

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y SEROLÓGICA DE LOS PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO EN REMISIÓN PROLONGADA**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DRA. MARÍA RODRÍGUEZ ARMIDA**

**TUTORES DE TESIS
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
DR. JUAN JAKEZ OCAMPO**

Ciudad de México
2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullias Herrero
Subdirector de servicios médicos del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Juan Jakez Ocampo
Médico adscrito al departamento de Reumatología e Inmunología del INCMNSZ
Tutor de tesis

Dra. María Rodríguez Armida
Residente de cuarto año de Medicina Interna

Índice

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico.....	5
3. Definición del problema.....	8
4. Justificación.....	9
5. Hipótesis.....	9
6. Objetivos.....	9
7. Pacientes y métodos.....	10
8. Resultados.....	13
9. Discusión.....	30
10. Conclusiones.....	35
11. Referencias	36

I. Resumen

Objetivos: Comparar las características clínicas, serológicas y daño acumulado de los pacientes con diagnóstico de LEG que se encuentran en remisión prolongada con controles que no alcanzan esta remisión.

Material y métodos: Se incluyeron 34 casos y 102 controles. Se describieron y compararon de forma retrospectiva variables demográficas, clínicas, serológicas y de tratamiento, al diagnóstico y durante el seguimiento, entre los dos grupos.

Resultados: de los 136 pacientes incluidos el 100% era de nacionalidad mexicana, con un predominio de mujeres en ambos grupos. Los dos grupos tuvieron un tiempo similar de seguimiento (21.82 ± 7.28 vs 18.97 ± 9.28 años), sin embargo los casos tenían una mayor duración de la enfermedad (24.11 ± 7.57 años vs 20.6 ± 9.6 años, $p=0.061$). Las manifestaciones más frecuentes al diagnóstico y seguimiento fueron la artritis y manifestaciones cutáneas, presentándose con igual frecuencia en los grupos comparados. Los pacientes que no alcanzaron remisión prolongada tuvieron mayor pleuritis, leucopenia, anemia hemolítica, y afección renal ($p=0.097$, $p=0.01$, $p=0.021$, $p=0.002$). Este grupo tuvo niveles de C4 persistentemente bajos. El tratamiento inmunosupresor en los grupos fue similar al diagnóstico. Durante el seguimiento el grupo control recibió más inmunosupresores. El SLEDAI-2Km al diagnóstico fue similar en ambos grupos, siendo discretamente mayor en los controles en la última consulta al igual que el puntaje de SLICC: $1[0-2.25]$ vs $1[0-3]$ ($p=0.048$). Los casos tardaron menos tiempo en alcanzar el primer periodo de inactivación. Hubo un mayor número de hospitalizaciones en el grupo que no alcanzó remisión, siendo las causas más frecuentes infecciones y actividad de LEG. En este estudio las infecciones fueron la primera causa de muerte.

Conclusiones: Los pacientes con LEG que no alcanzan remisión prolongada tienen mayor actividad en serosas, hematológica y renal, comparado con los pacientes si alcanzan esta remisión. Los niveles de C4 bajos fueron significativamente más frecuentes en este grupo. Quienes no alcanzan remisión sostenida requieren mayor tratamiento inmunosupresor, lo que a largo plazo les confiere mayor acumulación de daño, mayor número de hospitalizaciones y defunciones.

II. Marco teórico

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad autoinmune, multifactorial, con afección sistémica. Sus manifestaciones suelen ser heterogéneas, con un curso fluctuante e impredecible. A pesar de los avances en el tratamiento y entendimiento de su fisiopatología, la actividad de la enfermedad, continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. Esto es atribuido al uso prolongado de esteroides e inmunosupresores, así como a la acumulación progresiva de daño irreversible, cuantificado a través del índice de daño SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology).^{1,2}

Existen diferentes escalas validadas para medir el grado de actividad de LEG a través del tiempo, entre las que se encuentran el índice de BILAG (British Isles Lupus Assesment Group), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), SLEDAI-2K y ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure). Sin embargo, ninguna de ellas establece criterios específicos para poder catalogar a un paciente en remisión.^{3,4}

