



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”.

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de:
REUMATOLOGÍA

**“Eficacia terapéutica en manifestaciones hematológicas de población adulta con
Síndrome Antifosfolípido y Lupus Eritematoso Generalizado”.**

Gabriela Escolastica Silva Jiménez

DIRECTOR CLÍNICO

M en C. David Alejandro Herrera Van Oostdam

DIRECTOR METODOLÓGICO

M en C. María Isabel Patiño López

Eficacia terapéutica en manifestaciones hematológicas de población adulta con
síndrome antifosfolípidos y lupus eritematoso generalizado © 2024 Por Gabriela
Escolastica Silva Jiménez. Se distribuye bajo [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives](#)

[4.0 International](#)



FEBRERO 2024



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”.

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de
**“Eficacia terapéutica en manifestaciones hematológicas de población adulta con
Síndrome Antifosfolípido y Lupus Eritematoso Generalizado”.**

Gabriela Escolastica Silva Jiménez

No. de CVU del CONACYT 1194584; ORCID 0009-0006-4982-7473

DIRECTOR CLÍNICO

M en C. David Alejandro Herrera Van Oostdam

No. de CVU del CONACYT 284188; ORCID 0000-0002-7313-8022

DIRECTOR METODOLÓGICO

M en C. María Isabel Patiño López

No. de CVU del CONACYT 789195; ORCID 0000-0002-0142-2227

SINODALES

Dr. Enrique Cuevas Orta

Presidente

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero

Sinodal

Dra. Georgina Aguilera Barragán Pickens

Sinodal

Dra. Ma. de Lourdes Baranda Cándido

Sinodal suplente

Febrero 2024



RESÚMEN

La anemia hemolítica, la leucopenia, la linfopenia y la trombocitopenia inmunomediada son manifestaciones hematológicas frecuentes en pacientes con LEG, ya sea en la presentación de la enfermedad o durante brotes, mientras que SAF tiene como manifestaciones extracriterio la trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune representando el 8.7% y 4% respectivamente. Existe escasa evidencia sobre la eficacia del tratamiento para manifestaciones hematológicas en LEG y SAF.

-Objetivo: identificar la eficacia del tratamiento empleado en manifestaciones hematológicas de síndrome antifosfolípidos y lupus eritematoso generalizado.

-Métodos: Para identificar el material bibliográfico relevante se consultaron los recursos bibliográficos: CREATIVA, metabuscadores especializados en salud: PubMed y Biblioteca Virtual en Salud. También se usaron bases de datos multidisciplinarias.

-Resultados: En total se incluyeron 22 estudios, con 1326 pacientes entre SAF y LEG, con diversas manifestaciones hematológicas como AIHA, trombocitopenia, neutropenia, citopenias, Síndrome de Evans, MAT, PTT, MAS, PTI, CAPS, entre otras.

Los GC son terapia de primera línea, presentan eficacia general del 80% pero sin respuesta sostenida en la mayoría de los pacientes. Su eficacia se ve aumentada al administrar tempranamente IS concomitantes. HCQ reporta tasas de respuesta general del 60% particularmente en trombocitopenia asociada a LEG. MMF demuestra eficacia en anemia hemolítica, linfopenia, trombocitopenia, siendo un poco mayor en leucopenia. La eficacia de CYC en trombocitopenia asociada a LEG o SAF se limita a escasas series de caso. CAPS y otras manifestaciones de SAF, responden bien al tratamiento con TPE en condiciones hemolíticas, pero con menos respuesta en pacientes trombocitopénicos. La tasa de respuesta a RTX es del 86% en pacientes con citopenias autoinmunes activas asociadas al LEG, mientras que en SAF indujo una respuesta general en el 80% y RC en el 55%. La esplenectomía da tasas de respuesta inmediata del 88%, sin embargo, la mayoría requiere IS concomitante y esta se reserva como último recurso por la asociación a exacerbación de la enfermedad autoinmune y complicaciones infecciosas.

-Conclusiones: la eficacia informada para las recomendaciones que utilizamos en la práctica clínica habitual proviene en su mayoría de cohortes retrospectivas e informes de caso, posicionando los GC como primera línea, aún con poca tasa de respuesta sostenida, siendo la eficacia más compleja de evaluar en casos refractarios a estos.

Resaltamos la necesidad de investigaciones futuras en este tipo de manifestaciones asociadas a LEG y SAF.

ÍNDICE

	Página
Resumen	6
Índice	7
Lista de cuadros	8
Lista de figuras	8
Lista de abreviaturas	9
Lista de definiciones	10
Dedicatorias	11
Antecedentes	12
Justificación	13
Hipótesis	13
Objetivos	13
Sujetos y métodos	14
Análisis estadístico	17
Ética	18
Resultados	18
Discusión	26
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	28
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexo 1 (Metabuscadores y bases de datos)	33

LISTA DE CUADROS

	Página
Tabla 1. Pregunta PICO	15
Tabla 2. Cuadro de descriptores	15
Tabla 3. Estrategia de búsqueda	16
Tabla 4. Características de artículos incluidos	24

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. (Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios).....	18

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- AC: anticoagulación.
- aCL: anticuerpos anticardiolipinas.
- AIHA: anemia hemolítica autoinmune
- ANA: anticuerpos antinucleares.
- aPL: anticuerpos antifosfolípidos.
- AZA: azatioprina.
- CAPS: síndrome antifosfolípido catastrófico.
- CYC: ciclofosfamida.
- DAN: danazol.
- ECU: Eculizumab.
- FR: Fallo de respuesta.
- GC: glucocorticoides.
- G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante.
- HB: hemoglobina.
- HCQ: hidroxicloroquina.
- IGIV: Inmunoglobulina intravenosa.
- IS: Inmunosupresor.
- LA: anticoagulante lúpico.
- LEG: Lupus Eritematoso Generalizado.
- MAS: síndrome de activación de macrófagos.
- MAT: microangiopatía trombótica
- MMF: micofenolato de mofetilo.
- MTX: metotrexato.
- PTI: Purpura trombocitopénica inmune.
- PTT: purpura trombocitopénica trombótica.
- RC: respuesta completa.
- RG: respuesta general.
- RP: respuesta parcial.
- RTX: rituximab.
- SAF: Síndrome antifosfolípidos.
- TPE: recambio plasmático terapéutico.
- TPO-RA: Agonistas del receptor de trombopoyetina.

LISTA DE DEFINICIONES

-RESPUESTA COMPLETA: conteo de plaquetas $> 100,000$ o hemoglobina (Hb) normal en ausencia de transfusión reciente y sin hemolisis.

-RESPUESTA PARCIAL: conteo de plaquetas $> 30,000$ con al menos el doble del recuento inicial o nivel de Hb > 10 g/dl.

-RESPUESTA GENERAL: abarca respuesta completa y parcial.

DEDICATORIAS

A mis padres y hermana, Adelfo Silva Vásquez, Cerena Jiménez Santos, María Guadalupe Silva Jiménez, por su amor incondicional, su comprensión, apoyo y paciencia a lo largo de todos los años que estuvimos separados.

A mis compañeros, Nahum, Ricardo, Marco y Zaira por hacer agradable mi estancia en el servicio, por su ayuda y amistad, los momentos y risas a su lado son invaluable.

A mis maestros, Dr. Carlos Abud Mendoza, Dr. Enrique Cuevas Orta, Dr. David Herrera Van Oostdam, Dra. Georgina Aguilera Barragán Pickens, Dra. Eva Nina Santillán Guerrero, Dra. María Lourdes Baranda Candido, por predicarme con el ejemplo de cómo debe ser un reumatólogo, mi fuente de inspiración, entrega y superación; honrada de haberlos conocido maestros, por siempre agradecida por sus enseñanzas y la oportunidad que me dieron de aprender de los mejores.

