



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

### FACTORES ASOCIADOS A REMISIÓN COMPLETA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

#### TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
REUMATOLOGÍA

#### PRESENTA:

DR. JORGE RAFAEL ROMO TENA

#### DIRECTORES DE TESIS:

DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN\*

DR. JORGE CARLOS ALCOCER VARELA\*

\*Depto. de Inmunología y Reumatología, INNSZ



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Marina Rull*

**DRA. MARINA RULL GABAYET**

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

*Diana Gómez Martín*

**DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN**

DIRECTORA DE TESIS

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

*Jorge Carlos Alcocer Varela*

**DR. JORGE CARLOS ALCOCER VARELA**

DIRECTOR DE TESIS

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

*Sergio Ponce de León Rosales*

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



**INCMNSZ**

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

México, D.F.

## ÍNDICE

	Página
<b>Resumen Ejecutivo</b>	<b>4</b>
<b>Marco Teórico</b>	<b>5</b>
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>9</b>
<b>Justificación</b>	<b>10</b>
<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>11</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>12</b>
<b>Consideraciones Éticas</b>	<b>15</b>
<b>Resultados</b>	<b>15</b>
<b>Discusión y Conclusión</b>	<b>27</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>31</b>

## Resumen Ejecutivo

**Marco teórico:** El lupus eritematoso generalizado (LEG) se caracteriza por una amplia heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas y por exacerbaciones de la enfermedad alternadas con periodos de remisión. En los últimos años, se ha propuesto la estrategia del "tratamiento hacia un objetivo" en pacientes con LEG para alcanzar la remisión y prevenir el daño crónico a órgano y la mortalidad. Los factores demográficos, clínicos y serológicos asociados a la remisión completa resultan discordantes entre los diferentes estudios y no han sido definidos con precisión.

**Objetivo:** Evaluar los factores demográficos, clínicos y serológicos asociados a remisión completa en una cohorte de pacientes con LEG.

**Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes de 18 a 49 años con LEG acorde a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología que hayan ingresado a nuestra institución entre enero de 2003 y diciembre de 2007, con un periodo mínimo de seguimiento de 8 años desde el momento de la actividad grave (SLE Disease Activity Index-2000 [SLEDAI-2K]  $\geq 6$ ). Además se documentaron manifestaciones graves de LEG no incluidas en el SLEDAI-2K (anemia hemolítica autoinmune, mielitis transversa, mononeuritis múltiple, miocarditis y hemorragia alveolar difusa). Se estudiaron variables demográficas, clínicas y serológicas relevantes al inicio, a los 3, 6 y 12 meses y al final del seguimiento. Se definió remisión completa como SLEDAI-2K=0 durante al menos un año sin tratamiento con inmunosupresores ni corticoesteroides. Se permitió el uso de antimaláricos. Las exacerbaciones se definieron con base en los criterios del Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI. Se realizó la comparación entre grupos mediante t de Student para variables continuas y chi cuadrada para variables categóricas con determinación de riesgo relativo e intervalo de confianza al 95%. Se realizó análisis multivariado mediante regresión de Cox. Se consideró como significancia estadística una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** 114 pacientes cumplieron los criterios de inclusión: 107 (93.85%) fueron mujeres con una media de edad de  $30.21 \pm 1.29$  años y un tiempo de seguimiento de  $117.9 \pm 3.14$  meses. 24 pacientes (21.05%) alcanzaron la remisión completa y 5 (4.38%) alcanzaron la remisión prolongada ( $\geq 5$  años en remisión completa). En el análisis univariado, las siguientes variables se asociaron a remisión completa: SLEDAI-2K al tercer mes del seguimiento (3.09 vs 8.27,  $p < 0.001$ ), número total de exacerbaciones de la enfermedad (2.20 vs 4.48,  $p < 0.001$ ), relación proteinuria/creatinuria inicial (0.47 vs 2.26,  $p < 0.001$ ), nefritis proliferativa (RR=0.116 CI 95% 0.016-0.826,  $p = 0.004$ ), C3 bajo al inicio del seguimiento (RR=0.36 CI 95% 0.167-0.772,  $p = 0.01$ ), tratamiento con azatioprina (RR=0.353 CI 95% 0.175-0.714,  $p = 0.018$ ) y mofetil micofenolato (RR=0.072 CI 95% 0.010-0.513,  $p < 0.001$ ), y actividad articular (RR=2.471 CI 95% 1.151-5.305,  $p = 0.021$ ). Las variables que permanecieron asociadas a remisión completa tras el análisis multivariado fueron el SLEDAI-2K la tercer mes del seguimiento (HR=0.851 CI 95% 0.737-0.984,  $p = 0.029$ ) y el número total de exacerbaciones de la enfermedad a lo largo del seguimiento (HR=0.735, CI 95% 0.563-0.959,  $p = 0.024$ ).

**Conclusión:** 21% de nuestros pacientes alcanzaron la remisión completa. El SLEDAI-2K al tercer mes del seguimiento y el número total de exacerbaciones de la enfermedad se asociaron de manera independiente con remisión completa. Nuestros hallazgos resultan clínicamente relevantes para fomentar el tratamiento inmunosupresor agresivo y la vigilancia estrecha en etapas tempranas de la enfermedad.

## Marco Teórico

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune crónica, que se considera el prototipo de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Se caracteriza por una amplia heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas y por periodos de exacerbación y de remisión de la enfermedad. Debido a un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y de nuevas estrategias terapéuticas, actualmente la tasa de supervivencia a 5 años se estima en más de 90%, en comparación con un 50% reportado en los años 1950's.[1,2] Sin embargo, a pesar de la mejoría en el pronóstico de la enfermedad en las últimas décadas, los pacientes con LEG tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones crónicas derivadas de la enfermedad y muerte prematura.[3]

En 2009 la Liga Europea Contra Reumatismo (EULAR) propuso la estrategia del "tratamiento hacia un objetivo" en el manejo de pacientes con LEG, similar a como ocurre en otras enfermedades crónico-degenerativas y en otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide.[4-6] En este sentido, el objetivo del tratamiento de LEG es la remisión de la enfermedad, o bien, el índice de actividad de la enfermedad más bajo mediante una medición objetiva, para prevenir el daño orgánico crónico.

Debido a la gran variedad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y a que existen múltiples índices que evalúan actividad de la enfermedad, la definición de "remisión" en LEG continúa siendo materia de controversia.[7] Un importante motivo de discrepancia es la "enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa", es decir, la elevación de anticuerpos anti-DNAc e hipocomplementemia en el contexto de enfermedad

clínicamente inactiva, concepto descrito por primera vez por Gladman y cols en 1979.[8,9] Tozman y cols plantearon en 1982 una definición de "remisión prolongada completa" entendida como la ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad sin tratamiento inmunosupresor.[10] Estudiaron una cohorte de 160 pacientes con LEG, los cuales durante el curso de la enfermedad habían presentado manifestaciones graves (actividad renal y en sistema nervioso central), y 4 (2.5%) de ellos alcanzaron la remisión completa durante una mediana de tiempo de 75 meses. Por primera vez se incluyó en el criterio de remisión ausencia de anticuerpos anti-DNAc e hipocomplementemia. Por otra parte, Heller y cols permitieron en la definición de remisión el tratamiento con antimaláricos y corticoesteroides a dosis bajas y describieron remisión en 13 de 305 (4%) pacientes con antecedente de manifestaciones graves, 8 de los cuales se encontraban sin ningún tratamiento inmunosupresor.[11] Drenkard y cols estudiaron una cohorte de 667 pacientes mexicanos y reportaron remisión en 156 (23.4%), definida como ausencia de actividad clínica en al menos 1 año. La mitad de los pacientes permanecieron en remisión durante más de 5 años y un número importante de ellos presentaba actividad de la enfermedad al inicio del seguimiento, seguida por largos periodos de remisión.[12] A lo largo de los diferentes estudios es evidente que mientras más astringente es la definición, menos pacientes reúnen los criterios de remisión de la enfermedad.