En el 2014 el grupo de trabajo de T2T/SLE (Treat-to-target in systemic lupus erythematosus) compuesto por expertos y especialistas provenientes de diferentes países, publicó una serie de recomendaciones para la práctica clínica, encaminadas a mejorar el manejo de los pacientes con esta enfermedad⁵ Una de las principales recomendaciones formuladas establece a la remisión de síntomas sistémicos y afección orgánica, como uno de los objetivos primordiales del tratamiento en LEG. Enfatizando la necesidad de crear y unificar criterios de remisión.^{5,6}

De acuerdo a lo anterior, muchos de los estudios realizados en años recientes se han centrado en la búsqueda de tratamientos e intervenciones que reduzcan o prevengan las recaídas en los pacientes con LEG, con el objetivo final de alcanzar una remisión sostenida de la enfermedad y con ello limitar la producción y acumulación de daño.^{5,7,8} La remisión

en los pacientes con LEG ha sido un tema ampliamente debatido y estudiado, sin embargo, hasta la fecha no existe un consenso acerca de su definición, lo que ha llevado a una gran variabilidad entre los conceptos empleados en los estudios y heterogeneidad en los resultados obtenidos a partir de ellos.^{1,4} Por este motivo los porcentajes de remisión reportados en la literatura han sido tan variados como 7.1% (Urowitz *et al*)¹ hasta 23 % (Drenkard *et al*)⁹. Sin embargo los estudios coinciden en que entre más estricta sea la definición de remisión, este porcentaje disminuye, siendo la remisión prolongada poco común en esta enfermedad.

La mayoría de los autores coincide en que, para que un paciente sea considerado en remisión, no debe de tener datos clínicos de actividad. Sin embargo, existen autores que consideran que la actividad serológica, definida como positividad de anticuerpos anti-DNAc e hipocomplementemia, no es un criterio fundamental para la definición de remisión.^{1,4} Esto debido a que en algunos estudios como el de Steiman *et al*, publicado en el 2012, encontraron que los pacientes con actividad serológica, sin actividad clínica por 2 años presentaban menor acumulación de daño comparados con un grupo de controles con actividad clínica y serológica¹⁰

Otro aspecto debatido en este tema, han sido los pacientes que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor, cuestionándose si éstos pueden ser considerados en remisión cuando se encuentran sin datos clínicos de actividad. La mayoría de los autores coincide en que se debe de hacer una diferencia entre los pacientes sin datos de actividad que se encuentran bajo tratamiento (inmunosupresores y/o esteroides) y aquellos sin datos de actividad que se encuentran sin tratamiento. En este último grupo algunos autores incluyen a los pacientes que toman antimaláricos, debido a que a pesar de que estos medicamentos son inmunomoduladores, son también utilizados como terapia de mantenimiento de por vida para prevenir recaídas, aún sin existir datos de actividad.^{11,12,13} El tiempo en que un paciente debe de estar sin datos de actividad para ser considerado en remisión ha sido muy variado en los distintos estudios. Algunos de ellos han considerado

como criterio de tiempo 5 años, basándose en los criterios de remisión utilizados en el área de Oncología. Sin embargo, algunos otros han utilizado lapsos menores, hasta de 1 año. A pesar de los distintos criterios de tiempo utilizados, actualmente se desconoce el tiempo exacto en que un paciente tiene que estar en remisión para que esto tenga un impacto positivo en los desenlaces.^{4,12}