A mis pacientes, a la vida, a Dios, por rescatarme y permitirme experimentar los mejores 2 años de mi vida, todos se quedan eternamente en mi corazón y memoria.

Gracias infinitas.

Gabriela Escolastica Silva Jiménez.

ANTECEDENTES:

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno sistémico autoinmune en el que interactúan diferentes factores protrombóticos para inducir trombosis arterial y venosa. Se define por una combinación de al menos una característica clínica caracterizada por trombosis vascular o morbilidad del embarazo y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (aPL): anticoagulante lúpico (LA), anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y/o anticuerpos anti- β 2 glicoproteína-I. La positividad persistente de aPL se define como 2 o más lecturas consecutivas con al menos 12 semanas de diferencia (1). El SAF fue descrito por primera vez en 1983, se estima una prevalencia en la población general de 40 a 50 por 100 000 personas año (2). Hay 2 principales patrones, trombótico y obstétrico. El SAF trombótico se presenta más comúnmente como tromboembolismo venoso, pero también puede presentarse como trombosis arterial, principalmente accidente cerebrovascular con una prevalencia de del 53% y 20% respectivamente (3). El SAF puede presentarse de forma aislada como SAF primario, afectando principalmente a adultos jóvenes de ambos sexos con una mediana de edad de 40 años o puede coexistir con otra enfermedad autoinmune (SAF secundario), documentado principalmente en sexo femenino principalmente asociado a Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) (4). Con LEG la ocurrencia de un SAF es muy probable, alrededor de 50% de los afectados demuestran aPL, de los cuales aproximadamente 1/3 se manifiesta como SAF. La proporción en mujeres es 7 veces más (5).

En la cohorte europea Euro-Phospholipid, durante el periodo de 10 años la manifestación más frecuente fue trombosis en los primeros 5 años, correspondiendo al 16.6% y 15.3% en el segundo periodo, la mayoría recibiendo tratamiento antitrombótico (1). El manejo del SAF trombótico refractario a anticoagulantes es empírico en gran parte, por lo que merece consideraciones terapéuticas adicionales (6). Otras manifestaciones extra-criterio de la cohorte, como trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune representaron el 8.7% y 4% respectivamente. La causa más común de muerte fueron eventos trombóticos severos 36.5% (1).

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad multisistémica inmunomediada con afección multiorgánica, caracterizada por variedad de manifestaciones clínicas y curso de brotes impredecibles (7). Más común en mujeres entre 15 y 44 años. La incidencia y prevalencia de LES en américa del norte son 23.2 por 100 000 personas/año y 241 por 100 000 personas respectivamente (8). La anemia hemolítica, la leucopenia, la linfopenia y la trombocitopenia inmunomediada se observan con frecuencia en pacientes con LEG, ya sea en la presentación de la enfermedad o durante brotes y se consideran un criterio para su clasificación. La trombocitopenia es un marcador de mal pronóstico en el LEG y se relaciona con una mayor morbi-mortalidad. La mayoría de los pacientes responderán inicialmente a los glucocorticoides (GC), pero no logran remisión a largo plazo (9). En lo que respecta a anemia hemolítica autoinmune (AHAI), responde bien a GC, pero la mayoría requiere terapia de mantenimiento y no existe consenso para el tratamiento de segunda línea (10). La microangiopatía trombótica (MAT) puede presentarse en ambas enfermedades con potencial mortalidad, el tratamiento se basa en recomendación de expertos, informes de caso y comúnmente falla dado se desconocen nuevos mecanismos fisiopatológicos como el papel de la vía del

complemento (11). Respecto al tratamiento, los GC siguen siendo la terapia más utilizada en LEG, sin embargo, por sus múltiples eventos adversos, los estudios más recientes han intentado introducir enfoques terapéuticos más específicos e individualizados que ayuden a disminuir la dosis (12).

En resumen, los trastornos hematológicos inmunomediados, como SAF o LEG, incluyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la pérdida de la auto tolerancia a una variedad de antígenos. Uno de sus rasgos más característicos es una alta tasa de recaída después de las respuestas iniciales a la clásica de primera línea de inmunosupresores (IS), por tal razón resulta importante describir la eficacia de las terapias diana para la respuesta inmune patológica que impacten en la remisión de la enfermedad y disminución de recaídas (13).

JUSTIFICACION:

El principal interés de la revisión es describir los datos actuales sobre la eficacia de las distintas terapéuticas empleadas en las principales manifestaciones hematológicas que se presentan en población adulta con síndrome antifosfolípidos y/o lupus eritematoso generalizado en los últimos años, que contribuyan a disminuir mortalidad, refractariedad y tasa de recaídas.

HIPOTESIS:

La eficacia del tratamiento empleado en manifestaciones hematológicas de síndrome antifosfolípidos y lupus eritematoso sistémico es muy diversa y difícil de consensar dada la heterogeneidad del cuadro clínico y la falta de ensayos aleatorios controlados en este tipo de pacientes. La mayoría de la evidencia proviene de estudios retrospectivos e informes de casos.

OBJETIVOS

- **Objetivo general:**

- Identificar la efectividad del tratamiento empleado en manifestaciones hematológicas de síndrome antifosfolípidos y lupus eritematoso generalizado.

- **Objetivos específicos:**

- Definir estrategia de búsqueda bibliográfica
 - Selección de los artículos con tema de interés.
 - Evaluación de material bibliográfico de interés.
 - Selección de los artículos que cumplan criterios de inclusión y exclusión.
 - Análisis de información.

Objetivo secundario:

-Identificar las principales manifestaciones hematológicas descritas en LEG y SAF.

SUJETOS Y MÉTODOS**Metodología.**

Como paso inicial para la búsqueda bibliográfica se elaboró la pregunta PICO que correspondiera con la pregunta de investigación. En el **cuadro 1** se describe la pregunta PICO utilizada, a partir de la cual se extrajeron los descriptores encontrados en la **tabla 2** junto con sus sinónimos para la búsqueda bibliográfica sistemática.

Para identificar el material bibliográfico relevante se consultaron los recursos bibliográficos: CREATIVA, metabuscadores especializados en salud: PubMed y Biblioteca Virtual en Salud. También se usaron las bases de datos multidisciplinarias: Academic Search Ultimate, Web of Science, Science Direct, Wiley online library, Clinicalkey Elsevier. Además, las bases de datos bibliográficas especializadas en ciencias de salud: OvidWeb y bases de datos clínicas como upToDate.

Para la búsqueda bibliográfica se usaron los 2 metabuscadores principales: la Biblioteca Virtual en Salud y PubMed, en las 2 bases de datos se utilizaron las estrategias de búsqueda básica y avanzada descrita en la **tabla 3**. En el caso de PubMed se elaboró una estrategia de búsqueda especial utilizando los términos MeSH y sus sinónimos señalados en cuadro 3 usando los operadores booleanos “OR” y “AND”; la estrategia de búsqueda completa se encuentra en el **anexo 1**. Para el resto de las bases de datos se utilizó la estrategia de búsqueda básica y/o avanzada en idioma inglés, en la que arrojó “0” resultados o los buscadores no admitieron el formato de búsqueda avanzada para lo que se procedió a usar el formato de búsqueda básica.

Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:**

- ❖ Artículos originales, metaanálisis o revisiones sistemáticas que evalúen eficacia de tratamiento en manifestaciones hematológicas de síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso generalizado.
- ❖ Artículos con pacientes mayores de 18 años.
- ❖ Artículos que evalúen tratamiento y vías patogénicas en manifestaciones hematológicas de enfermedades reumáticas en general.
- ❖ Reportes de caso o series de caso con terapias novedosas utilizadas para manifestaciones hematológicas en síndrome antifosfolípido o lupus eritematoso generalizado.
- ❖ Artículos que evalúen refractariedad al tratamiento de manifestaciones hematológicas para síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso generalizado.