En 2005 Urowitz y cols propusieron una definición de remisión global prolongada de la enfermedad más uniforme y objetiva basada en el Índice de Actividad de la Enfermedad de LEG-2000 (SLEDAI-2K), entendida como la ausencia de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K=0) durante 5 años o más, en ausencia de tratamiento con corticoesteroides, antimaláricos y otros

inmunosupresores.[7,13] De acuerdo a esta definición, encontraron remisión en 12 de 703 pacientes (1.7%). Sin embargo, al emplear una definición menos restrictiva que incluía enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa durante 1 año y con tratamiento inmunosupresor, encontraron una prevalencia de remisión de 24.5% en dicha cohorte.

Steiman y cols estudiaron una cohorte de 1613 pacientes con LEG y clasificaron a aquellos en remisión acorde a si estaban o no con tratamiento inmunosupresor.[14] Así mismo, describieron los patrones de actividad de la enfermedad previos a alcanzar la remisión de la enfermedad. 38 pacientes (2.4%) sin tratamiento inmunosupresor alcanzaron la remisión prolongada, con una media de duración de 11.5 ( $\pm$ 6.4) años; 27 pacientes (71.0%) tuvieron un curso de exacerbaciones y remisiones de la enfermedad (al menos dos exacerbaciones), 11 (28.9%) tuvieron un curso monofásico (una exacerbación) y ninguno con enfermedad crónicamente activa. En el análisis de regresión logística se encontró que los pacientes en remisión tenían menos afección mucocutánea (OR 0.27 IC 95% 0.10-0.71,  $p=0.0081$ ) y mayor edad al momento de la remisión (OR 1.03 IC 95% 1.00-1.05,  $p=0.02$ ), en comparación con los controles. Además, los casos presentaron menor actividad de la enfermedad determinada mediante SLEDAI-2K en varios momentos durante el curso de la enfermedad, el uso previo de corticoesteroides fue menor y tuvieron menos actividad renal a los 5 años de seguimiento ( $p=0.003$ ). En el grupo con tratamiento inmunosupresor, 34 pacientes (2.1%) alcanzaron la remisión, con una media de duración de 8.5 ( $\pm$ 2.9) años; de estos, sólo en el 15% fue posible discontinuar el tratamiento inmunosupresor, mientras que un 35% presentaron exacerbación de la enfermedad, lo que sugiere un grupo con mucha



heterogeneidad. Es de destacarse que el porcentaje de pacientes en remisión se duplicó al incluir a los pacientes en el grupo con tratamiento.

Por otro lado, Zen y cols evaluaron la prevalencia de remisión prolongada en 224 pacientes con LEG, para lo cual definieron tres diferentes niveles de remisión de acuerdo a actividad de la enfermedad y tratamiento: 1. *remisión completa*: pacientes sin actividad clínica ni serológica (SLEDAI-2K=0) y sin tratamiento con corticoesteroides ni inmunosupresores (excepto antimaláricos); 2. *remisión clínica sin corticoesteroides*: pacientes con enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa, en tratamiento con inmunosupresores y/o antimaláricos (sin corticoesteroides); 3. *remisión clínica con corticoesteroides*: pacientes con enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa, en tratamiento con PDN  $\leq 5$  mg/d, inmunosupresores y/o antimaláricos. Sólo 16 pacientes (7.1%) alcanzaron la remisión completa; sin embargo, cuando se consideró remisión clínica sin o con corticoesteroides, el porcentaje de pacientes que alcanzaron dichos niveles de remisión fue considerablemente mayor, 14.7% (33 pacientes) y 15.6% (35 pacientes), respectivamente. En el análisis multivariado se encontró vasculitis (OR 4.95 IC 95% 1.33-18.37,  $p=0.017$ ), glomerulonefritis (OR 2.38 IC 95% 1.32-4.29,  $p=0.004$ ) y manifestaciones hematológicas (OR 2.19 IC 95% 1.17-4.12,  $p=0.0014$ ) durante el curso de la enfermedad, como factores asociados de forma independiente a la ausencia de remisión, en contraste con lo reportado por Urowitz y Steiman, quienes no encontraron diferencias significativas en dichas variables.[3] Asimismo, se evaluó daño a órgano de acuerdo al Índice de Daño por LEG de las Clínicas Colaboradoras Internacionales de LEG (SLICC)/Colegio Americano de Reumatología (ACR) (SDI) al inicio y al final del

seguimiento y se clasificó en relacionado o independiente al uso de corticoesteroides.[15] La ausencia de remisión (OR 2.527, IC 95% 1.27-4.99,  $p=0.008$ ) y el tratamiento con corticoesteroides intravenosos (OR 2.35, IC 95% 1.10-5.00,  $p=0.026$ ) se asociaron de forma independiente con el daño a órgano.

Así pues, se ha estudiado en diferentes cohortes de pacientes con LEG la prevalencia de la remisión global de la enfermedad. Dichos trabajos han arrojado resultados discordantes, dado principalmente al uso de diferentes definiciones de remisión. La remisión completa parece ser un "evento raro" y cuanto más astringente resulta la definición menos pacientes cumplen con los criterios establecidos. Se ha demostrado que la ausencia de remisión y el tratamiento inmunosupresor están relacionados con el daño orgánico crónico. Los factores demográficos, clínicos y serológicos asociados a remisión completa, así como su relación con el desarrollo de daño crónico, no han sido determinados con precisión, lo cual constituyó el objetivo del presente trabajo.

## **Planteamiento del Problema**

El LEG es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por una amplia gama de manifestaciones clínicas. La remisión de la enfermedad debe ser el objetivo del tratamiento de LEG, con fin de minimizar el daño orgánico crónico derivado de la enfermedad. Hasta este momento los resultados de los diferentes estudios han sido discordantes, principalmente por el uso de diferentes definiciones de remisión completa. Esta diferencia se encuentra dada por la inclusión de la actividad quiescente[16,17], el uso o no

de tratamiento inmunosupresor y el índice de actividad de la enfermedad empleado. Como se demostró en un estudio reciente, la ausencia de remisión y el tratamiento con corticoesteroides son factores de riesgo independientes para el desarrollo de daño orgánico crónico [3]. No obstante, la remisión completa de la enfermedad según la evidencia actual parece ser un evento poco frecuente.

### **Justificación**

El lupus eritematoso generalizado es considerado el prototipo de las enfermedades autoinmunes sistémicas, por lo que su estudio es de gran relevancia para el conocimiento de la fisiopatogenia y el curso clínico/serológico de este grupo de enfermedades, cuyo impacto en morbilidad y mortalidad ha sido ampliamente reconocido.

Por otra parte, se ha demostrado que la prevalencia en población catalogada como "hispana" es mayor a la reportada para otros grupos étnicos, llegando a ser de aproximadamente 94 casos por 100 000 individuos [18], mientras que en Estados Unidos se han reportado tasas entre 14.6 y 50.8 por 100 000 individuos [19].

Recientemente se propuso la remisión de la enfermedad como el objetivo del tratamiento de LEG, por lo que estudiar los factores demográficos, clínicos y serológicos asociados a la remisión de la enfermedad y su relación con el daño crónico a órgano resulta indispensable para poder predecir qué pacientes alcanzarán la remisión [6].