En el 2016 se publicaron algunas conclusiones obtenidas a partir de un consenso internacional de expertos acerca de las definiciones de remisión en LEG (DORIS: Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus). En ellas se menciona que para que un paciente sea clasificado en remisión, es fundamental la ausencia de signos y síntomas mayores, lo que a su vez traduce una menor probabilidad de desenlaces adversos cuando este estado es sostenido, sin que ello sea sinónimo de curación. En este consenso se señala la importancia de identificar a los pacientes con actividad serológica (presencia de anticuerpos antiDNA dc y/o hipocomplementemia), sin llegar a un acuerdo en cuanto a si estos casos pueden ser incluidos en el grupo de remisión. Establecieron también, que para catalogar a un paciente en remisión, es importante apoyarse en los índices de actividad, considerando ausencia de actividad una puntuación de SLEDAI=0, BILAG D ó E y ECLAM=0.¹¹ Así mismo destacan la importancia de diferenciar a los pacientes en remisión que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor (dosis bajas de glucocorticoides, inmunosupresores y/o biológicos de mantenimiento) de los que se encuentran sin tratamiento (ó con antimaláricos).^{11,13} Todos estos conceptos son herramientas para lograr establecer definiciones unificadas durante la realización de estudios relacionados a la remisión en los pacientes con LEG.¹¹

Además de la frecuencia y duración de la remisión, es importante conocer las diferencias que existen entre los pacientes que alcanzan la remisión y aquellos que no. En este respecto, en análisis multivariados del estudio de Zen *et al* se observó que la presencia de glomerulonefritis, vasculitis y actividad hematológica son predictores negativos para alcanzar la remisión.¹ Así mismo en la cohorte de Medina-Quñones *et al*, se observó que

los pacientes que tenían actividad renal, neurológica, cardiopulmonar y mucocutánea grave tenían menores probabilidades de alcanzar remisión. Los pacientes que se encontraron en remisión completa fueron diagnosticados a una mayor edad y tenían mayor duración de la enfermedad. Los pacientes que no alcanzaron la remisión, tuvieron una mayor tasa de mortalidad, siendo las principales causas las infecciosas en un 28% y neoplásicas en un 23%.³ En el 2016 se publicaron datos de la cohorte de Wilhelm *et al*, en donde se encontró que el grado de actividad y tratamiento al inicio de la enfermedad tienen una asociación importante como predictores de remisión. Los pacientes de raza afroamericana y aquellos con niveles de C3 persistentemente bajos alcanzaron menores tasas de remisión.⁴ En el 2005 se publicó un estudio realizado por Urowitz *et al*, en el que se estudió a pacientes con remisión completa prolongada (definida como aquella remisión mayor a 5 años, sin actividad clínica o serológica, y sin tratamiento inmunosupresor). En este encontraron que los pacientes que no lograron alcanzar remisión habían sido diagnosticados a edades más tempranas y tenían mayor duración de la enfermedad al momento del estudio.¹²

A pesar de la información aportada por estos estudios, actualmente se conoce muy poco acerca de las características clínicas y/o serológicas que diferencian al grupo de pacientes con LEG que alcanzan remisión sostenida y de los factores genéticos o moleculares involucrados en este proceso.

III. Definición del problema

A pesar de que no existe una definición única de remisión en LEG, se ha visto que estos pacientes tienen un mejor pronóstico a largo plazo. Existe poca información acerca de las características de los pacientes que alcanzan y se mantienen en remisión de la enfermedad, así como de los factores predictores de remisión. Hasta la fecha no se han realizado estudios para investigar las características de este grupo de pacientes en población mexicana.

IV. Justificación

El conocer las características que diferencian a los pacientes de población mexicana que alcanzan remisión en LEG, puede ser una herramienta útil para identificar a pacientes con un mejor pronóstico y al mismo tiempo diferenciarlos de aquellos pacientes con menores probabilidades de alcanzar remisión, que requieran un tratamiento más intensivo y seguimiento más estrecho.

V. Hipótesis

- a) Los pacientes con diagnóstico de LEG que alcanzan remisión sostenida, tienen características clínicas y serológicas particulares que los diferencian de aquellos pacientes que no alcanzan la remisión.

- b) El daño acumulado en los pacientes con remisión prolongada es por lo menos un punto menor en la escala de SLICC ², comparado con los pacientes que no alcanzan remisión o que no alcanzan remisión sostenida.