- **Criterios de exclusión:**

- ❖ Cartas al editor.
- ❖ Artículos que incluyan pacientes pediátricos o menores de 18 años y embarazadas.
- ❖ Artículos con otra enfermedad de tejido conectivo y manifestaciones distintas a las hematológicas.
- ❖ Artículos, metaanálisis o revisiones sistemáticas que no se relacionen con el tema a investigar.

Tabla 1. Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes con síndrome antifosfolípido y/o lupus eritematoso generalizado	Terapéutica	ninguna	Eficacia

Tabla 2. Cuadro de Descriptores

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SINÓNIMOS
Tratamiento	Terapéutica	Acciones Terapéuticas Acción Terapéutica Procedimiento Curativo Procedimiento Terapéutico Procedimiento de Terapia Procedimiento de Tratamiento Procedimiento s Curativos Procedimiento s Terapéuticos Procedimiento s de Terapia Procedimiento s de	Therapeutics	• Therapeutic Therapies Therapy Treatment Treatments

		Tratamiento Terapia Tratamiento Tratamientos		
Hematología	Hematología		Hematology	
Lupus	Lupus Eritematoso Sistémico	Enfermedad de Libman- Sacks Lupus Eritematoso Diseminado	Lupus Erythematosus, Systemic	-Disease, Libman-Sacks -Libman Sacks Disease -Libman- Sacks Disease -Lupus Erythematosu s Disseminatus -Systemic Lupus Erythematosu s
Síndrome	Síndrome antifosfolípido	Síndrome Antifosfolipídico Síndrome de los Anticuerpos Antifosfolípidos Síndrome del Anticuerpo Antifosfolípido	Antiphospholipid Syndrome	•

Tabla 3. Estrategia de búsqueda

	ESPAÑOL	INGLÉS
BÁSICA	Terapéuticas AND hematología AND lupus eritematoso sistémico AND síndrome antifosfolípido	Therapeutics AND Hematology AND Lupus Erythematosus, Systemic AND Antiphospholipid Syndrome

AVANZADA	(Terapéuticas OR terapéutica OR terapias OR terapia OR tratamiento OR tratamientos) AND (hematología) AND (lupus eritematoso sistémico OR enfermedad de Libman- Sacks OR Libman Sacks enfermedad OR Libman- Sacks enfermedad OR Lupus Eritematoso Diseminado OR Lupus Eritematoso Sistémico) AND (síndrome antifosfolípido)	(Therapeutics OR therapeutic OR therapies OR therapy OR treatment OR treatments) AND (Hematology) AND (Lupus Erythematosus, Systemic OR disease, Libman-Sacks OR Libman Sacks Disease OR Libman-Sacks Disease OR Lupus Erythematosus Disseminatus OR Systemic Lupus Erythematosus) AND (Antiphospholipid Syndrome)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de la información.

Teniendo presentes los criterios de inclusión y exclusión, se realizó una selección inicial de los estudios recuperados por las estrategias de búsqueda a partir de los títulos, seguida de una selección por resúmenes. Se obtuvieron para estudio detallado todos aquellos artículos en los que el resumen orientara a que el artículo podría contener la información necesaria para la revisión, así como aquellos con título dudoso y sin resumen.

Para la evaluación de los artículos se utilizarán de modo paralelo los instrumentos de evaluación GRADE y OPMER, y se realizará un concentrado de datos representativos. OPMER evalúa 5 secciones: objetivo, población, metodología, estadística y resultados. Cada una de las secciones cuenta con 3 determinante a evaluar, la de mayor importancia se denomina determinante principal y puede tener un valor de 0 a 2 puntos, el resto de los determinantes se clasifican como secundarios y pueden ser calificadas del 0 al 1. Con la calificación que recibe un artículo puede asumir valores entre 0 y 20. De acuerdo con los autores un artículo con menos de 10 puntos carece de solidez metodológica, entre 11 y 14 puntos la solidez metodológica es dudosa y cuando se califica con 15 o más puntos con al menos 3 determinantes principales presentes el artículo tiene una adecuada metodología.

Como factores que pueden disminuir la calidad se consideran: diseño de estudio, limitaciones (riesgo de sesgo), indirectividad (resultados), poblaciones de pacientes,

prueba diagnóstica, prueba de comparación y comparaciones indirectas, importante inconsistencia en los resultados del estudio, evidencia imprecisa, alta probabilidad de sesgo de publicación. Como factores que pueden aumentar la calidad de la evidencia se toman en cuenta magnitud del efecto, factores confusores plausibles que pudieran reducir el efecto demostrado y gradiente dosis respuesta. Finalmente se establece la calidad de evidencia en alta calidad, moderada, baja y muy baja.

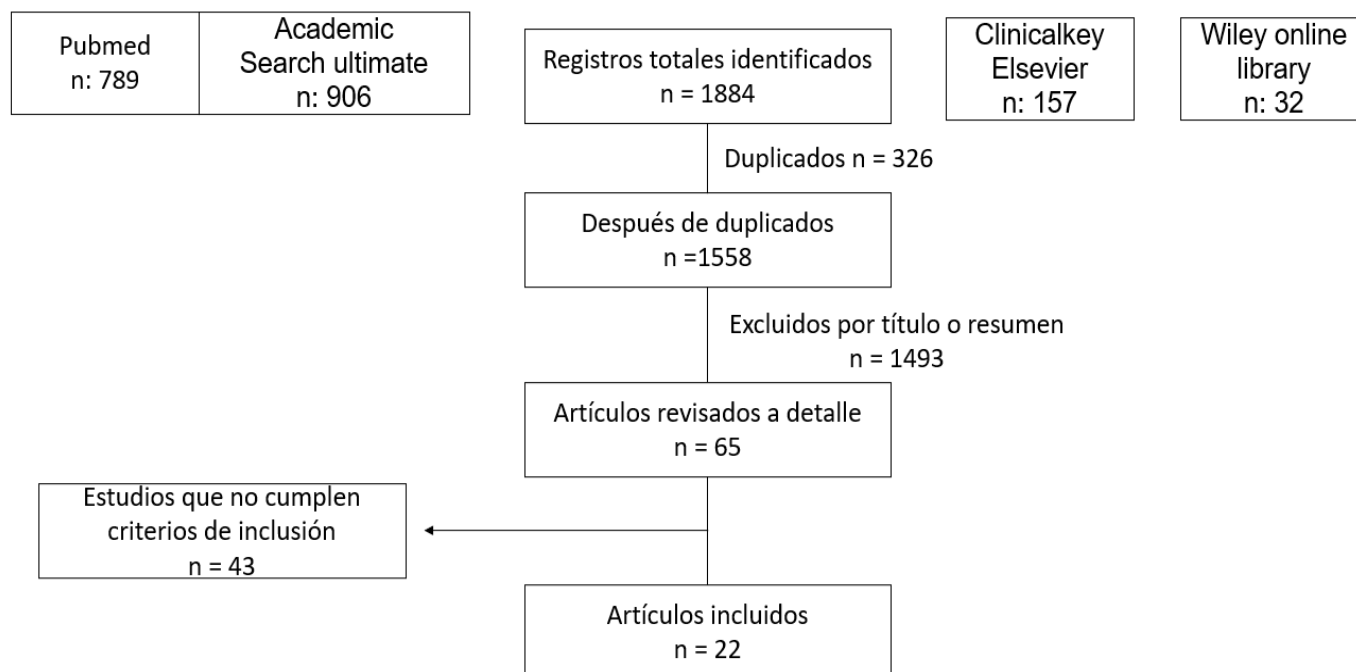
ÉTICA:

El estudio se realizó de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por nuestro comité de ética local.

