

Artículo original

Neutropenia al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico: prevalencia y correlaciones clínicas y serológicas. Nuestra cohorte

Neutropenia at diagnosis of systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical and serological correlations. Our cohort

Jonathan Rebak, Delmeza Yucra, Jorge Brigante, Adriana Hamauí, Diana Dubinsky

Palabras clave: neutropenia; autoinmune; lupus eritematoso sistémico.

RESUMEN

Introducción: las manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico (LES) son frecuentes. La leucopenia se presenta del 50 al 60% de los casos, pero solo el 17% tiene un recuento leucocitario $<1.000/\text{mm}^3$. La neutropenia en pacientes con leucopenia ocurre entre un 20-40% (según el valor de corte del laboratorio).

Los mecanismos posibles de neutropenia descriptos son: aumento en la destrucción de granulocitos periféricos por anticuerpos antineutrófilos, opsonización y destrucción por monocitos; cambios en el pool esplénico y marginal; y disminución en la producción medular.

La formación de trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*, NETs) contribuye en la producción de interferón tipo 1 (IFN-1) a partir de plasmocitos y células dendríticas causando daño endotelial y cambios protrombóticos. La NETosis y el *clearance* anormal de material apoptótico promueven mayor liberación de antígenos y la consiguiente formación de autoanticuerpos.

Las consecuencias infecciosas de la neutropenia al diagnóstico de LES se desconocen.

Los objetivos del presente estudio fueron conocer la prevalencia de la neutropenia al diagnóstico de LES, determinar su correlación con otras variables de la patología, y estudiar su relación con una mayor probabilidad de actividad, daño, infecciones y mortalidad.

Materiales y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, SLICC 2012) de la cohorte del Sanatorio, desde enero de 2010 a diciembre de 2020. Se consignaron variables demográficas y asociadas a la enfermedad (criterios clínicos y de laboratorio). Escala de actividad: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2k* (SLEDAI-2k).

Se dividieron en dos grupos según la presencia de neutropenia ($<1.500/\text{mm}^3$). Se definió un subgrupo de neutropenia severa: $<500/\text{mm}^3$.

En pacientes con neutropenia se evaluó la presencia de infección viral, bacteriana y tratamiento con factor de crecimiento de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF).

Análisis estadístico: los datos descriptivos se presentaron como medias y sus desvíos estándar ($\pm\text{DS}$) (variables continuas) y porcentajes (variables categóricas). Se compararon variables independientes de acuerdo con su distribución con test Mann Whitney. Se utilizó prueba t de Student para comparación de medias, y chi cuadrado (X^2) para variables cualitativas. Se consideró como estadísticamente una $p \leq 0,05$.

Resultados: se incluyeron 70 pacientes. Mujeres 59 (84%), edad media 38,6 años (18-72). Leucopenia 24 (34%), linfopenia 30 (42,8%), neutropenia 12 (17%), neutropenia severa 2 (2,8%) y plaquetopenia 7 (10%). Grupo con neutropenia (n=12): Sicca 12 (100%). Media índice neutrófilo/linfocito (INL) 1,33 (DS 0,69), infecciones: virus de Epstein-Barr (VEB) IgM (+) uno, parvovirus y CMV solicitados y negativos dos. PAMO realizada una: normal. Pacientes en tratamiento con GM-GSF: dos, sin eventos adversos. Dos infecciones urinarias.

Conclusiones: en nuestro estudio se observó correlación entre neutropenia con síntomas Sicca, leucopenia y linfopenia, y un INL menor. Se desconoce si se relacionó a peor evolución. La presencia de infección fue baja (16%). Dos pacientes requirieron GM-GSF (con neutropenia severa), sin haber presentado eventos adversos.

ABSTRACT

Key words: neutropenia; autoimmune; systemic erythematosus lupus.