VI. Objetivos

Objetivo principal

Comparar las características clínicas y serológicas de los pacientes con diagnóstico de LEG que se encuentran en remisión prolongada, con controles que tienen diagnóstico de LEG que no alcanzan remisión sostenida.

Objetivos específicos

- Identificar factores predictores de remisión en pacientes con diagnóstico de LEG.
- Comparar el grado de daño acumulado en pacientes que se encuentren en remisión prolongada con aquellos pacientes que no hayan alcanzado remisión o remisión sostenida.

VII. Pacientes y métodos

Comité de Ética

Este trabajo fue presentado y aceptado por el Comité de Ética del INCMNSZ (IRE-2232-17/19-1, Versión 2, 15/06/2017).

Temporalidad y diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, de casos y controles, realizado con pacientes de un hospital de tercer nivel de atención de la Ciudad de México.

Criterios de inclusión

Casos

- Mujeres y hombres igual o mayores a 18 años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado que cumplan con los criterios de clasificación del ACR/SLICC.^{16, 17}
- Con seguimiento en la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (mínimo una visita al año).
- Sin actividad clínica, definida por un puntaje del Physicians Global Assessment (PGA) y SLEDAI-2Km de cero puntos, por 10 o más años.^{14, 15}
- Sin tratamiento inmunosupresor en los últimos 10 años.

Controles

- Mujeres y hombres igual o mayores a 18 años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado que cumplan con los criterios de clasificación del ACR/SLICC.^{16,17}
- Con seguimiento en la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (mínimo una visita al año).
- Bajo tratamiento inmunosupresor activo o que lo hayan recibido en los últimos 5 años.

- Que hayan presentado períodos de actividad de la enfermedad en los últimos 5 años.
- Que tengan un tiempo de evolución y seguimiento de ± 3 años similar a la de los casos. Los controles se seleccionaron en una proporción 3:1 , pareados a partir de números de registro consecutivos.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes, exceptuando el síndrome antifosfolípidos (SAF).
- Pacientes cuyo expediente no cuente con la información completa.

Metodología

Una vez seleccionados los casos y los controles, a través de un formato prediseñado, se registraron características demográficas (nombre, registro, sexo, fecha de nacimiento, lugar de origen y residencia, escolaridad, peso, talla, índice de masa corporal), antecedentes personales patológicos y ginecoobstétricos (comorbilidades, hospitalizaciones, embarazos, edad de menopausia), curso de la enfermedad (fecha de ingreso al INCMNSZ, fecha de diagnóstico del LEG, tiempo en alcanzar el primer periodo de inactivación sostenida, fecha y duración del último periodo de inactivación sostenida, fecha y tipo de última remisión, fecha de la primera y última consulta, tipo de actividad al diagnóstico y durante la evolución (constitutiva, mucocutánea, músculo-esquelética, hematológica, serosas, neurológica, cardiovascular, pulmonar y renal), grado de actividad (en la primera y última consulta) , daño acumulado (en la última consulta), tratamiento inmunosupresor (al diagnóstico, durante la evolución y durante la última consulta), serología al diagnóstico ó al ingreso al Instituto y durante la evolución (anticuerpos antinucleares, niveles de complemento, anticuerpos anti-DNA_{dc} , anti-Sm, anti-nucleosoma, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, perfil de SAF), exámenes de laboratorio disponibles al diagnóstico de la enfermedad o al ingreso al Instituto y en la última consulta.

El grado de actividad fue determinado a partir de la escala validada SLEDAI-2Km (Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) la cual no toma en cuenta los criterios de medición de anticuerpos anti-DNAc y niveles de complemento.^{14,15} El daño acumulado secundario a actividad de la enfermedad y a su tratamiento, fue determinado a partir de la escala validada SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology).²

En este estudio se consideró como periodo de inactivación sostenida, cuando un paciente se mantiene sin datos de actividad clínica 6 o más meses, bajo tratamiento con 5 mg o menos de prednisona al día, con dosis estables de otros inmunosupresores y con un puntaje de SLEDAI-2Km igual a cero.