## **Pregunta de Investigación**

¿Cuáles son los factores demográficos, clínicos y serológicos asociados a remisión clínica completa de la enfermedad en pacientes con LEG?

## **Hipótesis**

Los pacientes con LEG que alcancen la remisión clínica completa de la enfermedad, tendrán un curso más leve de la enfermedad determinado por SLEDAI-2K, una menor dosis acumulada de corticoesteroides e inmunosupresores y mayor duración de la enfermedad, en comparación con los sujetos que no alcancen dicha remisión [20].

## **Objetivos**

### **General**

Evaluar los factores asociados a remisión completa de la enfermedad en una cohorte de pacientes con LEG.

### **Específicos**

1. Determinar la prevalencia de remisión en una cohorte de pacientes con LEG, tomando en cuenta remisión clínica completa, actividad quiescente de la enfermedad y tratamiento con corticoesteroides.

2. Evaluar los factores demográficos, clínicos y serológicos asociados a remisión clínica completa en pacientes con LEG, en comparación con controles sin remisión.
3. Estudiar el patrón de enfermedad de LEG previo a alcanzar la remisión.

## **Material y Métodos**

Se realizó un estudio observacional de cohorte, retrospectivo y retrolectivo, en un solo centro.

**Pacientes y Controles.** Se estudiaron todos aquellos pacientes con LEG diagnosticado con base en los criterios de clasificación del ACR [21], que ingresaron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" entre el 1° de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2007, con un periodo mínimo de seguimiento de 8 años en la consulta externa de Reumatología y con visitas médicas cada 2 a 6 meses. Se obtuvo información clínica relevante a partir de su expediente. Se registró la actividad de la enfermedad en cada visita de acuerdo al índice SLEDAI-2K [13].

### Criterios de Inclusión

#### **Pacientes:**

- Pacientes con LEG de 18 a 49 años quienes presentaron actividad grave de la enfermedad (tiempo cero), entendida como SLEDAI-2K $\geq$ 6 o bien, que hayan desarrollado hemorragia alveolar difusa, anemia hemolítica autoinmune, mononeuritis múltiple y mielitis transversa, y en quienes se haya documentado

posteriormente ausencia de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K=0) durante 1 año o más sin tratamiento con inmunosupresores ni corticoesteroides (remisión completa).

#### **Grupo de comparación**

- Pacientes con LEG de 18 a 49 años quienes hayan presentado actividad grave de la enfermedad (tiempo cero) tal cual se describió en el apartado previo y con actividad persistente de la enfermedad a lo largo del seguimiento.

#### Criterios de Exclusión

- Diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes (excepto síndrome antifosfolípido).
- Diagnóstico de enfermedades crónico-degenerativas de origen metabólico.
- Pacientes post-trasplantados renales.
- Diagnóstico de infecciones virales crónicas.

#### ***Definiciones. Desenlaces a evaluar:***

##### Definiciones de Remisión:

Se establecerán tres niveles de remisión con base en actividad de la enfermedad y tratamiento:

- *Remisión completa:* Ausencia de actividad clínica y serológica de la enfermedad (SLEDAI-2K=0) durante 1 año o más, sin tratamiento con corticoesteroides ni inmunosupresores. Se permitieron antimaláricos.

- *Enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa (con corticoesteroides):* Ausencia de actividad clínica con actividad serológica persistente (SLEDAI-2K=2 o 4, dado por anticuerpos anti-DNA<sub>dc</sub> positivos o hipocomplementemia, solamente) durante 1 año o más, sin tratamiento inmunosupresor. Se permitieron corticoesteroides a dosis bajas (prednisona ≤5 mg/día) y antimaláricos.
- *Enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa (sin corticoesteroides):* Ausencia de actividad clínica con actividad serológica persistente (SLEDAI-2K=2 o 4, dado por anticuerpos anti-DNA<sub>dc</sub> positivos o hipocomplementemia, solamente) durante 1 año o más, sin tratamiento con corticoesteroides ni inmunosupresores. Se permitieron antimaláricos.

#### Definición de Exacerbación

- Se definió de acuerdo a los criterios de exacerbación de la enfermedad de la Evaluación Nacional de Seguridad de los Estrógenos en LEG (SELENA)-SLEDAI [22,23].

#### Definición de Daño Crónico

- Se definió de acuerdo al SDI al ingreso al estudio y al final de seguimiento [15].

**Pruebas de laboratorio.** Se realizaron mediante métodos estandarizados para la determinación de anticuerpos anti-nucleares y anti-DNA<sub>dc</sub>, biometría hemática, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, depuración de creatinina, C3, C4 y examen general de orina.

**Análisis Estadístico.** Los resultados fueron expresados en términos de media y error estándar de la media. Se realizó la comparación entre grupos por variable desenlace mediante t de Student para variables continuas y chi cuadrada para variables categóricas con determinación de riesgo relativo e intervalo de confianza al 95%. Se realizó análisis multivariado mediante regresión de Cox. Se consideró como significancia estadística una  $p < 0.05$ . El análisis se realizó con apoyo del programa estadístico SPSS para Windows versión 19.0.

### **Consideraciones Éticas**

Los investigadores se apegaron a los preceptos de la Declaración de Helsinki. Asimismo, seguimos los lineamientos éticos en materia de investigación que señala la Norma Oficial Mexicana (NOM 166-SSA1-1997).

### **Resultados**

De los 1347 pacientes evaluados, 114 cumplieron los criterios de inclusión: 107 (93.85%) fueron mujeres con una media de edad de  $30.21 \pm 1.29$  años y un tiempo de seguimiento de  $117.9 \pm 3.14$  meses. 24 pacientes (21.05%) alcanzaron la remisión completa y 5 (4.38%) alcanzaron la remisión prolongada ( $\geq 5$  años en remisión completa). Asimismo, 16 (18.24%) y 13 (14.82%) pacientes presentaron enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa con y sin tratamiento con corticoesteroides, respectivamente.



## Análisis univariado

En el análisis univariado, el número de exacerbaciones de la enfermedad ( $2.208 \pm 0.394$  vs  $4.488 \pm 0.352$ ,  $p < 0.001$ ), la enfermedad crónicamente activa (RR 0.481 IC 95% 0.239-0.965,  $p = 0.05$ ), la nefritis lúpica proliferativa (RR 0.111 IC 95% 0.016-0.826,  $p = 0.002$ ), la proteinuria persistente subnefrótica (RR 0.255 IC 95% 0.124-0.525,  $p < 0.001$ ), el tratamiento con azatioprina (RR 0.353 IC 95% 0.175-0.714,  $p = 0.018$ ) y mofetil micofenolato (RR 0.072 IC 95% 0.010-0.513,  $p < 0.001$ ), la actividad articular (RR 2.471 IC 95% 0.151-5.305,  $p = 0.021$ ), el índice proteinuria/creatinuria inicial ( $0.479 \pm 0.245$  vs  $2.263 \pm 0.416$ ,  $p < 0.001$ ), el C3 bajo (RR 0.360 IC 95% 0.167-0.772,  $p = 0.010$ ) y niveles séricos de C3 ( $80.381 \pm 6.879$  vs  $60.538 \pm 2.895$ ,  $p = 0.004$ ) y C4 ( $13.517 \pm 1.813$  vs  $8.616 \pm 0.731$ ,  $p = 0.005$ ) al inicio del seguimiento, el SLEDAI-2K al tercer (3.090  $\pm$  0.847 vs 8.279  $\pm$  0.592,  $p < 0.001$ ) y al sexto mes (3.000  $\pm$  0.574 vs 6.910  $\pm$  0.546,  $p < 0.001$ ) del seguimiento y el SLEDAI-2K (3.291  $\pm$  0.852 vs 7.200  $\pm$  0.627,  $p = 0.003$ ), la cuenta de linfocitos totales (1316.166  $\pm$  136.144 vs 995.190  $\pm$  55.329,  $p = 0.013$ ) y los niveles séricos de C4 (15.237  $\pm$  1.341 vs 10.952  $\pm$  0.799,  $p = 0.018$ ) al primer año del seguimiento se asociaron a remisión completa de la enfermedad (Tablas 1-4).