RESULTADOS:

En total se incluyeron 22 estudios (**figura 1**), con 1326 pacientes entre SAF y LEG, con diversas manifestaciones hematológicas como AIHA, trombocitopenia, neutropenia, citopenias, Síndrome de Evans, MAT, PTT, MAS, PTI, CAPS, entre otras. Todos los artículos fueron cohortes retrospectivas, informes de caso o revisión sistemática. Todos fueron publicados entre el año 2004 y 2022, sus características se describen en **tabla 4**. Los resultados se desglosan a continuación.

FIGURA 1: Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios.



GLUCOCORTICOIDES (PRIMERA LINEA)

La trombocitopenia inmunitaria complica con frecuencia el LEG y puede ser grave con un recuento bajo de plaquetas ($< 50 \times 10^9/L$) en 5 a 10% de los pacientes. Arnal et al. evaluó la respuesta al tratamiento retrospectivamente en 59 pacientes con LEG, asociado con trombocitopenia autoinmune franca (definida como recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$). La respuesta al tratamiento se clasificó como completa (RC: $> 150 \times 10^9/L$), parcial (RP: $> 50 \times 10^9/L$), o fallo (FR) en los demás casos.

Se utilizó prednisona (PD) oral sola en 50 de los 59 pacientes (dosis inicial media de 1 mg/kg/día). Se obtuvo respuesta en el 80% de los casos (RC: 28, RP: 12) pero sólo 11 (22%) tuvieron una respuesta sostenida. Por el contrario, el tratamiento combinado con PD y danazol (n: 18) o hidroxicloroquina (HCQ) (n: 11) produjo respuestas a largo plazo del 50% (RC:7, RP:2) y 64% (RC:4, RP:3), respectivamente, lo que permitió el retiro de PD o reducirse gradualmente la dosis por debajo de 0.2 mg/kg/día. Los pulsos de metilprednisolona en dosis altas (n:10) dio como resultado respuestas positivas en el 60% (RC:4, RP:2) (14).

El tratamiento de AIHA severa aislada en LEG, se evaluó en estudio de Gomard et al. que incluyeron 26 pacientes de 11 unidades francesas con Hb $< 8g/dl$ o caída de al menos 3 g/dl desde lectura anterior, definieron RC la Hb $> 11g/dl$ y RP entre 8-11 g/dl. 12 pacientes tenían aPL (46%) y 8 (31%) tenían SAF. 13 pacientes (50%) utilizaron PD oral a 1mg/kg/día con respuesta inicial en el 100%, RC en 69% y RP en 31%. Metilprednisolona se administró en 50%, con RC 69% y RP 23%. 12 recibieron HCQ o AZA por motivos distintos a la AIHA. La tasa general de recurrencia fue de 3 por 100 personas-año, con una proporción esperada sin recurrencia del 73% con una mediana de seguimiento de 180 meses, sin embargo, esto podría aplicar en AIHA aislada, por lo que debe tomarse con reserva (15).

En un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes de la cohorte de lupus "Attikon" que tenían antecedentes de una manifestación hematológica grave, definida como AIHA con Hb $< 8 g/dl$, trombocitopenia con plaquetas $< 30,000/mm^3$, síndrome de Evans con Hb $< 8 g/dl$ y/o recuento de plaquetas $< 30,000/mm^3$, neutropenia con $< 500/mm^3$, microangiopatía trombótica (MAT)/púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) o síndrome de activación de macrófagos (MAS), se incluyeron más de 300 pacientes con manifestaciones hematológicas, 41 calificaron como graves. La trombocitopenia fue la manifestación hematológica grave más común (56.1%), seguida de AIHA (17.1%) y el síndrome similar a TTP (12.2%). Para el tratamiento inicial, todos los pacientes fueron tratados con GC, mientras que RTX y CYC fueron los agentes IS más utilizados. Tras el tratamiento inicial, se produjo una recaída en 22 pacientes (53.7%). En comparación con los pacientes que no recayeron, aquellos que recayeron habían recibido con menos frecuencia agentes IS concomitantes después del tratamiento del episodio inicial (n:17/23, 73.9% vs 5/17, 29.4%, p: 0.005). Lo que sugiere que la enfermedad hematológica grave en el LEG tiene un alto riesgo de recaída, que puede mitigarse con la administración temprana de IS (16).

HIDROXICLOROQUINA (HCQ)

Khellaf et al. estudiaron el efecto de la HCQ en pacientes con LEG o solo ANA positivos con trombocitopenia y respuesta insuficiente a GC solos. La coadministración de GC con HCQ dio como resultado una tasa de respuesta general del 60%, observándose una tasa más alta en pacientes con LEG en comparación con aquellos con solo ANA (83% frente a 50%) (17).

DANAZOL

El danazol es un andrógeno sintético con actividad comprobada en muchos tipos de trombocitopenia, incluida la del LEG. Su mecanismo de acción no está claro, pero implica un deterioro de la eliminación de las plaquetas recubiertas de anticuerpos mediada por macrófagos a través de una disminución de la expresión del receptor Fc.

3 pacientes con AIHA y 8 pacientes con PTI entre 2008 y 2022 se inscribieron en la Clínica Ambulatoria de Reumatología del Hospital Chang Gung Memorial, China. Esos pacientes eran refractarios o intolerantes a la terapia convencional y fueron tratados con danazol. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 200-400 mg. El período de observación fue de 6 meses. 3 pacientes (100%) con AIHA y 6 (75%) con PTI lograron una respuesta al tratamiento después de 6 meses de terapia con danazol. La dosis de GC para los respondedores podría reducirse a ≤ 5 mg/día de prednisolona y se podrían suspender los IS, excepto la HCQ y la azatioprina para el LEG (18).

AZATIOPRINA

La AZA es un agente ahorrador de esteroides con escasos informes sobre trombocitopenia lúpica, usado solo o en combinación con GC (19,20).

MICOFEOLATO DE MOFETILO (MMF)

Un estudio coreano identificó los efectos del MMF en manifestaciones no renales de LEG. La población de estudio estuvo compuesta por 439 pacientes con LEG del registro de la Red Coreana de Lupus a quienes se les realizó un seguimiento anual y completaron la encuesta inicial y dos visitas de seguimiento entre 2014 y 2018. 72 pacientes fueron tratados con MMF, en la evaluación de los efectos del MMF sobre las manifestaciones clínicas, la frecuencia de pacientes con erupción malar, artritis, trastornos renales y trastornos hematológicos fue significativamente diferente entre los grupos con y sin MMF (P: 0.023, P: 0.047, $P < 0.001$, y P: 0.009, respectivamente). En el análisis de subgrupos de anomalías hematológicas, la frecuencia de pacientes con leucopenia fue significativamente diferente entre los grupos con y sin MMF (P: 0.001), pero no hubo diferencias con respecto a la anemia hemolítica, la linfopenia y la trombocitopenia (21).

CICLOFOSFAMIDA (CYC)

En el estudio retrospectivo de Boumpas et al. en 7 pacientes con LEG y trombocitopenia refractaria a GC, CYC en dosis de 0.75-1 g/m² cada 4 semanas dio como resultado que todos los pacientes alcanzaran la RC en un plazo de 2 a 18 semanas. En 4 pacientes la administración posterior de prednisolona en dosis bajas fue suficiente para mantener la remisión de la trombocitopenia durante un largo período de seguimiento (media de 5.6 años) (22).

Park et al. aplicó el protocolo de CYC en dosis bajas (500 mg de CYC cada dos semanas durante tres meses), tal como en el ensayo EuroLupus Nephritis Trial, en 2 pacientes refractarios logrando una buena respuesta que se mantuvo posteriormente mediante una combinación de prednisolona en dosis bajas con AZA o MMF (23).