Servicio de Reumatología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Jonathan Rebak

E-mail: jonarebak@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 13/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 06/05/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Introduction: hematological manifestations are frequent in systemic erythematosus lupus (SLE). Leukopenia is seen in between 50 to 60% of cases, but only 17% has a leukocyte count $<1,000/mm^3$. Neutropenia in patients with leukopenia occurs between 20-40% of cases, depending on the cut-off value used.

Possible described mechanisms for neutropenia are: an increase in destruction of granulocytes by anti-neutrophil antibodies, opsonization and destruction by monocytes; change in the splenic and marginal neutrophil pool; a diminished production in the bone marrow.

The formation of NETs contributes to the production of INF-1 from plasmacytes and dendritic cells, causing endothelial damage and pro-thrombotic changes. NETosis and apoptotic abnormal clearance promote the formation of antigens and subsequent autoantibodies.

Infectious consequences of neutropenia in SLE are still unknown.

The objectives of this article were to know the prevalence of neutropenia at diagnosis of SLE in our hospital, and secondly to determine its correlation with other variables of the disease and to investigate whether it's related with a greater probability of infections.

Materials and methods: descriptive, retrospective study. Patients with diagnosis of SLE (SLICC 2012) from our cohort were included. Demographic and related to disease variables were stated. Activity scale: SLEDAI-2k.

Patients were divided into two groups according to the presence or absence of neutropenia ($<1.500/mm^3$) and multivariate analysis was performed to clinical and analytical variables. A subgroup with severe neutropenia ($<500/mm^3$) was evaluated. Multivariate analysis was performed to detect correlations between a diminished neutrophil count and clinical manifestations, disease severity, autoantibodies profile, infections, and associated diseases.

In neutropenic patients, the presence of viral or bacterial infection and the use of GM-GSF were evaluated.

Statistical analysis was performed as mean \pm SD for continuous variables and percentage for categorical variables. T-Test or Mann-Whitney were used to compare independent variables according to distribution. Student's T and Chi-Square for qualitative variables. Statistical significance: $p<0.05$.

Results: 70 patients were included. Female 59 (84%), mean age 38.6 years (18-72). Leukopenia 24 (34%), lymphopenia 30 (42.8%), neutropenia 12 (17%), severe 2 (2.8%), thrombocytopenia 7 (10%).

Neutropenic group: Sicca 12 (100%), neutrophil/lymphocyte index (NLI) 1.33 (DS 0.69), infections: EBV IgM+1/12, parvovirus and CMV negative 2/12. BMA 1/12, without pathologic findings. GM-GSF 2/12. Infections: 2/12 (urinary).

Conclusions: we observed a correlation between Sicca symptoms, leuko and lymphopenia, and a lower NLI. The clinical significance of these findings was uncertain. The presence of infection was low (16%). Two required GM-GSF, having not presented adverse events.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune que presenta un extenso espectro de signos, síntomas y manifestaciones de laboratorio.

Las anormalidades hematológicas incluyen: anemia, trombocitopenia y leucopenia; esta última, a su vez, puede ser por neutropenia, linfopenia, o ambas.

La neutropenia es un hallazgo de laboratorio que puede apreciarse en varias enfermedades. Su aparición en el LES es relativamente infrecuente, pero de relevancia clínica. Puede ser causada por la enfermedad *per se* o ser secundaria al tratamiento instaurado; esto último es lo más frecuente.

Cuando se trata de una manifestación del LES, puede deberse a la disminución de la producción de neutrófilos en la médula ósea, o al secuestro y destrucción periférica de los mismos mediante opsonización por autoanticuerpos.

Los objetivos de este trabajo fueron conocer la prevalencia de neutropenia al diagnóstico de LES, evaluar su relación tanto con las manifestaciones clínicas o de laboratorio puntuales relacionadas con el LES, como con mayor actividad, daño, infección o muerte.