Tabla 1. Variables clínicas asociadas a remisión completa				
Variable	Remisión completa		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
Sexo femenino (%)	22 (20.6)	85 (79.4)	0.720 (0.211-2.460)	0.637
Edad (media $\pm$ EEM)	31.041 ( $\pm 1.730$ )	29.388 ( $\pm 0.857$ )		0.382
Edad al diagnóstico (media $\pm$ EEM)	29.666 ( $\pm 1.563$ )	27.822 ( $\pm 0.786$ )		0.287
Tiempo de diagnóstico (media $\pm$ EEM en años)	2.750 ( $\pm 1.583$ )	1.233 ( $\pm 0.315$ )		0.357

Tiempo de seguimiento (media±EEM en meses)	115.166 (±2.985)	120.633 (±3.302)		0.409
<b>Número de exacerbaciones (media±EEM)</b>	<b>2.208 (±0.394)</b>	<b>4.488 (±0.352)</b>		<b>&lt;0.001</b>
Síndrome antifosfolípido (%)	3 (23.1)	10 (76.9)	1.110 (0.383-3.213)	1.000
Dislipidemia (%)	13 (17.1)	63 (82.9)	0.591 (0.293-1.193)	0.153
<b>Enfermedad crónicamente activa (%)</b>	<b>12 (15.6)</b>	<b>65 (84.4)</b>	<b>0.481 (0.239-0.965)</b>	<b>0.050</b>
Antecedente de actividad constitucional (%)	12 (21.1)	45 (78.9)	1.000 (0.491-2.036)	1.000
Antecedente de actividad mucocutánea (%)	22 (22.9)	74 (77.1)	2.063 (0.531-8.013)	0.355
Antecedente de actividad articular (%)	22 (21.2)	82 (78.8)	1.058 (0.290-3.858)	1.000
<b>Antecedente de nefritis lúpica proliferativa (%)</b>	<b>1 (3.2)</b>	<b>30 (96.8)</b>	<b>0.116 (0.016-0.826)</b>	<b>0.004</b>
<b>Nefritis lúpica proliferativa (%)</b>	<b>1 (3.1)</b>	<b>31 (96.9)</b>	<b>0.111 (0.016-0.791)</b>	<b>0.002</b>
Insuficiencia renal crónica (%)	2 (40.0)	3 (60.0)	1.836 (0.590-5.715)	0.317
<b>Proteinuria persistente subnefrótica (%)</b>	<b>9 (11.3)</b>	<b>71 (88.8)</b>	<b>0.255 (0.124-0.525)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Proteinuria persistente nefrótica (%)	1 (9.1)	10 (90.9)	0.407 (0.061-2.730)	0.453
Antecedente de actividad en SNC	1 (14.3)	6 (85.7)	0.665 (0.104-4.228)	1.000
Antecedente de actividad cardíaca (%)	0 (0)	5 (100)	1.282 (1.161-1.417)	0.582
Antecedente de vasculitis (%)	4 (17.4)	19 (82.9)	0.791 (0.300-2.090)	0.779
Antecedente de serositis (%)	7 (16.7)	35 (83.3)	0.706 (0.319-1.561)	0.478
Trombosis (%)	4 (23.5)	13 (76.5)	1.141 (0.445-2.926)	0.754
Antecedente de HAD (%)	3 (60.0)	2 (40.0)	3.114 (1.382-7.017)	0.062
Antecedente de AHAI (%)	1 (10.0)	9 (90.0)	2.311 (1.008-5.299)	0.686
Prednisona (media±EEM de dosis acumulada en mg)	450.951 (±377.367)	1547.486 (±626.995)		0.376
Corticoesteroides IV (%)	3 (12.0)	22 (88.0)	0.509 (0.165-1.567)	0.273
Inmunosupresor a. Ciclofosfamida (media±EEM de dosis acumulada)	2.543 (±1.438)	6.543 (±0.987)		0.054

en g)	<b>18 (17.6)</b>	<b>84 (82.4)</b>	<b>0.353 (0.175-0.714)</b>	<b>0.018</b>
<b>b. Azatioprina (%)</b>				
<b>c. Mofetil micofenolato (%)</b>	<b>1 (2.3)</b>	<b>42 (97.7)</b>	<b>0.072 (0.010-0.513)</b>	<b>&lt;0.001</b>
d. Metotrexate (%)	7 (33.3)	14 (66.7)	1.824 (0.868-3.830)	0.144
e. ICN (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	1.609 (0.312-8.303)	0.511
Infección grave (%)	5 (11.9)	37 (88.1)	0.470 (0.188-1.172)	0.097

**Tabla 2. Variables serológicas asociadas a remisión completa**

Variable	Remisión completa		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
Anticoagulante lúpico (%)	1 (7.7)	12 (92.3)	0.485 (0.068-3.465)	0.678
Anti-cardiolipina IgG (%)	7 (25)	21 (75)	1.604 (0.702-3.663)	0.267
Anti-cardiolipina IgM (%)	9 (23.7)	29 (76.3)	1.587 (0.707-3.559)	0.298
Anti-beta 2 glucoproteína IgG (%)	2 (13.3)	13 (86.7)	0.625 (0.162-2.410)	0.730
Anti-beta 2 glucoproteína IgM (%)	5 (20.0)	20 (80.0)	0.988 (0.402-2.424)	1.000
Anti-Ro y La (%)	5 (21.7)	18 (78.3)	1.196 (0.414-3.454)	0.746
Anti-Nucleosomas (%)	1 (11.1)	8 (88.9)	0.481 (0.059-3.922)	0.616

**Tabla 3. Variables asociadas a remisión completa al inicio del seguimiento**

Variable	Remisión completa		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
SLEDAI-2K (media±EEM)	10.666 (±1.119)	13.022 (±0.066)		0.096
SLEDAI-2K ajustado (media±EEM)	10.333 (±1.151)	12.551 (±0.646)		0.113
SDI (media±EEM)	0.375 (±0.117)	0.500 (±0.083)		0.474
Actividad constitucional (%)	4 (22.2)	14 (77.8)	1.067 (0.413-2.753)	1.000
Actividad mucocutánea (%)	14 (29.2)	34 (70.8)	1.925 (0.936-3.960)	0.102
<b>Actividad articular (%)</b>	<b>16 (31.4)</b>	<b>35 (68.6)</b>	<b>2.471 (1.151-5.305)</b>	<b>0.021</b>
Vasculitis (%)	2 (22.2)	7 (77.8)	1.061 (0.296-3.805)	1.000
Serositis (%)	4 (21.1)	15 (78.9)	1.000 (0.385-2.596)	1.000
HAD (%)	1 (50.0)	1 (50.0)	2.435 (0.581-10.205)	0.378
Leucopenia (%)	2 (8.7)	21 (91.3)	0.360 (0.091-1.420)	0.152
Linfopenia (%)	17 (20.2)	67 (79.8)	0.867 (0.400-1.883)	0.795
Trombocitopenia (%)	1 (9.1)	10 (90.9)	0.407 (0.061-2.730)	0.453
<b>Índice</b>	<b>0.479</b>	<b>2.263</b>		<b>&lt;0.001</b>