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)

La IGIV ejerce su acción regulando negativamente la producción de autoanticuerpos, neutralizando autoanticuerpos patógenos mediante anticuerpos antiidiotípicos, inhibiendo el daño mediado por el complemento, modulando la producción de citocinas, induciendo la apoptosis en los linfocitos y modulando la función de los linfocitos B y T. Un estudio observacional, retrospectivo, de un solo centro, incluyó 52 pacientes con LEG, que recibieron al menos un ciclo de IGIV (400 mg/kg/día por 5 días). Las citopenias fueron la segunda indicación más prevalente (13 pacientes; 18/82 ciclos). Todos menos 3 pacientes experimentaron alguna mejoría después del tratamiento con IVIG (RC: 6, RP : 4). Los 3 pacientes que no respondieron tenían trombocitopenia grave refractaria a IS (24).

RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPEUTICO (TPE)

El recambio plasmático terapéutico (TPE) ofrece una modalidad terapéutica alternativa para pacientes con LEG y SAF. Soyuz evaluó 24 pacientes (LEG:20, SAF:4), donde las principales indicaciones de la TPE fueron la afectación hematológica, neurológica y pulmonar. Tanto los pacientes con SAF primario como los pacientes con SAF catastrófico (CAPS) relacionado con LEG habían respondido completamente a la TPE. La tasa de éxito de la TPE en pacientes con trombocitopenia fue menor que en pacientes con anemia hemolítica (25).

TRIPLE TERAPIA (anticoagulación más GC más recambio plasmático y/o IGIV)

Aproximadamente el 1% de los pacientes con SAF pueden desarrollar SAF catastrófico (CAPS), que es mortal en más de la mitad de los casos y se manifiesta como trombosis de pequeños vasos en 3 o más órganos en el lapso de una semana.

Rodríguez-Pinto evaluó el efecto de la triple terapia (anticoagulación más GC más recambio plasmático y/o IGIV) sobre sobre mortalidad de pacientes con CAPS. La cohorte del Registro CAPS incluyó 525 episodios de CAPS que representaron 502 pacientes. Después de excluir 54 episodios (10.3%), se incluyeron un total de 471 pacientes, 62% con SAF primario. En total, fallecieron 174 (36.9%). Se prescribió triple terapia en 189 episodios (40.1%), otras combinaciones en 270 (57.3%) y ninguno de esos tratamientos en 12 episodios (2.5%); la tasa de mortalidad en los tres grupos fue de 28.6, 41.1 y 75%, respectivamente. La triple terapia se asoció positivamente con una mayor probabilidad de supervivencia en comparación con la falta de tratamiento [(OR) : 9.7; IC del 95 %: 2.3, 40.6]. No se encontraron diferencias estadísticas entre los pacientes que recibieron triple terapia con TPE o IGIV ($p=0.92$) (26).

ANTI CD-20

Existe evidencia de que las células B están involucradas en la patogénesis de SAF, por tanto, la capacidad del RTX para agotar las células B lo convierte en una terapia potencial atractiva. Agmon-Levin et al., realizó un estudio de casos retrospectivo sobre pacientes con SAF de 3 centros médicos en Israel que fueron tratados con RTX durante 2010-2019 por manifestaciones refractarias que incluyen hemorragia alveolar difusa, trombosis recurrente, trombocitopenia y AIHA (25%), CAPS (5%), manifestaciones neurológicas y cutáneas. Identificaron 40 pacientes, 78% con SAF primario, APL triple positivo (75%). Se documentó una respuesta favorable a RTX en 32 (80%), incluida una respuesta completa en 22 pacientes (55%). La respuesta al tratamiento con RTX se asoció con un protocolo de RTX de 375 mg/m²/semanal x 4 dosis ($p: 0.01$) (27).

La PTI y la AIHA son manifestaciones hematológicas relativamente comunes del LEG que ocurren en aproximadamente el 20% y el 5%. Rara vez ambas citopenias pueden ocurrir simultánea o secuencialmente en el mismo paciente, lo que define el síndrome de Evans.

Serris et al., realizaron un estudio de cohorte observacional multicéntrico en Francia, donde participaron 82 centros que investigaban eficacia de RTX en enfermedades autoinmunes. Definieron RC un conteo de plaquetas > 100, 000, RP conteo > 30,000 con al menos el doble del recuento inicial. Para AIHA, RC se definió como Hb normal en ausencia de transfusión reciente y sin hemólisis, RP nivel de Hb >10 g/dl. Se incluyeron 71 pacientes, en total, 44 recibieron RTX por PTI (62%), 16 por AIHA (22.5%) y 10 por síndrome de Evans (14.1%). La tasa de respuesta inicial general a RTX fue del 86 % (91 % con PTI, 87.5 % con AIHA y 60 % con síndrome de Evans), incluido un 60.5 % con respuesta completa. Entre los 61 que respondieron inicialmente, 24 (39.3%) experimentaron una recaída de PTI y/o AIHA. La tasa de respuesta general (RC y RP) después del retratamiento fue del 100% con PTI o AHAI y del 50% con síndrome de Evans (28).

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

Se ha informado MAT en LEG en <1% a 9% de los pacientes afectados. Las deficiencias o el bajo número de copias genéticas de los componentes tempranos de la vía clásica

son los factores de riesgo genéticos más fuertes, ya que se observan formas graves de la enfermedad en pacientes con defectos en C1q, C2 o C4. Además, se han observado niveles elevados de productos de división del complemento, C3dg, iC3b y C4d, que pueden funcionar como biomarcadores de actividad. Entre los pacientes con LEG, se encontró MAT en el 67% de los que tenían SAF concurrente, pero sólo en el 32% de los que no tenían SAF.

En la MAT asociada con enfermedades autoinmunes, un primer paso razonable es tratar la afección subyacente o el factor precipitante. Los pacientes que no responden a la terapia convencional o que tienen MAT inusualmente agresiva deben considerarse para el tratamiento con un inhibidor del complemento. Actualmente hay 2 inhibidores de C5 disponibles: eculizumab y ravulizumab. También se están desarrollando varios otros fármacos dirigidos principalmente a la vía alternativa. Estos nuevos inhibidores del complemento incluyen crovalimab (anti-C5), pegcetacoplan (anti-C3), iptacopan (antifactor B), danicopan (anti-factor D) y avacopan (anti-receptor C5a 1). El papel de los fragmentos de C5 en la amplificación de las respuestas de los neutrófilos sugiere además que los inhibidores de C5 pueden ser un beneficio potencial en las enfermedades inflamatorias mediadas tanto por el complemento como por los neutrófilos (29).

De Holanda et al. en su revisión sistemática de uso de Eculizumab en MAT, describió 15 artículos con 20 pacientes incluidos con LEG y SAF, 18 pacientes habían recibido previamente TPE, 13 RTX, eculizumab se inició un tiempo promedio de 70 días después de la presentación inicial, obteniendo una respuesta hematológica del 100% (30).

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA (TPO-RA)

Guillon et al., realizó un estudio de cohorte retrospectivo, participaron 11 centros de atención secundaria y terciaria de la red nacional francesa para PTI, incluyeron 15 pacientes con LEG-PTI tratados con TPO-RA; 10 (55%) tenían aPL, 5 (27%) mostraban APS definitivo. Excepto un paciente, todos (94%) lograron una respuesta general con los TPO-RA. Se produjeron 4 eventos trombóticos arteriales en 4 pacientes que recibieron eltrombopag, con SAF previo en tres y con positividad de aPL sin SAF definido en el último paciente (31).

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS HUMANO RECOMBINANTE (G-CSF)

Se han informado 18 pacientes con LEG que recibieron terapia con G-CSF. En cada paciente, la terapia con G-CSF resultó en una elevación significativa del recuento de neutrófilos y en el control de la infección. En general, el tratamiento fue bien tolerado. Sin embargo, 4 experimentaron un empeoramiento de su enfermedad autoinmune. Un paciente con convulsiones recurrentes desarrolló una convulsión generalizada el segundo día de tratamiento con G-CSF. Otro paciente con lupus neuropsiquiátrico experimentó nistagmo y empeoramiento de la psicosis durante el cuarto día de

tratamiento. Sus síntomas desaparecieron tras la interrupción del G-CSF. Por tanto, debe usarse con considerable precaución en pacientes con LEG (32).