También fue determinar la prevalencia de la neutropenia al diagnóstico de LES en nuestro centro y, secundariamente, conocer su correlación con otras variables de la patología y pesquisar si se relaciona con una mayor probabilidad de infecciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio de historias clínicas electrónicas de una cohorte de lupus del Sanatorio Güemes (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina) al momento del diagnóstico de la patología, desde enero de 2010 a diciembre de 2020. Se incluyeron sujetos con diagnóstico de LES mediante los criterios *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC 2012). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de lupus cutáneo crónico como única manifestación, aquellos con dudoso diagnóstico de LES vs enfermedad mixta del tejido conectivo vs síndrome de superposición, y pacientes con diagnóstico de LES, pero de quienes no se disponía del hemograma al momento del diagnóstico.

Se consignaron los datos en una hoja de cálculo. Se dividieron en dos grupos: con neutropenia (definida como recuento absoluto $<1.500/\text{mm}^3$) y sin neutropenia. Dentro del primero, se incluyó un subgrupo de neutropenia severa definida como un recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$. De acuerdo con el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2k* (SLEDAI-2k), se definió leucopenia como recuento $<3.000/\text{mm}^3$ y plaquetopenia como un recuento $<100.000/\text{mm}^3$.

Se realizó un análisis multivariado para evaluar la presencia de correlación entre: neutropenia y las manifestaciones clínicas, los dominios de afectación del LES, la actividad según SLEDAI-2k, el daño acumulado al diagnóstico por SDI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology -SLICC/ACR- Damage Index*), los autoanticuerpos hallados y la presencia de síndromes de Sjögren y antifosfolípido, las infecciones y muerte.

Para el análisis se utilizó el software EpiInfo® v7.2 del CDC. Para la estadística descriptiva se empleó media \pm desvío estándar o mediana \pm rangos intercuartiles según distribución. T-Test, U de Mann-Whitney, χ^2 , según correspondiera. Se consideró como estadísticamente una $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes, 59 (84%) mujeres, la edad media al diagnóstico de LES fue de 38,6 años (DS 18-72).

Del total, 24 pacientes (34%) presentaron leucopenia, 30 (42,8%) linfopenia y 12 (17%) neutropenia. La misma fue severa en dos (2,8%).

Se observó plaquetopenia en ambos grupos, en un total de seis pacientes (8,5%): dos (16,67%) en los neutropénicos y cuatro (6,90%) en el resto.

Dentro de los pacientes con leucopenia ($n=24$) se detectó: neutropenia en 12 (50%), linfopenia en 10 (41%) y neutropenia severa en dos (8,3%)

Dentro del grupo con neutropenia ($n=12$), se halló infección por virus de Epstein-Barr (VEB) (IgM +) en uno. A tres de los restantes 12 pacientes se les realizó el panel viral (VEB, CMV, parvovirus B19, Coxsackie), con resultado negativo. Se realizó PAMO/BMO en un solo paciente, que fue normal.

Solamente dos de los 12 pacientes neutropénicos presentaron infección concomitante, siendo ambas sepsis a foco urinario por *E. coli* multi-

sensible, una en el grupo de neutropenia severa. Ambas fueron tratadas satisfactoriamente.

Los dos pacientes con neutropenia severa recibieron factor de crecimiento de colonias de

granulocitos y monocitos (GM-GSF), sin presentar eventos adversos. Ninguno de los 12 pacientes con neutropenia falleció al momento del diagnóstico de LES.

Tabla 1: Resultados de las variables estudiadas.