<b>Proteinuria/Creatinuria (media±EEM)</b>	<b>(±0.245)</b>	<b>(±0.416)</b>		
Leucocitos totales (media±EEM)	6671.250 (±699.354)	5791.777 (±251.236)		0.149
Linfocitos totales (media±EEM)	1318.458 (±146.443)	1094.980 (±64.519)		0.128
<b>C3 bajo (%)</b>	<b>9 (12.3)</b>	<b>64 (87.7)</b>	<b>0.360 (0.167-0.772)</b>	<b>0.010</b>
C4 bajo (%)	16 (16.8)	79 (83.2)	0.404 (0.181-0.904)	0.056
Anti-DNA <sub>dc</sub> elevado (%)	15 (17.0)	73 (83.0)	0.455 (0.208-0.994)	0.087
<b>C3 (media±EEM)</b>	<b>80.381</b> <b>(±6.879)</b>	<b>60.538</b> <b>(±2.895)</b>		<b>0.004</b>
<b>C4 (media±EEM)</b>	<b>13.517</b> <b>(±1.813)</b>	<b>8.616</b> <b>(±0.731)</b>		<b>0.005</b>
Anti-DNA <sub>dc</sub> (media±EEM)	535.090 (±243.427)	471.583 (±100.463)		0.787

**Tabla 4. Variables asociadas a remisión completa al primer año del seguimiento**

Variable	Remisión completa		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
<b>SLEDAI-2K (media±EEM)</b>	<b>3.291</b> <b>(±0.852)</b>	<b>7.200</b> <b>(±0.627)</b>		<b>0.003</b>
<b>SLEDAI-2K ajustado (media±EEM)</b>	<b>3.123</b> <b>(±0.576)</b>	<b>7.448</b> <b>(±0.486)</b>		<b>&lt;0.001</b>
Actividad mucocutánea (%)	3 (25.0)	9 (75.0)	1.214 (0.424-3.475)	0.714
Actividad articular (%)	2 (22.2)	7 (77.8)	1.061 (0.296-3.805)	1.000
Vasculitis (%)	1 (50.0)	1 (50.0)	2.435 (0.581-10.205)	0.378
Serositis (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	3.364 (1.391-8.136)	0.112
Leucopenia (%)	1 (4.2)	23 (95.8)	0.159 (0.023-1.121)	0.023
Linfopenia (%)	16 (18.0)	73 (82.8)	0.494 (0.243-1.004)	0.082
Trombocitopenia (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	1.565 (0.303-8.076)	0.522
Leucocitos totales (media±EEM)	5742.500 (±282.324)	5097.159 (±214.796)		0.143
<b>Linfocitos totales (media±EEM)</b>	<b>1316.166</b> <b>(±136.144)</b>	<b>995.190</b> <b>(±55.329)</b>		<b>0.013</b>
C3 bajo (%)	6 (15.4)	33 (84.6)	0.612 (0.204-1.837)	0.426
C4 bajo (%)	10 (15.9)	53 (84.1)	0.496 (0.222-1.111)	0.141
Anti-DNA <sub>dc</sub> elevado (%)	7 (12.1)	51 (87.9)	0.382 (0.146-0.998)	0.075
<b>C3 (media±EEM)</b>	<b>87.825</b> <b>(±6.372)</b>	<b>76.608</b> <b>(±2.997)</b>		<b>0.110</b>
<b>C4 (media±EEM)</b>	<b>15.237</b> <b>(±1.341)</b>	<b>10.952</b> <b>(±0.799)</b>		<b>0.018</b>
Anti-DNA <sub>dc</sub> (media±EEM)	44.576 (±21.196)	174.746 (±61.381)		0.342

Asimismo, el número de exacerbaciones de la enfermedad ( $2.875 \pm 0.417$  vs  $4.193 \pm 0.341$ ,  $p=0.019$ ), la dislipidemia (RR 0.300 IC 95% 0.118-0.764,  $p=0.011$ ), el antecedente de actividad constitucional (RR 4.333 IC 95% 1.305-14.394,  $p=0.013$ ) y la proteinuria persistente subnefrótica (RR 0.255 IC 95% 0.101-0.646,  $p=0.004$ ) al inicio del seguimiento se asociaron a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa con corticoesteroides. Por otra parte, el número de exacerbaciones de la enfermedad ( $1.538 \pm 0.475$  vs  $4.326 \pm 0.322$ ,  $p < 0.001$ ) y la enfermedad crónicamente activa (RR 0.146 IC 95% 0.043-0.499,  $p=0.001$ ) al inicio del seguimiento se asociaron a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa sin corticoesteroides (Tablas 5-12).

<b>Tabla 5. Variables clínicas asociadas a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa en tratamiento con corticoesteroides</b>				
Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
Sexo femenino (%)	15 (93.8)	92 (93.9)	0.981 (0.151-6.394)	1.000
Edad (media±EEM)	31.812 (±2.446)	29.398 (±0.799)		0.276
Edad al diagnóstico (media±EEM)	27.375 (±1.729)	28.346 (±0.770)		0.633
Tiempo de diagnóstico (media±EEM en años)	3.750 (±1.367)	1.193 (±0.421)		0.091
Tiempo de seguimiento (media±EEM en meses)	127.375 (±4.166)	118.193 (±3.034)		0.237
Número de exacerbaciones (media±EEM)	<b>2.875</b> <b>(±0.417)</b>	<b>4.193</b> <b>(±0.341)</b>		<b>0.019</b>
Dislipidemia (%)	<b>6 (37.5)</b>	<b>70 (71.4)</b>	<b>0.300 (0.118-0.764)</b>	<b>0.011</b>
Enfermedad crónicamente activa (%)	12 (75.0)	65 (66.3)	1.442 (0.499-4.67)	0.576
Antecedente de actividad constitucional (%)	<b>13 (81.3)</b>	<b>44 (44.9)</b>	<b>4.333 (1.305-14.394)</b>	<b>0.013</b>
Antecedente de actividad mucocutánea (%)	12 (75.0)	84 (85.7)	0.563 (0.204-1.550)	0.278
Antecedente de nefritis	2 (12.5)	29 (29.6)	0.382 (0.092-1.587)	0.228

lúpica proliferativa (%)				
Nefritis lúpica proliferativa (%)	3 (18.8)	29 (29.6)	0.591 (0.180-1.938)	0.550
Insuficiencia renal crónica (%)	1 (6.3)	4 (4.4)	1.347 (0.219-8.263)	0.566
<b>Proteinuria persistente subnefrótica (%)</b>	<b>6 (37.5)</b>	<b>74 (75.5)</b>	<b>0.255 (0.101-0.646)</b>	<b>0.004</b>
Proteinuria persistente nefrótica (%)	3 (18.8)	8 (8.2)	2.161 (0.726-6.431)	0.184
Antecedente de actividad en SNC (%)	2 (12.5)	5 (5.1)	2.184 (0.614-7.768)	0.254
Antecedente de actividad cardíaca (%)	1 (6.3)	4 (4.1)	1.453 (0.237-8.925)	0.537
Antecedente de vasculitis (%)	4 (25.0)	19 (19.4)	1.319 (0.468-3.713)	0.737
Antecedente de serositis (%)	6 (37.5)	36 (36.7)	1.029 (0.403-2.627)	1.000
Antecedente de mielitis transversa (%)	1 (6.3)	2 (2.0)	2.467 (0.465-13.078)	0.367
Trombosis (%)	1 (6.3)	16 (16.3)	0.380 (0.054-2.694)	0.459
Antecedente de AHA1 (%)	2 (12.5)	8 (8.2)	1.486 (0.392-5.628)	0.630
Prednisona (media±EEM de dosis acumulada en mg)	3442.818 (±1919.091)	969.504 (±489.986)		0.229
Corticoesteroides IV (%)	6 (37.5)	19 (19.4)	2.136 (0.860-5.305)	0.114
Inmunosupresor				
a. Ciclofosfamida (media±EEM de dosis acumulada en g)	11.256 (±3.977)	4.794 (±0.716)		0.129
b. Azatioprina (%)	14 (87.5)	88 (89.8)	0.824 (0.212-3.194)	0.675
c. Mofetil micofenolato (%)	3 (18.8)	40 (40.6)	0.381 (0.115-1.261)	0.104
d. Metotrexate (%)	4 (25.0)	17 (17.3)	1.476 (0.528-4.126)	0.491
Infección grave (%)	4 (26.7)	38 (38.8)	0.615 (0.209-1.808)	0.409