ESPLENECTOMIA

El papel de la esplenectomía ha sido controvertido en trombocitopenia asociada a LEG. Entre 1975 y 2001, 25 adultos consecutivos con LEG se sometieron a esplenectomía específicamente por trombocitopenia. La respuesta se calificó como: RC ($>150 \times 10^9/L$ por al menos 4 semanas), RP ($50-149 \times 10^9/L$ por al menos 4 semanas), o sin respuesta ($<50 \times 10^9$ en todo momento). Recaída si caían por debajo de 50,000 después de RC o RP. Las indicaciones de esplenectomía incluyeron: trombocitopenia refractaria a (64%), dependiente (20%) o intolerancia del paciente a (16%) tratamientos médicos.

La tasa de respuesta temprana parcial o completa a la esplenectomía fue del 88%. Después de una mediana de seguimiento de 6.6 años, 16 (64%) pacientes mantuvieron una RC o RP sin recaída. La esplenectomía sola logró una remisión duradera en el 32% de estos pacientes, el resto requirió tratamiento complementario (33).

Zhou et al., reportó en su estudio de 20 pacientes esplenectomizados con LEG y trombocitopenia refractaria, una tasa de respuesta general del 85 %, 12 (60 %) mostraron RC y 5 (25 %) con RP, todos tenían tratamiento IS adicional (34).

Si bien la esplenectomía ha dado buenos resultados, en el LEG existe el riesgo de un empeoramiento de la enfermedad porque el bazo es un sitio destacado de eliminación de complejos inmunes y, además, una predisposición a infecciones debido al uso a menudo prolongado de inmunosupresores en estos pacientes. Las vacunas profilácticas contra neumococos sp, haemophilus influenza tipo B y meningitis son obligatorias antes del procedimiento y se recomienda la profilaxis antibiótica durante al menos 2 años después de la esplenectomía, particularmente en pacientes con hipocomplementemia crónica adicional. La eficacia de la esplenectomía es controvertida en el LEG y un estudio informó que solo 2 de 14 pacientes mantuvieron la respuesta sin necesidad de GC u otros medicamentos (35).

TABLA 4: características de artículos incluidos

AUTOR, PROCEDENCIA Y AÑO DE PUBLICACIÓN.	DISEÑO, SEGUIMIENTO	PACIENTES	INDICACIÓN	INTERVENCIÓN	TERAPIA PREVIA	EFICACIA
C. Arnal-Francia-2002	Retrospectivo	59	Trombocitopenia inmune grave + LEG.	PD 1mg/kg/día	S/D	RC 80 %
E Gomard-Menesson-	Retrospectivo	26	AIHA aislada grave + LEG.	PD 1mg/kg/día y MPD	S/D	RG 96%

Francia-2006						
Georgia-Savina Moysidou-Athens, Greece-2022	Cohorte retrospectivo	41	AIHA grave, trombocitopenia grave, síndrome de Evans, neutropenia, MAT, PTT, MAS + LEG.	GC+ AZA o MMF o RTX o CYC.	S/D	Recaídas con GC+ IS: 29.4% Recaídas con GC: 73.9%
Mehdi Khellaf-Francia-2014	Retrospectivo	12	PTI + LEG	HCQ	GC	RG 83%
Hsu-En Huang-china-2022	Retrospectivo	11	AIHA, PTI + LEG	DANAZOL	GC, AZA, CYC, CSA, RTX, MMF.	RG AIHA 100%, RG PTI 75%. A 6 MESES
Ui Hong Jung-Corea-2019	Retrospectivo	493	AIHA, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia + LEG	MMF	HCQ, GC, MTZ, AZA, TAC	P: 0.009 en leucopenia.
Hee-Jin Park-Corea-2013	Serie de caso	2	Trombocitopenia + LEG	CYC	MPD, PD, AZA, IGIV.	RC
I. cámara-Londres-2014	Retrospectivo	13	AIHA, trombocitopenia, pancitopenia, neutropenia + LEG	IGIV	GC, AZA, CYC, RTX, CSA, ESPLENECTOMIA	RC 10/13
Aynur Soyuöz-Turquía-2018	Retrospectivo	20 LEG, 4 SAF	CAPS, AIHA, TROMBOCITOPENIA	TPE	GC,IGIV, CYC,	RC EN AIHA
Ignasi Rodríguez-Pintó-Israel-2018	Cohorte retrospectivo	471 CAPS	CAPS	TRIPLE TERAPIA (ANTIC+GC+IGIV Y/O TPE	GC O IGIV O TPE O AC	MORT 28.6%

N. Agmon-Levin-Israel-2021	Cohorte retrospectivo	40	AIHA, TROMBOCITOPENIA + SAF	GC, HCQ, CYC, AZA, IGIV, BEL.	RTX 375 mg/m ² x4 ó 1000mg x2	RG 80%, RC 55%
Alexandra Serris-Francia-2018	Cohorte retrospectivo	71	PTI, AIHA Y SX EVANS	GC, HCQ, AZA, MMF, CYC, MTX	RTX 375 mg/m ² sem. Ó 1 gr día 1 y 15	RG 86%
De Holanda-Brasil-2017	Revisión sistemática	20	MAT CON LEG O SAF	TPE, RTX	ECU	RG 100%
Zélie Guitton-Francia-2018	Cohorte retrospectivo	18	PTI Y LEG	GC,AZA,HCQ, MMF.RTX,IGIV	TPO-RA	RG 94%
Y. Nancy You-Rochester-2004.	Cohorte retrospectivo	25	TROMBOCITOPENIA Y LEG	GC,DAN,IGIV,AZA, MMF	ESPLENECTOMIA	RG 88%

DISCUSIÓN

En este estudio describimos la eficacia del tratamiento para algunas de las manifestaciones hematológicas del SAF y LEG.

Los hallazgos sugieren que la primera línea de tratamiento en manifestaciones como trombocitopenia inmune moderada a grave, asociada a LEG, consiste en dosis altas de GC, con eficacia general del 80% pero sin respuesta sostenida en la mayoría de los pacientes, siendo ésta más duradera si se utiliza en combinación con danazol o HCQ y reduciendo el uso prolongado de GC. En AIHA severa aislada con LEG, la respuesta a GC parece ser superior (100%) con proporción del 73% sin recurrencia. En pacientes con LEG y manifestaciones hematológicas graves con alto riesgo de recaídas, la eficacia de los GC se ve aumentada al administrar tempranamente con medicamentos IS concomitantes durante el primer episodio de citopenias, presentando recaídas en aquellos con terapia combinada solo el 29.4% vs 73.9% en los que no la recibieron. Datos muy limitados respaldan el uso de algún IS sobre otro.

En el caso de HCL combinado con GC se reportan tasas de respuesta general del 60% particularmente en pacientes con trombocitopenia y LEG, con respuesta sostenida en el 83%. Un estudio previo sugirió que la HCQ podría ser eficaz para la trombocitopenia grave asociada al LES (36).

La evidencia de eficacia de AZA en este contexto se remota a escasos informes de casos. Los resultados sugieren que el MMF tiene cierta eficacia para anomalías hematológicas como anemia hemolítica, linfopenia, trombocitopenia, siendo un poco mayor en leucopenia, tal y como informó Tselios et al. en un estudio de cohorte

observacional que inscribió a 177 pacientes con LES, donde mostró que 61.5% pacientes que presentaban leucopenia y trombocitopenia mejoraron significativamente después del tratamiento con MMF durante 12 meses (37). Los estudios de Boumpas con Arnal et al. demostraron eficacia con uno a cuatro ciclos mensuales de CYC en trombocitopenia refractaria y LEG, sin embargo, esto se limita a reportes de casos con limitado número de pacientes. La IGIV mostró eficacia en 10/13 pacientes con citopenias refractarias a GC con IS, sin embargo, los datos siguen siendo limitados por el escaso número de pacientes evaluados.

