i>Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar global o segmentaria con lesiones activas o inactivas, focales</i>
<b>Clase III (A)</b>	<b>Lesiones Activas: Nefritis lúpica proliferativa focal</b>
<b>Clase III (A/C)</b>	<b>Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante</b>
<b>Clase III (C)</b>	<b>Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: Nefritis lúpica esclerosante focal</b>
<b>Clase IV</b>	<b>Nefritis lúpica difusa</b> Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar global o segmentaria, activa o inactiva, difusa que envuelve a > 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase está dividida en una segmentaria difusa (IV-S), nefritis lúpica donde más del 50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias, y una difusa global cuando más del 50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. La lesión segmentaria está definida como una lesión glomerular que envuelve menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos a nivel del asa con poca o sin proliferación glomerular.
<b>Clase IV-S (A)</b>	<b>Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa</b>
<b>Clase IV-G (A)</b>	<b>Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa</b>
<b>Clase IV-S (A/C)</b>	<b>Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa y esclerosante</b>
	<b>Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante</b>
<b>Clase IV-S (C)</b>	<b>Lesiones crónicas inactivas con cicatriz: nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa</b>
<b>Clase IV-G (C)</b>	<b>Lesiones crónicas inactivas con cicatriz: nefritis lúpica esclerosante global difusa</b>
<b>Clase V</b>	<b>Nefritis lúpica membranosa</b> Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas a la microscopía óptica y a la inmunofluorescencia o a la microscopía electrónica con o sin alteraciones mesangiales. La nefritis lúpica clase V puede ocurrir en combinación con la clase III y IV, caso en el cual ambos son diagnosticados.
<b>Clase VI</b>	<b>Nefritis lúpica con esclerosis avanzada <math>\geq</math> 90% de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual.</b>

(9)

#### Anexo N° 4

En cuanto a la definición operacional de las variables podemos decir que:

**Edad:** variable cuantitativa discreta, se medirá en años, desde el diagnóstico del LES hasta la edad del primer evento de trombocitopenia.

**Sexo:** variable cualitativa dicotómica. (Femenino/ masculino)

**Diabetes mellitus:** variable cualitativa nominal, dicotómica, su presencia está dada por dos cuantificaciones de la glicemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl o una PTOG  $\geq 200$  mg/dl.

**Hipertensión arterial:** variable cualitativa nominal, dicotómica, su presencia está dada por valores de presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, en dos oportunidades separadas en el tiempo.

**Tabaquismo:** variable cualitativa nominal (sí/no/ex), definida según la OMS como “una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas.”

(<https://www.who.int/fctc/reporting/Annexsixurue.pdf>)

**Obesidad:** variable cualitativa nominal, su presencia está dada por un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o un perímetro abdominal en mujeres  $\geq 88$ cm y hombres  $\geq 102$  cm. (según la OMS)

**Antecedentes de uso de fármacos:** variable cualitativa nominal, dicotómica. Consumo o no de fármacos que predisponen al desarrollo del LES, tales como antiarrítmicos o derivados de las sulfas cómo fueron mencionados anteriormente.

**Tratamiento médico actual:** variable cualitativa nominal, se refiere al tratamiento que recibe el paciente para el control de la enfermedad en el momento en el que se desarrollara la investigación.

**Antecedentes de uso de drogas:** variable cualitativa nominal, dicotómica (consumo o no).

**Antecedentes de enfermedades hematológicas:** variable cualitativa nominal, politómica, que consistirá en determinar si existen antecedentes personales de haber padecido en algún momento de la vida mielopatías y/o linfopatías.

**Lupus cutáneo agudo:** variable cualitativa nominal (presencia/ausencia), tomando como presencia a aquellos pacientes que presenten cualquiera de las siguientes manifestaciones: rash malar lúdico, lupus bulloso, variante lúpica de la necrolisis epidérmica tóxica, rash lúpico maculopapular, rash lúpico fotosensible, lupus subagudo (en ausencia de dermatomiositis).

**Lupus cutáneo crónico:** variable cualitativa nominal, presencia dada por las siguientes manifestaciones: rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello), lupus hipertrófico (verrucoso), paniculitis lúpica (profunda), lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, sabañones lúpicos, overlap entre lupus discoide y liquen plano.

**Úlceras nasales /orales:** variable cualitativa nominal, definiendo como presencia a pacientes que presenten úlceras en el paladar, boca, lengua, nariz, sin otra causa que lo explique como otras enfermedades autoinmunes, herpesvirus, enfermedad inflamatoria intestinal, comida ácida.

**Alopecia no cicatricial:** variable cualitativa nominal, en donde presencia se define por adelgazamiento difuso, fragilidad capilar con pelos rotos visibles en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica.

**Sinovitis:** variable cualitativa nominal, presencia o ausencia de Inflamación de  $\geq 2$  articulaciones o artralgias de  $\geq 2$  articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina.

**Serositis:** variable cualitativa nominal, dicotómica, dada por la presencia de un proceso inflamatorio de las capas serosas que recubren los órganos, tales como corazón (pericardio) y pulmones (pleura), manifestándose clínicamente como serositis y pleuritis. En ausencia de otras causas como infecciones, uremia o síndrome de Dressler.

**Nefropatía lúpica:** variable cualitativa nominal, dicotómica, dada por la presencia de alteraciones renales en paciente con diagnóstico de LES.

**Neuropsiquiátrico:** variable cualitativa nominal, dicotómica, dada por la presencia de síndromes neurológicos y/o psiquiátricos que no puedan ser atribuibles a otras causas.

**Anemia hemolítica:** variable cualitativa nominal, dicotómica, definida como una disminución de la vida media de los eritrocitos dada por su destrucción, la cual está mediada por mecanismos autoinmunes. Hemoglobina menor o igual a 13 en hombres y 12 en mujeres y bilirrubina total aumentada a predominio de la indirecta.

**Leucopenia:** variable cualitativa nominal, dicotómica, dada por los recuentos de leucocitos  $< 4.000/mm^3$  en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal.

Se considerará como variable cualitativa nominal dicotómica a la **linfopenia**, tomada como el recuento de linfocitos  $<1.000/\text{mm}^3$  en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, Síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal.

Se tomará como variable cualitativa nominal dicotómica a la **trombocitopenia** tomada como el recuento plaquetario  $<100.000/\text{mm}^3$  en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trombocitopenica.

Se considerará **ANA** positivo al valor de 1/160.

Los **anticuerpos Anti DNAs** y **anticuerpos anti Sm** serán tomados como variables cualitativas nominales dicotómicas y positivas según los puntos de cortes establecidos por el laboratorio.

Se tomará como variable cualitativa nominal dicotómica a la presencia o ausencia de **anticuerpos antifosfolipídicos positivos (AAF)**

La **anticardiolipina, inhibidor lúpico y beta 2 glicoproteínas 1** será tomada como positivo cuando su valor supere los tomados como referencia por el laboratorio.

La **hipocomplementemia** se valorará mediante el valor de la fracción C3 y C4 del complemento medidos en mm/dL tomando como un valor menor a 90 para C3.

Se tomará como variable cualitativa nominal dicotómica a la presencia o ausencia de un **Test de Coombs** directo positivo

Se tomará como **recuento plaquetario** más bajo registrado al menor valor de fracción de plaquetas observadas en la paraclínica medidas en  $\text{mm}^3$