Neutropenia	No (n=58)	Sí (n=12)	OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	49 (84,5%)	10 (83,3%)	N/A	
Edad al diagnóstico (años)	39,4 (14,91)	35,3 (14,3)	N/A	
Demora diagnóstica (meses)	19 (7,5-55)	23,5 (8-35)	N/A	0,39
Tabaquismo	11 (18,9%)	2 (16,7%)	0,8 (0,16-4,5)	0,85
Eritema malar	32 (55,2%)	8 (66,7%)	1,6 (0,44-6)	0,46
Lupus discoide	6 (10,3%)	2 (16,7%)	1,7 (0,3-9,8)	0,53
Úlceras	21 (36,2%)	4 (33,3%)	0,9 (0,23-3,3)	0,85
Fotosensibilidad	25 (43,1%)	6 (50%)	1,3 (0,4-4,6)	0,66
Sicca	13 (22,4%)	12 (100%)	N/A	<0,0001
Alopecia	20 (34,5%)	3 (25%)	0,6 (0,15-2,6)	0,53
Artralgias	47 (81,0%)	12 (100%)	6 (0,33-110)	0,22
Artritis	30 (51,7%)	6 (50%)	0,9 (0,3-3,2)	0,91
Raynaud	19 (32,7%)	5 (41,7%)	1,5 (0,4-5,2)	0,55
Serositis	17 (29,3%)	4 (33,3%)	1,2 (0,32-4,5)	0,78
Renal	22 (37,9%)	4 (33,3%)	0,8 (0,2-3)	0,76
Neurológico	2 (3,4%)	0 (0%)	0,9 (0-20)	0,94
SLEDAI-2k	9,5 (+/- 4,4)	9,2 (+/- 5,8)	N/A	0,87
SDI ≥ 1	23 (39,6%)	2 (26,7%)	0,3 (0-1,5)	0,15
Hemoglobina	11,3 (+/- 2)	10,3 (+/- 2)	N/A	0,13
Leucopenia	2 (3,4%)	11 (91,7%)	308 (25-3700)	<0,0001
Linfopenia	20 (34,5%)	10 (83,3%)	9,5 (1,9-48)	0,003
INL	3,79 (+/-2,6)	1,33 (+/-0,69)	N/A	0,001
Plaquetopenia	4 (6,9%)	2 (16,7%)	2,7 (0,4-16,8)	0,28
Anemia hemolítica	8 (13,8%)	2 (16,7%)	1,2 (0,2-6,8)	0,79
Anti-DNAc	36 (62%)	5/11 (45,5%)	0,5 (0,1-1,9)	0,31
C3↓	24 (41,4%)	4 (33,3%)	0,7 (0,2-2,6)	0,6
C4↓	43 (74,1%)	10 (83,3%)	1,7 (0,3-8,9)	0,5
Anti-U1RNP	16/56 (28,6%)	5/11 (45,5%)	2 (0,6-7,8)	0,28
Anti-Sm	17 (29,3%)	4 (33,3%)	1,2 (0,3-4,5)	0,78
Anti-Ro	25/57 (43,9%)	5/11 (45,4%)	1 (0,3-3,9)	0,92
Anti-La	10/56 (17,9%)	1/11 (9,1%)	0,5 (0,05-4)	0,48
Sjögren	5 (8,62%)	0 (0%)	0,4 (0-7,5)	0,53
SAF	4 (6,90%)	0 (0%)	0,5 (0-9,6)	0,63
aFL	12 (20,7%)	0 (0%)	0,1 (0-2,69)	0,2
Infección	5 (8,6%)	2 (16,7%)	2,1 (0,4-12,5)	0,41

SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2k; SDI: SLICC Disease Index; INL: índice neutrófilo linfocito; SAF: síndrome antifosfolípido; aFL: antifosfolípidos; N/A: no aplica.

DISCUSIÓN

La neutropenia en patologías autoinmunes puede tener causas diversas aún no del todo conocidas. Ante su hallazgo debe considerarse un abanico de posibilidades: que sea una manifestación de la enfermedad basal del paciente, que presente superposición con otra enfermedad que pueda provocarla, o bien que la neutropenia se trate de un efecto adverso propio del tratamiento que el paciente reciba^{1,9}.

La neutropenia inmune se clasifica en primaria o secundaria en base a si existe una enfermedad autoinmune subyacente, o si se trata de un hallazgo aislado en el laboratorio².

La prevalencia de neutropenia en lupus se estima en un 20-40%. En este trabajo se encontró una prevalencia levemente menor a la reportada; sin embargo, aquí solamente se ha considerado la prevalencia de neutropenia al diagnóstico de lupus y no durante la evolución de la patología.