Nuestros resultados sugieren que CAPS y otras manifestaciones de SAF, responden bien al tratamiento con TPE en condiciones hemolíticas, pero con menos respuesta en pacientes trombocitopénicos, lo que la vuelve buena elección cuando son refractarios a IS o tienen contraindicación para ellos o bien infección concomitante.

En condiciones potencialmente mortales el tratamiento simultáneo con TPE podría moderar el curso de la enfermedad hasta que los IS surja efecto. La eficacia del TPE asociado a otras modalidades es notable en CAPS, donde la tasa de mortalidad de los pacientes que recibieron triple terapia (anticoagulación más GC más recambio plasmático y/o IGIV) fue del 28% mientras que en los pacientes que no recibieron ningún tratamiento fue del 75%. En un estudio por Bucciarelli et al., la tasa de mortalidad disminuyó con el tiempo del 53% en pacientes diagnosticados antes de 2001 al 33% en aquellos diagnosticados entre 2001 y 2005. La diferencia más importante y clínicamente relevante entre los dos períodos fue el mayor uso de la combinación de anticoagulación más GC más recambio plasmático y/o IGIV en el segundo período (38).

Encontramos una tasa de respuesta a RTX del 86% en pacientes con citopenias autoinmunes activas asociadas al LEG, mientras que en SAF indujo una respuesta general en el 80% y RC en el 55%. Esto coincide con informes prometedores sobre RTX para trombocitopenia severa que apoyan aún más la terapia depletores de células B para manifestaciones hematológicas severas de SAF graves o refractarios (39,40).

Se describe buena respuesta al eculizumab en todos los casos reportados en caso de MAT asociado a LEG o SAF, mientras que en CAPS los resultados son variados.

Se reportó una respuesta general a los TPO-RA del 94% en pacientes con PTI asociado a LEG con fracaso o recaída a terapia estándar, pero se han observado trombosis venosas y arteriales inesperadas graves en aquellos con asociación a SAF o positividad a aPL. Estos resultados están en línea con los de la literatura, encontrando un 82% de respuesta (23 de 28 casos reportados) (41-47).

Hasta el momento se han informado 18 pacientes con LES que recibieron terapia con G-CSF para el tratamiento de la neutropenia complicada por infecciones. En cada paciente, la terapia con G-CSF resultó en una elevación significativa del recuento de neutrófilos y en el control de la infección. En la mayoría, el tratamiento fue bien tolerado. Sin embargo, algunos experimentaron empeoramiento de su enfermedad autoinmune (48-55).

Con la esplenectomía se reportaron tasas de respuesta inmediata del 88% y el 64% mantuvo respuestas sin recaída por 6 años. Sin embargo, solo 32% logran remisión

duradera únicamente con esplenectomía, la mayoría mejora con tratamiento complementario (GC, IS). Lo cual la reserva para casos refractarios a terapia convencional o con efectos secundarios a inmunomoduladores. Los resultados previos son variables, observándose que la esplenectomía exacerba el LEG, mientras que en otros no han observado esta asociación (56,57).

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Limitaciones: la información proviene de estudios retrospectivos y reportes de caso, falta de investigación previa sobre el tema, falta de datos disponibles, pocos participantes en algunos estudios, heterogeneidad y rareza de algunas manifestaciones hematológicas.

CONCLUSIONES

En este estudio describimos la eficacia del tratamiento en manifestaciones hematológicas en población adulta con síndrome antifosfolípido y/o lupus eritematoso generalizado.

Después de analizar los artículos revisados podemos concluir que la eficacia informada para las recomendaciones que utilizamos en la práctica clínica habitual proviene en su mayoría de cohortes retrospectivas e informes de caso, posicionando los GC como primera línea, aún con poca tasa de respuesta sostenida, siendo la eficacia más complejo de evaluar en casos refractarios a estos. La eficacia en refractariedad, recaídas, es variada, dada la heterogeneidad de las manifestaciones hematológicas y la escasa información que se limita a informes con reducido número de pacientes con LEG y SAF.

Resaltamos la necesidad de investigaciones futuras en este tipo de manifestaciones asociadas a LEG y SAF, sin embargo, por la rareza de algunas manifestaciones hematológicas, será difícil realizar estudios controlados aleatorios, por lo que los informes de casos son útiles para proporcionar antecedentes para ensayos más grandes y efectuar recomendaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervera, R., Serrano, R., Pons-Estel, G. J., Ceberio-Hualde, L., Shoenfeld, Y., de Ramón, E., Buonaiuto, V., Jacobsen, S., Zeher, M. M., Tarr, T., Tincani, A., Taglietti, M., Theodossiades, G., Nomikou, E., Galeazzi, M., Bellisai, F., Meroni, P. L., Derksen, R. H. W. M., de Groot, P. G. D., ... Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). (2015). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(6), 1011–1018. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>.
2. Mezhev, V.; Segan, J.D.; Tran, H.; Cicuttini, F.M. Antiphospholipid syndrome: A clinical review. *Med. J. Aust.* 2019, 211, 184–188. [CrossRef] [PubMed].
3. Ghembaza A, Saadoun D. Management of antiphospholipid syndrome. *Biomedicines* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 9];8(11):508. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/11/508>.
4. Duarte-García, A.; Pham, M.M.; Crowson, C.S.; Amin, S.; Moder, K.G.; Pruthi, R.K.; Warrington, K.J.; Matteson, E.L. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019, 71,1545–1552. [CrossRef].
5. Lettau M, Schrezenmeier EV, Specker C, Dörner T. Lupus and thrombophilia : Antiphospholipid syndrome: Antiphospholipidsyndrom. *Z Rheumatol* [Internet]. 2020;79(4):332–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-020-00786-3>.
6. Cohen H, Isenberg DA. How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Blood* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 6];137(3):299–309. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/137/3/299/463710/How-I-treat-anticoagulant-refractory-thrombotic>.
7. Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *J Clin Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 9];10(2):243. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/2/243>.
8. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1945-1961.
9. Klein, A., & Molad, Y. (2021). Hematological manifestations among patients with rheumatic diseases. *Acta Haematologica*, 144(4), 403–412. <https://doi.org/10.1159/000511759>.
10. Barcellini, W., & Fattizzo, B. (2021). How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, 137(10), 1283–1294. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003808>.
11. Kello, N., Khoury, L. E., Marder, G., Furie, R., Zapantis, E., & Horowitz, D. L. (2019). Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(1), 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.005>.
12. Esmaeilzadeh E, Khodamoradi Z, Nazarinia MA. One-decade study of distinct features, morbidity and mortality of systemic lupus erythematosus (an update on systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran). *Lupus* [Internet]. 2019;28(11):1360–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319866506>