**Tabla 6. Variables serológicas asociadas a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa en tratamiento con corticoesteroides**

Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
Anticoagulante lúpico (%)	3 (20.0)	10 (16.4)	1.212 (0.397-3.696)	0.713
Anti-cardiolipina IgG (%)	6 (37.5)	22 (24.7)	1.650 (0.661-4.120)	0.358
Anti-cardiolipina IgM (%)	5 (31.3)	33 (37.1)	0.801 (0.301-2.134)	0.781

Anti-beta 2 glucoproteína IgG (%)	1 (6.3)	14 (15.9)	0.396 (0.056-2.777)	0.457
Anti-beta 2 glucoproteína IgM (%)	3 (18.8)	22 (25.0)	0.729 (0.226-2.354)	0.756
Anti-Ro y La (%)	2 (18.2)	21 (46.7)	0.319 (0.076-1.341)	0.102
Anti-Nucleosomas (%)	1 (16.7)	8 (50.0)	0.289 (0.040-2.075)	0.333

<b>Tabla 7. Variables asociadas a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa en tratamiento con corticoesteroides al inicio del seguimiento</b>				
Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
SLEDAI-2K (media±EEM)	10.562 (±1.129)	12.846 (±0.641)		0.170
SLEDAI-2K ajustado (media±EEM)	10.562 (±1.129)	12.333 (±0.634)		0.282
SDI (media±EEM)	0.437 (±0.181)	0.479 (±0.077)		0.837
Actividad constitucional (%)	4 (25.0)	14 (14.3)	1.778 (0.645-4.898)	0.278
Actividad mucocutánea (%)	6 (37.5)	42 (42.9)	0.825 (0.322-2.115)	0.789
Actividad articular (%)	11 (68.8)	41 (41.8)	2.623 (0.974-7.065)	0.059
Vasculitis (%)	2 (12.5)	7 (7.1)	1.667 (0.447-6.214)	0.612
Serositis (%)	3 (18.8)	16 (16.3)	1.154 (0.364-3.661)	0.729
Leucopenia (%)	3 (18.8)	20 (20.4)	0.913 (0.284-2.939)	1.000
Linfopenia (%)	13 (81.3)	71 (72.4)	1.548 (0.474-5.057)	0.555
Trombocitopenia (%)	3 (18.8)	8 (8.2)	2.161 (0.726-6.431)	0.184
Índice Proteinuria/Creatinuria (media±EEM)	<b>0.325</b> <b>(±0.164)</b>	<b>2.156</b> <b>(±0.390)</b>		<b>&lt;0.001</b>
Leucocitos totales (media±EEM)	5506.250 (±512.710)	6053.775 (±275.786)		0.445
Linfocitos totales (media±EEM)	944.637 (±158.832)	1174.255 (±64.337)		0.184

<b>Tabla 8. Variables asociadas a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa en tratamiento con corticoesteroides al año del seguimiento</b>				
Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
SLEDAI-2K (media±EEM)	6.187 (±2.137)	6.408 (±0.537)		0.889
SLEDAI-2K ajustado (media±EEM)	6.935 (±1.608)	6.473 (±0.436)		0.785
Actividad mucocutánea (%)	3 (18.8)	9 (9.2)	1.962 (0.651-5.915)	0.371
Actividad articular (%)	2 (12.5)	7 (7.1)	1.667 (0.447-6.214)	0.612

Vasculitis (%)	1 (6.3)	1 (1.0)	3.733 (0.864-16.136)	0.262
Serositis (%)	1 (6.3)	2 (2.0)	2.467 (0.465-13.078)	0.367
Actividad en SNC (%)	1 (6.3)	1 (1)	3.733 (0.864-16.136)	0.262
Leucopenia (%)	3 (20.0)	21 (21.6)	0.917 (0.281-2.989)	1.000
Linfopenia (%)	11 (78.6)	78 (80.4)	0.906 (0.276-2.974)	1.000
Leucocitos totales (media±EEM)	5353.333 (±495.106)	5217.216 (±194.800)		0.799
Linfocitos totales (media±EEM)	913.785 (±151.740)	1086.356 (±57.249)		0.287

<b>Tabla 9. Variables clínicas asociadas a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa sin tratamiento con corticoesteroides</b>				
Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
Sexo femenino (%)	13 (100)	93 (93)		1.000
Edad (media±EEM)	28.769 (±2.447)	29.861 (±0.810)		0.653
Edad al diagnóstico (media±EEM)	27.846 (±2.123)	28.257 (±0.748)		0.853
Tiempo de diagnóstico (media±EEM en años)	1.384 (±0.780)	1.574 (±0.459)		0.885
Tiempo de seguimiento (media±EEM en meses)	121.384 (±5.927)	119.237 (±2.940)		0.801
<b>Número de exacerbaciones (media±EEM)</b>	<b>1.538 (±0.475)</b>	<b>4.326 (±0.322)</b>		<b>&lt;0.001</b>
Síndrome antifosfolípido (%)	1 (7.7)	12 (12.0)	0.641 (0.091-4.535)	1.000
Dislipidemia (%)	6 (46.2)	70 (70.0)	0.417 (0.151-1.154)	0.116
<b>Enfermedad crónicamente activa (%)</b>	<b>3 (23.1)</b>	<b>73 (73.0)</b>	<b>0.146 (0.043-0.499)</b>	<b>0.001</b>
Antecedente de actividad constitucional (%)	8 (61.5)	49 (49.0)	1.572 (0.547-4.513)	0.557
Antecedente de actividad mucocutánea (%)	11 (84.6)	85 (85.0)	0.974 (0.236-4.012)	1.000
Antecedente de actividad articular (%)	11 (84.6)	92 (92.0)	0.534 (0.137-2.080)	0.323
Antecedente de nefritis lúpica proliferativa (%)	4 (30.8)	27 (27.0)	1.176 (0.390-3.542)	0.750
Nefritis lúpica proliferativa (%)	4 (30.8)	28 (28.0)	1.125 (0.373-3.395)	1.000
Insuficiencia renal crónica (%)	1 (7.7)	4 (4.3)	1.667 (0.267-10.407)	0.491
Proteinuria persistente subnefrótica (%)	6 (46.2)	73 (73.0)	1.262 (0.190-8.363)	0.586
Antecedente de actividad	1 (7.7)	6 (6.0)	0.665 (0.104-4.228)	1.000



en SNC				
Antecedente de actividad cardiaca (%)	2 (15.4)	3 (3.0)	3.927 (1.170-13.181)	0.100
Antecedente de vasculitis (%)	4 (30.8)	19 (19.0)	1.739 (0.588-5.147)	0.298
Antecedente de serositis (%)	5 (38.5)	37 (37.0)	1.057 (0.370-3.020)	1.000
Trombosis (%)	2 (15.4)	15 (15.0)	1.027 (0.249-4.229)	1.000
Antecedente de HAD (%)	1 (7.7)	4 (4.0)	1.800 (0.288-11.248)	0.464
Antecedente de AHAI (%)	1 (7.7)	9 (9.0)	0.858 (0.124-5.937)	1.000
Prednisona (media±EEM de dosis acumulada en mg)	3442.818 (±1919.091)	969.504 (±489.986)		0.229
Corticoesteroides IV (%)	1 (7.7)	24 (24.0)	0.293 (0.040-2.148)	0.291
Inmunosupresor				
a. Ciclofosfamida (media±EEM de dosis acumulada en g)	11.256 (±3.977) 11 (84.6)	4.794 (±0.716) 91 (91.0)	0.593 (0.150-2.339)	0.129 0.613
b. Azatioprina (%)				
c. Mofetil micofenolato (%)	1 (7.7) 2 (15.4)	42 (42.0) 19 (19.0)	0.136 (0.018-1.007) 0.797 (0.191-3.329)	0.016 1.000
d. Metotrexate (%)	1 (7.7)	1 (1.0)	4.625 (1.047-20.426)	0.218
e. Rituximab (%)				
Infección grave (%)	5 (38.5)	37 (37.0)	1.057 (0.370-3.020)	1.000