Existen varias teorías acerca de su origen, si bien se cree que la base fisiopatológica sería por autoanticuerpos antineutrófilos^{13,14,16,17,20}. Los mecanismos posibles son: la inhibición de precursores granulocíticos en la médula ósea, la opsonización y fagocitosis, la marginalización de *pool* vascular, el secuestro esplénico, la destrucción periférica, o la apoptosis de neutrófilos maduros circulantes^{1,17,18}.

La inhibición de precursores medulares estaría dada por un mecanismo autoinmune, dado que se observaron depósitos de IgG en mielocitos y promielocitos de pacientes lúpicos con neutropenia^{3,4}. Asimismo, *in vitro*, se detectó que los linfocitos T de pacientes lúpicos inhiben la formación de unidades formadoras de colonias de la médula ósea^{1,4}.

Las trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*, NETs) son estructuras derivadas de la muerte de neutrófilos a través de un proceso singular distinto de la necrosis o la apoptosis. Cuando un estímulo antigénico propio o externo se une a receptores en la membrana de los neutrófilos, se activa una cascada que determina la liberación de radicales que causan oxidación y peroxidación, provocando la fragmentación de la membrana nuclear y la liberación de histonas, gránulos y antígenos proteicos a la matriz extracelular, los cuales son reconocidos y fagocitados por los macrófagos. Luego estos son presentados a los linfocitos B, que sintetizan an-

ticuerpos contra estos autoantígenos perpetuando la inflamación¹⁷. En los pacientes con LES, la NETosis puede desencadenar la actividad de la enfermedad, y la disminución de la depuración de estos NETs puede perpetuarla²⁵⁻²⁸.

En cuanto a la opsonización, existe una relación inversa entre el recuento de neutrófilos y la habilidad del suero del paciente de opsonizar granulocitos para su reconocimiento y destrucción por monocitos. En un estudio se observó una relación directa entre la IgG antimembrana del neutrófilo con la actividad opsonica y un nivel elevado de actividad del complemento⁵. Otro trabajo demostró una relación inversa entre el recuento de neutrófilos con la capacidad de unión de C3. Estos resultados podrían sugerir una posible activación y muerte de neutrófilos mediada por complemento y gatillada por los autoanticuerpos^{6,13,14}.

En un estudio de 72 pacientes con LES, los anticuerpos anti-Ro/SS-A se asociaron a un menor recuento de neutrófilos. El antígeno de membrana de los neutrófilos, al cual se dirige el anti-Ro/SS-A, es una proteína de 64 kD distinta a la proteína de 60 kD contra la cual se dirige el anti-Ro/SS-A habitualmente. La reactividad cruzada se debe a que tienen similitudes en distintas regiones de la cadena peptídica. Esto significa que, por más que el paciente lúpico con neutropenia presente anticuerpos anti-Ro/SS-A, no necesariamente tendrá enfermedad de Sjögren⁷.

En este trabajo no se encontró una mayor positividad de anticuerpos anti-Ro/SS-A en los pacientes neutropénicos incluidos. La neutropenia al diagnóstico de LES no se asoció con síndrome de Sjögren ni con mayor positividad de anticuerpos anti-Ro/SSA ni anti-La/SSB, si bien se ha determinado que el 100% de los pacientes con neutropenia tenía síntomas Sicca.

Otro estudio halló una banda de 64 kDA en pacientes con factor reumatoideo²³, pero la significancia clínica de esto se desconoce.

En 2020 se publicó un estudio retrospectivo de la cohorte franco germana *Lupus BioBank of the Upper Rheim* (LBBR) en el cual, en 998 pacientes con lupus, se reportó una prevalencia de neutropenia del 21%, y su asociación con trombocitopenia (OR 4,11 [2,57-10,3]), linfopenia (OR 4,41 [2,51-11,5]) y C3 disminuido (OR 1,91 [1,03-4,37]). Se trata de la cohorte más grande que describió neutropenia en LES¹¹. En este estudio se mencionó la neutropenia a lo largo de la enfermedad y

no solo al diagnóstico del LES. Es importante destacar que el punto de corte de neutrófilos considerado como neutropenia fue $<1,800/\text{mm}$.