13. Dierickx D, Beke E, Devos T, Delannoy A. The use of monoclonal antibodies in immune-mediated hematologic disorders. *Med Clin North Am* [Internet]. 2012;96(3):583–619, xi. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712512000715>.
14. Christophe Arnal, Jean-charles Piette, Jean Léone, Bruno Taillan, Eric Hachulla, F Roudot-Thoraval, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* [Internet]. 2002;29(1):75. Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/29/1/75.abstract>.
15. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus* [Internet]. 2006;15(4):223–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203306lu22920a>.
16. Moysidou G-S, Garantziotis P, Nikolopoulos D, Katsimbri P, Fanouriakis A, Boumpas DT. Relapses are common in severe hematologic systemic lupus erythematosus and may be prevented by early institution of immunosuppressive agents: A real-life single-center study. *Lupus* [Internet]. 2023;32(2):225–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/09612033221144425>.
17. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol* [Internet]. 2014;89(2):194–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23609>.
18. Huang H-E, Lin K-M, Lin J-C, Lin Y-T, He H-R, Wang Y-W, et al. Danazol in refractory autoimmune hemolytic anemia or immune thrombocytopenia: A case series report and literature review. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 6 de febrero de 2024];15(11):1377. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph15111377>.
19. Goebel K M, Gassel W D, Goebel F D. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol* 1973;10:28-34.
20. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:152-3.
21. Jung UH, Kwak SG, Choe J-Y, Lee S-S, Kim S-K. The effect of mycophenolate mofetil on non-renal manifestations in systemic lupus erythematosus: Results from Korean lupus network registry. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2019 [citado el 5 de febrero de 2024];34(27). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e185>.
22. Boumpas DT. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* [Internet]. 1990;112(9):674. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-112-9-674>.
23. Park H-J, Kang M-I, Kang Y, Chung S-J, Lee S-W, Park Y-B, et al. Two cases of refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus that responded to intravenous low-dose cyclophosphamide. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2013;28(3):472. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.3.472>.
24. Camara I, Sciascia S, Simoes J, Pazzola G, Salas V, Karim Y, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a series of 52 patients from a single centre [Internet]. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 [citado el 5 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7081>.
25. Soyuoaz A, Karadag O, Karaagac T, Kilic L, Apras Bilgen S, Ozcebe Ol. Therapeutic plasma exchange for refractory SLE: A comparison of outcomes between different sub-

- phenotypes. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2018;5(1):32–6. Disponible en: <https://eurjrheumatol.org/en/therapeutic-plasma-exchange-for-refractory-sle-a-comparison-of-outcomes-between-different-sub-phenotypes-133062>.
26. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, Cervera R, et al. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2018;57(7):1264–70. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/7/1264/4967718>.
27. Agmon-Levin N, Berman M, Harel L, Lidar M, Drori T, Hajyahia S, et al. Rituximab for refractory manifestations of the antiphospholipid syndrome: a multicentre Israeli experience [Internet]. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 [citado el 4 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15996>.
28. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitaine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol* [Internet]. 2018;93(3):424–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24999>.
29. Java A, Kim AHJ. The role of complement in autoimmune systemic-associated thrombotic microangiopathy and the potential for systemic clues. *J Rheumatol* [Internet]. 2023;50(6):730–40. Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/50/6/730.abstract>.
30. De Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2017;36(12):2859–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3823-2>.
31. Guitton Z, Terriou L, Lega J-C, Nove-Josserand R, Hie M, Amoura Z, et al. Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2018 [citado el 1 de febrero de 2024];57(8):1432–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/8/1432/4994815?login=true>.
32. Irene M Vasiliu, Michelle A Petri, Alan N Baer. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flares. *J Rheumatol* [Internet]. 2006;33(9):1878. Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/33/9/1878.abstract>.
33. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* [Internet]. 2004;240(2):286–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000133182.92780.9c>.
34. Zhou J, Wu Z, Zhou Z, Wang Z, Liu Y, Huang X-Y, et al. Efficacy and safety of laparoscopic splenectomy in thrombocytopenia secondary to systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2013;32(8):1131–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2230-6>.
35. Galanopoulos N, Christoforidou A, Bezirgiannidou Z. Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications. *Mediterr J Rheumatol* [Internet]. 2017;28(1):20–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31138/mjr.28.1.20>.
36. Arnal C, Piette JC, Leone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 2002;29:75–83.

37. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. *J Rheumatol* 2016;43(3):552-8.
38. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2268-576.
39. SCIASCIA S, RADIN M, CECCHI I et al.: Longterm effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 741-44.
40. GAMOUDI D, CUTAJAR M, GAMOUDI N et al.: Achieving a satisfactory clinical and biochemical response in Antiphospholipid syndrome and severe thrombocytopenia with rituximab: two case reports. *Clin Case Rep* 2017; 5: 845-48.
41. Magnano L, Enríquez H, Esteve J, Cervera R, Espinosa G. Effectiveness of thrombopoietin-receptor agonists in the treatment of refractory immune thrombocytopenia associated to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:1895-6.
42. Cela I, Miller IJ, Katz RS, Rizman A, Shammo JM. Successful treatment of amegakaryocytic thrombocytopenia with eltrombopag in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:806-9.
43. Tomov S, Lazarchick J, Self SE, Bruner ET, Budisavljevic MN. Kidney-limited thrombotic microangiopathy in patients with SLE treated with romiplostim. *Lupus* 2013;22:504-9.
44. Gudbrandsdottir S, Frederiksen H, Hasselbalch H. Thrombopoietin-receptor agonists in haematological disorders: the Danish experience. *Platelets* 2012;23:423-9.
45. Maroun M-C, Ososki R, Andersen JC, Dhar JP. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:746-50.
46. Boulon C, Vircoulon M, Constans J. Eltrombopag in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome: thrombotic events. *Lupus* 2016;25:331-331.
47. Gonzalez-Nieto JA, Martin-Suarez I, Quattrino S et al. The efficacy of romiplostim in the treatment of severe thrombocytopenia associated to Evans syndrome refractory to rituximab. *Lupus* 2011;20:1321-3.
48. Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol* 1997;24:2153-7.
49. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:82-99.
50. Starkebaum G. Use of colony-stimulating factors in the treatment of neutropenia associated with collagen vascular disease. *Curr Opin Hematol* 1997;4:196-9.
51. Euler HH, Schwab UM, Schroeder JO. Filgrastim for lupus neutropenia. *Lancet* 1994;344:1513-4.
52. Ruiz-Valverde MP, Segarra A, Tovar JL, Ribera R, Piera L. Treatment of severe leukopenia with RHG-CSF in systemic lupus erythematosus treated with cyclophosphamide [letter]. *Nephron* 1996;73:715.

53. Gottenberg JE, Roux S, Desmoulins F, Clerc D, Mariette X. Granulocyte colony-stimulating factor therapy resulting in a flare of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 2001;44:2458-60.
54. Frosch M, Roth J, Harms E. rhG-CSF resistant neutropenia in SLE [letter]. *Ann Rheum Dis* 1997;56:396.
55. Kondo H, Date Y, Sakai Y, Akimoto M. Effective simultaneous rhG-CSF and methylprednisolone “pulse” therapy in agranulocytosis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1994;46:157-8.
56. Alarcon-Segovia D (2002) Splenectomy has a limited role in the management of lupus with thrombocytopenia. *J Rheumatol* 29:1–2.
57. You NY, Tefferi A, Nagorney MD (2004) Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 240:286–292).

ANEXOS

Anexo 1. Metabuscadores y bases de datos

FUENTE DE INFORMACIÓN	RESULTADOS	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	TOTAL
		Metabuscadores			
Pubmed	439	Básica			439
	789	Avanzada			789
BVS	0	Básica			0
	4	Avanzada			3
		Bases de datos multidisciplinarias			
Academic Search ultimate	634	Básica	Limitadores: -Texto completo. - publicaciones académicas.		555
	1023	Avanzada	Limitadores: -Texto completo. - publicaciones académicas.		906
Clinicalkey Elsevier	2214	Básica	Lenguaje: ingles. Tipo de contenido:		291

			artículos de revistas (texto completo y MEDLINE).		
	1976	Avanzada	Lenguaje: ingles. Tipo de contenido: artículos de revistas (texto completo y MEDLINE).		157
Web of Science	1	Básica			1
Science Direct	121	Básica	-revisión de artículos. -articulos de investigación. -guias de practica. -otros.		67
Wiley online library	441	básica	-Journals.		245
	71	Avanzada	-journals.		32
		Bases de datos especializadas en ciencias de la salud			
Ovidweb	7402	Básica			7402
		Bases de datos clínicas			
upToDate					