**Tabla 10. Variables serológicas asociadas a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa sin tratamiento con corticoesteroides**

Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
Anticoagulante lúpico (%)	3 (30.0)	10 (15.4)	2.044 (0.608-6.876)	0.364
Anti-cardiolipina IgG (%)	6 (50.0)	22 (23.9)	2.714 (0.954-7.720)	0.081
Anti-cardiolipina IgM (%)	7 (58.3)	31 (33.7)	2.432 (0.829-7.132)	0.117
Anti-beta 2 glucoproteína IgG (%)	4 (33.3)	11 (12.1)	2.933 (1.008-8.535)	0.072
Anti-beta 2 glucoproteína IgM (%)	6 (50.0)	19 (20.9)	3.120 (1.105-8.810)	0.066
Anti-Ro y La (%)	3 (37.5)	20 (41.7)	0.861 (0.228-3.251)	1.000
Anti-Nucleosomas (%)	1 (16.7)	8 (50.0)	0.289 (0.040-2.075)	0.333

**Tabla 11. Variables asociadas a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa sin tratamiento con corticoesteroides al inicio del seguimiento**

Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
SLEDAI-2K (media±EEM)	11.692 (±1.451)	12.633 (±0.625)		0.606
SLEDAI-2K ajustado (media±EEM)	11.692 (±1.451)	12.135 (±0.616)		0.806
SDI (media±EEM)	0.769 (±0.342)	0.435 (±0.066)		0.357
Actividad constitucional (%)	2 (15.4)	16 (16)	0.960 (0.232-3.970)	1.000
Actividad mucocutánea (%)	5 (38.5)	43 (43.0)	0.846 (0.295-2.426)	1.000
Actividad articular (%)	6 (46.2)	45 (45.0)	1.042 (0.374-2.906)	1.000
Vasculitis (%)	1 (7.7)	8 (8.0)	0.963 (0.141-6.588)	1.000
Serositis (%)	3 (23.1)	16 (16.0)	1.484 (0.450-4.890)	0.456
Leucopenia (%)	2 (15.4)	21 (21.0)	0.711 (0.169-2.989)	1.000
Linfopenia (%)	8 (61.5)	75 (75.0)	0.578 (0.205-1.630)	0.325
AHAI (%)	1 (7.7)	3 (3.0)	2.271 (0.383— 13.457)	0.391
Índice Proteinuria/Creatinuria (media±EEM)	1.105 (±0.657)	2.013 (±0.378)		0.395
Leucocitos totales (media±EEM)	6023.076 (±602.962)	5970.990 (±269.483)		0.947
Linfocitos totales (media±EEM)	1238.553 (±235.371)	1129.604 (±60.810)		0.565

**Tabla 12. Variables asociadas a enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa sin tratamiento con corticoesteroides al año del seguimiento**

Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
SLEDAI-2K (media±EEM)	4.076 (±1.112)	6.673 (±0.595)		0.889
SLEDAI-2K ajustado (media±EEM)	6.174 (±1.412)	6.584 (±0.458)		0.785
Actividad mucocutánea (%)	3 (25.0)	9 (75.0)	4.625 (1.047-20.426)	0.218
Actividad articular (%)	1 (7.7)	1 (1)	0.963 (0.141-6.588)	1.000
Vasculitis (%)	1 (7.7)	1 (50.0)	2.435 (0.581-10.205)	0.378
Serositis (%)	1 (7.7)	2 (2.0)	3.056 (0.565-16.511)	0.309
Leucopenia (%)	1 (7.7)	23 (23.5)	0.302 (0.041-2.208)	0.292
Linfopenia (%)	10 (83.3)	79 (80.6)	1.180 (0.279-4.988)	1.000
Trombocitopenia (%)	1 (7.7)	2 (2.1)	2.972 (0.550-16.056)	0.317
Leucocitos totales (media±EEM)	5553.846 (±330.037)	5193.636 (±199.617)		0.799
Linfocitos totales	1168.916	1086.356		0.287

(media±EEM)	(±151.740)	(±57.249)		
-------------	------------	-----------	--	--

### Análisis multivariado

Las variables que permanecieron asociadas a remisión completa tras el análisis multivariado fueron el SLEDAI-2K al tercer mes del seguimiento (HR=0.851 IC 95% 0.737-0.984, p=0.029) y el número de exacerbaciones de la enfermedad (HR=0.735 IC 95% 0.563-0.959, p=0.024). En el análisis de Kaplan-Meier, los pacientes con SLEDAI-2K  $\geq 6$  al tercer mes del seguimiento y con  $\geq 4$  exacerbaciones de la enfermedad alcanzaron la remisión completa en mayor tiempo que los pacientes con SLEDAI-2K  $< 6$  al tercer mes del seguimiento (148.845 $\pm$ 3.983 vs 112.821 $\pm$ 6.878 meses, p=0.001) y con  $< 4$  exacerbaciones (145.672 $\pm$ 4.495 vs 117.022 $\pm$ 6.347 meses, p=0.017), respectivamente.

Asimismo, la variable que permaneció asociada a la enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa con tratamiento con corticoesteroides fue el número de exacerbaciones de la enfermedad (HR=0.791 IC 95% 0.637-0.983, p=0.012). (Tabla 13).

<b>Tabla 13. Análisis multivariado: Factores asociados a remisión completa y enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa con y sin tratamiento con corticoesteroides</b>		
<i>Variable</i>	<i>HR (Intervalo de confianza 95%)</i>	<i>p</i>
<b>Remisión completa</b>		
SLEDAI-2K al tercer mes del seguimiento	0.851 (0.737-0.984)	0.029
Número total de exacerbaciones	0.735 (0.563-0.959)	0.024
<b>Enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa en tratamiento con corticoesteroides</b>		
Número total de exacerbaciones	0.791 (0.637-0.983)	0.012

## Discusión y Conclusión

En nuestra cohorte de pacientes con LEG, la remisión completa de la enfermedad fue un evento poco frecuente, encontrándose únicamente en 24 de 114 pacientes (21.05%). Sin embargo, al considerarse la remisión clínica con y sin tratamiento con corticoesteroides, el porcentaje de pacientes en remisión fue considerablemente mayor, reportándose de 40 (45.6%) y 37 (42.18%), respectivamente.

Los diferentes estudios que han evaluado remisión global de la enfermedad en LEG han arrojado resultados discordantes debido principalmente al uso de diferentes definiciones de remisión. Es evidente que entre más astringente es la definición, menos pacientes reúnen los criterios de remisión de la enfermedad [7].