En varios estudios se mencionó que el hallazgo de neutropenia se correlaciona con *flares* más severos del lupus y anticuerpos Anti-DNAc. A diferencia de estos trabajos, en el presente no se encontró que nuestros pacientes neutropénicos hayan presentado un *score* SLEDAI-2k más alto que los demás.

Podría suponerse que la neutropenia traería aparejado un mayor riesgo de infección, pero hasta la fecha los datos son controvertidos^{21,22}. En la cohorte LBBR no pudo relacionarse la neutropenia con un aumento a la susceptibilidad de infecciones¹¹, mientras que un estudio prospectivo de la cohorte Coímbra señaló que los pacientes lúpicos con neutropenia tenían mayor tasa de infecciones del tracto respiratorio superior¹². Un estudio mexicano comparó los desenlaces de pacientes lúpicos con manifestaciones hematológicas contra un grupo control con LES, pero sin dichas manifestaciones, y halló una mortalidad intrahospitalaria mayor (16,5% vs 4,8%; $p < 0,001$)²⁴. Si bien hemos hallado el doble de prevalencia de infección en los pacientes neutropénicos, esta diferencia no demostró mayor mortalidad ni logró significancia estadística.

El tratamiento de la neutropenia asociada a LES se basa en el abordaje de la patología de base, y eventualmente con el uso de estimulantes de colonias de granulocitos. Su uso se ha correlacionado con reactivación hematológica y del sistema nervioso central⁸, por lo que deberían emplearse con cuidado y monitoreo estrecho en pacientes selectos considerando potenciales riesgos y beneficios¹⁹. Generalmente se indican cuando la neutropenia es severa y se sospecha infección concomitante¹⁰. En este trabajo no se encontró asociación entre la presencia de depleción neutrofilica con un mayor número de infecciones al diagnóstico de LES, ni que las mismas fueran más severas que en los pacientes no neutropénicos.

Se ha observado correlación estadística entre neutropenia al diagnóstico de LES y linfopenia, pero no con otros parámetros de actividad del LES, ni con puntaje mayor del SLEDAI-2k, sin poder imputar una implicancia clínica a la primera.

El índice neutrófilo linfocito (INL) es un mar-

cador de laboratorio que puede obtenerse fácilmente del hemograma. Varias son las publicaciones que mencionan que un $\text{INL} \geq 3$ se correlaciona con inflamación, tanto en el lupus²⁹ como en otras enfermedades inflamatorias, infecciones y cáncer. En este trabajo se observó, con significancia estadística, que al diagnóstico de LES el grupo neutropénico tenía un INL menor que su contraparte, que promedió un valor por encima de 3. Esto podría suponer que, en nuestra cohorte, el grupo con recuento normal de neutrófilos presentaría un estado inflamatorio mayor que los neutropénicos. Sin embargo, este grupo no presentó datos de mayor inflamación: SLEDAI-2k más elevado, mayor porcentaje de hipocomplementemia, índice de daño, o mayor porcentaje de compromiso de ciertos órganos o sistemas.

Se describe que el uso de GM-GSF se asoció con *flares* de LES¹⁹, los cuales se usaron de forma prudente. En nuestra cohorte, solamente dos pacientes recibieron GM-GSF, sin presentar eventos adversos.

Dentro de las limitaciones de este trabajo, se menciona el número de pacientes incluidos y que, por tratarse de un estudio transversal, se desconoce su evolución a lo largo del tiempo.

Deberían realizarse estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para evaluar si la neutropenia al diagnóstico de LES tiene alguna significancia clínica en la evolución de estas personas.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró una prevalencia de neutropenia ligeramente inferior a la descrita en la bibliografía. La presencia de neutropenia se ha correlacionado con mayor prevalencia de síntomas Sicca, pero sin mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A ni La/SS-B, ni con el cumplimiento de criterios diagnósticos para enfermedad de Sjögren. Además, la neutropenia se asoció a mayor leucopenia y linfopenia, menor índice de neutrófilos/linfocitos, pero sin detectar peores variables clínicas al diagnóstico de LES (gravedad del LES, riesgo de infección ni muerte).

El grupo de neutropénicos presentó el doble de infecciones con respecto al no neutropénico, sin embargo, esto no tuvo correlación estadísticamente significativa debido, quizás, al bajo número de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velo-García A, Gerreiro-Castro S, Isenberg D. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun* 2016;74:139-160.
2. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005;7:208-214.
3. Harmon DC, Weitzman SA, Stossel TP. The severity of immune neutropenia correlates with the maturational specificity of antineutrophil antibodies. *Br J Haematol* 1984;58:209-215.
4. Yamasaki K, Niho Y, Yanase T. Granulopoiesis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:516-521.
5. Hadley AG, Byron MA, Chapel HM, Bunch C, Holburn AM. Anti-granulocyte opsonic activity in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1987; 65:61-65.
6. Rustagi PK, Currie MS, Logue GL. Complement-activating antineutrophil antibody in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1985;78:971-977.
7. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, Moore KL, Scofield RH. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol* 2000;120:209-217.
8. 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;24:2153-2157.
9. Karpouzas GA. Hematological and lymphoid abnormalities in SLE. Chapter 38, in: Wallace DJ, Hahn BH. (Eds.): *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*, 9th Ed., Elsevier, Philadelphia 2019;473-485.
10. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000078.
11. Meyer A, Guffroy A, Blaison G, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropaenia: a hallmark of haematological manifestations. *Lupus Science & Medicine* 2020;7:e000399.
12. Brito-Dias AM, Medeiros do Couto MC, Marques-Duarte CC, et al. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. Contemporary challenges in autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:103-107.
13. Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia. *Presse Med* 2014;43:e105-e118.
14. Starkebaum G, Price TH, Lee MY, Arend WP. Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21(5):504-512.
15. Arenas M, Abad A, Valverde V, Ferriz P, Pascual R. Concise communication. *Arthritis & Rheumatism* 1992;35(8):979-980.
16. Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP. Autoimmune neutropenia. *N Eng J Med* 1975;293(15):748-753.
17. Böhm I. Apoptosis: the link between autoantibodies and leuko-/lymphocytopenia in patients with lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2004;33:409-416.
18. Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, Irvine AE, Kennedy RJ, Bell AL. Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: elations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia. *Ann Rheum Dis* 1999;58:309-314.
19. Vasiliu IM, Petri MA, Baer AN. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flares. *J Rheumatol* 2006;33(9):1878-80.
20. Wikman A, Olsson I, Shanwell A, Lundahl J. Detection by flow cytometry of antibodies against surface and intracellular granulocyte antigens. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:307-316.
21. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia and neutropenia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical impact. A systematic literature review. *Semin Arthritis and Rheum* 2015;45(2):190-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.009.
22. Castillo-Martínez D, Amezcua-Guerra LM, Bojalil R. Letter to the editor. Neutropenia and the risk of infections in ambulatory patients with systemic lupus erythematosus: a three-year prospective study cohort. *Lupus* 2011;20:998-1000.
23. Chen M, Zhao MH, Zhang Y, Wang H. Antineutrophil autoantibodies and their target antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:584-589.
24. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus* 2017;26(6):640-645.
25. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(12):691-699.
26. Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2016 Jul;12(7):402-413.
27. Salemne R, Peralta LN, Meka SH, Pushpanathan N, Alexander JJ. The role of NETosis in systemic lupus erythematosus. *J Cell Immunol* 2019;1(2):33-42.
28. Yu Y, Su K. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J Clin Cell Immunol* 2013 April; 4:139.
29. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, Hu Z, Liang Y, Yang Z, Zhong R. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern Rheumatology* 2016;26(3):372-376.