Una de las principales diferencias en la definición de remisión estriba en considerar la enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa y el tratamiento con inmunosupresores y corticoesteroides. Steiman y cols encontraron remisión en 38 de 1613 pacientes con LEG (2.4%) sin tratamiento inmunosupresor; dicho porcentaje se duplicó al incluir aquellos pacientes con tratamiento inmunosupresor (4.5%, 72 pacientes) [14]. Asimismo, Zen y cols documentaron remisión completa prolongada en 16 de 224 pacientes con LEG (7.1%); sin embargo, al considerar la enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa con y sin tratamiento con corticoesteroides, dicho porcentaje se incrementó a 15.6% (35 pacientes) y 14.7% (33 pacientes), respectivamente [3].

En el presente estudio, permitimos en la definición de remisión completa el uso de antimaláricos, al indicarse con frecuencia en la práctica clínica en pacientes en remisión como medida preventiva y no como estrategia terapéutica. En contraste con el estudio de Zen y cols, no incluimos en la definición de remisión clínica con y sin corticoesteroides el uso de inmunosupresores, pues no lo consideramos acorde al concepto de remisión.

El SLEDAI-2K al tercer mes del seguimiento y el número total de exacerbaciones se asociaron de manera independiente a la remisión completa. Asimismo, el número total de exacerbaciones se asoció de manera independiente a la enfermedad clínicamente inactiva, serológicamente activa con tratamiento con corticoesteroides.

La dosis acumulada de corticoesteroides y ciclofosfamida y la frecuencia del uso de corticoesteroides intravenosos y de azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexate e inhibidores de calcineurina fueron mayores en los pacientes que no alcanzaron remisión. Esto puede explicarse por actividad más grave de la enfermedad al inicio del seguimiento, lo que concuerda a su vez con mayor puntaje de SLEDAI-2K en los primeros meses de seguimiento y mayor número de exacerbaciones a lo largo del mismo en este grupo de pacientes. Steiman y cols reportaron menor actividad de la enfermedad determinada por SLEDAI-2K en el grupo de remisión en varios momentos durante el curso de la enfermedad, así como menor uso de corticoesteroides. Sin embargo, el análisis multivariado no resultó significativo el uso de inmunosupresores, probablemente por tratarse de una variable dicotómica sin poder hacer distinción entre dosis de inducción o mantenimiento y por tanto de la gravedad de la enfermedad, además de que varios pacientes tuvieron más

de un inmunosupresor ya sea de manera concomitante o subsecuente y no se descartan interacciones entre los mismos.

En contraste con lo reportado por Steiman y Zen, no encontramos diferencias significativas en las variables de edad, actividad mucocutánea, vasculitis, glomerulonefritis ni actividad hematológica, aunque en el análisis univariado se observaron diferencias en cuanto a nefritis proliferativa, proteinuria persistente subnefrótica, índice proteinuria/creatinuria inicial y la cuenta de linfocitos totales al primer año el seguimiento. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a daño crónico a órgano y el patrón de la enfermedad, aunque en el grupo de no remisión se observó con mayor frecuencia el patrón de la enfermedad crónicamente activa [14, 3].

Nuestro estudio posee varias limitaciones en cuanto a que se realizó en un solo centro, su naturaleza retrospectiva, el tamaño limitado de muestra y a que se trata de una población poco heterogénea. Tiene como ventajas haber seguido a los pacientes desde el momento de la actividad grave como tiempo cero, determinada por SLEDAI-2K y tomando en cuenta también manifestaciones graves no consideradas en dicho puntaje, como hemorragia alveolar difusa, anemia hemolítica autoinmune, miocarditis, mielitis transversa y mononeuritis múltiple. También evaluamos actividad constitucional de la enfermedad y diferentes variables clínicas y serológicas no incluidas en estudios previos, como la presencia de linfopenia e hipocomplementemia y la cuenta de linfocitos totales, así como la serología para síndrome antifosfolípido, anti-Ro, anti-La y anti-nucleosomas.

En conclusión, la remisión de la enfermedad parece ser un evento poco frecuente en pacientes con LEG. La actividad de la enfermedad determinada por el SLEDAI-2K al tercer mes del seguimiento y el número total de exacerbaciones durante el mismo se asociaron de manera independiente a la remisión completa. Nuestros hallazgos resultan clínicamente relevantes para fomentar el tratamiento inmunosupresor agresivo y la vigilancia estrecha de los pacientes especialmente en etapas tempranas de la enfermedad. Se requieren estudios prospectivos en donde se evalúe el impacto del tiempo para alcanzar la remisión y del tiempo de remisión en el desenlace de los pacientes.

## Referencias Bibliográficas

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110-21.
2. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, Cipriano E, Valesini G, Conti F. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev*. 2015 Jul;14(7):601-608.
3. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul 29. *En prensa*.
4. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, Cervera R, Doria A, Jayne D, Khamashta MA, Kuhn A, Gordon C, Petri M, Rekvig OP, Schneider M, Sherer Y, Shoenfeld Y, Smolen JS, Talarico R, Tincani A, van Vollenhoven RF, Ward MM, Werth VP, Carmona L. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74.
5. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, Aringer M, Bootsma H, Boumpas D, Bruce IN, Cervera R, Clarke A, Costedoat-Chalumeau N, Czirájk L, Derksen R, Dörner T, Gordon C, Graninger W, Houssiau F, Inanc M, Jacobsen S, Jayne D, Jedryka-Goral A, Levitsky A, Levy R, Mariette X, Morand E, Navarra S, Neumann I, Rahman A, Rovensky J, Smolen J, Vasconcelos C, Voskuyl A, Voss A, Zakharova H, Zoma A, Schneider M. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67.
6. Gómez-Puerta JA, Pons-Estel BA, Cervera R. Prolonged remission in SLE revisited: an old wine in a new bottle. *J Rheumatol*. 2014 Sep;41(9):1728-31.
7. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, Ibañez D, Gladman DD. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1467-72.
8. Gladman DD, Urowitz MB, Keystone EC. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: a discordance between clinical and serologic features. *Am J Med*. 1979 Feb;66(2):210-5.
9. Walz LeBlanc BA, Gladman DD, Urowitz MB. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus--predictors of clinical flares. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2239-41.
10. Tozman EC, Urowitz MB, Gladman DD. Prolonged complete remission in previously severe SLE. *Ann Rheum Dis*. 1982 Feb;41(1):39-40.
11. Heller CA, Schur PH. Serological and clinical remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1985 Oct;12(5):916-8.
12. Drenkard C, Villa AR, García-Padilla C, Pérez-Vázquez ME, Alarcón-Segovia D. Remission of systematic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1996 Mar;75(2):88-98.
13. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.



14. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibañez D, Papneja A, Gladman DD. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014 Sep;41(9):1808-16.
15. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Oct;19(5):685-708.
16. Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. *J Rheumatol*. 2010 Sep;37(9):1822-7.
17. Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):511-8.
18. Walsh BT, Pope C, Reid M, Gall EP, Yocum DE, Clark LC. SLE in a United States-Mexico Border Community. *J Clin Rheumatol* 2001; 7:3-9.
19. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15:308-18.
20. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. High disease activity at baseline does not prevent a remission in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38(8):724-7.
21. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
22. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Merrill JT, Sammaritano L, Lockshin M, Alarcón GS, Manzi S, Belmont HM, Askanase AD, Sigler L, Dooley MA, Von Feldt J, McCune WJ, Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953-62.
23. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, McCune WJ, Heath-Holmes M, Dooley MA, Von Feldt J, Friedman A, Tan M, Davis J, Cronin M, Diamond B, Mackay M, Sigler L, Fillius M, Rupel A, Licciardi F, Buyon JP; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8.