Tanto para los casos en remisión prolongada, como para los controles que alcanzaron inactivación sostenida, se distinguió entre aquellos que mantuvieron durante este tiempo, serología positiva (niveles de anticuerpos anti-DNAc elevados y/o niveles bajos de complemento) de los que alcanzaron remisión o inactivación serológica.

En los datos obtenidos se hace referencia a los datos durante el seguimiento, lo cual se refiere a todo lo ocurrido después de un año del diagnóstico de LEG y hasta la última consulta.

El análisis estadístico se realizó a través del sistema IBM SPSS Stastics Versión 21. Para comparar las variables continuas con distribución paramétrica se utilizó la prueba T de student. Las variables continuas no paramétricas fueron comparadas con la prueba de rango Wilcoxon o U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas dicotómicas fueron analizadas con la χ^2 o prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Para el análisis de las diferencias clínicas y serológicas, el cálculo de la muestra se hizo a dos colas, considerando una p menor a 0.10 como significativa. Para el análisis de daño acumulado, se calculó una cola, considerándose significativa una p menor a 0.05.

VII. Resultados

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con LEG.

Características	Casos N= 34	Controles N=102	Valor-p
Sexo			
Mujer (%)	31 (91.1)	98 (96)	0.366
Hombre (%)	3 (8.8)	4 (3.9)	
Peso (kg)	67.80 ± 14.59	65.8 ± 16.45	0.541*
Talla (m)	1.56 ± 0.065	1.56 ± 0.066	0.637*
IMC	27.77 ± 6.13	26.9 ± 5.9	0.472*
Origen			
Ciudad de México (%)	20/34 (58.8)	62/101 (61.4)	0.790
República Mexicana (%)	14/34(41.2)	29 /101(38.6)	
Edad al ingreso (años)	30.85 ± 10.49	26.38 ± 9.4	0.027*
Edad al diagnóstico (años)	28.73 ± 11.18	26.45 ± 12.13	0.316*
Duración LEG (años)	24.11 ± 7.57	20.6 ± 9.6	0.061*
Tiempo seguimiento (años)	21.82 ± 7.28	18.97 ± 9.28	0.105*

Kg: kilogramos, **m:** metros, **IMC:** índice de masa corporal
*Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada, * T de student*

Del total de los pacientes incluidos en el estudio (N= 136), 31 (91.1%) pacientes en el grupo de los casos y 98 (96%) en el grupo control, fueron mujeres. El 100% de los casos (N=34) y controles (N= 101) tenían nacionalidad mexicana, excluyendo a uno de los controles cuya nacionalidad se desconoce debido a que no se encontraba la información en el expediente. El peso y talla de los pacientes en ambos grupos fue similar, con un IMC de 27.77 ± 6.13 en los casos, y de 26.9 ± 5.9 en los controles (p=0.472) (**Tabla 1**).

La edad al ingreso al INCMNSZ fue discretamente mayor en los casos (30.85 ± 10.49 años) que en los controles (26.38 ± 9.4 años) con una diferencia estadísticamente significativa (p= 0.027). La edad al diagnóstico en ambos grupos fue similar en ambos grupos, 28.73 ± 11.18 años en los casos vs 26.45 ± 12.13 en los controles, sin existir una diferencia estadísticamente significativa (p= 0.316). La duración de la enfermedad al momento del estudio, fue mayor en los casos (24.11 ± 7.57 años vs 20.6 ± 9.6 años, p= 0.061), siendo el tiempo de seguimiento en el hospital similar entre los dos grupos (21.82 ± 7.28 años vs 18.97 ± 9.28 años, p = 0.105). (**Tabla 1**)

Debido al predominio de mujeres en ambos grupos, se documentó y analizó la edad en la que las pacientes alcanzaron la menopausia, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en remisión y el grupo control 45.31 ± 6.91 años vs 43.8 ± 5.82 años ($p= 0.40$).

La escolaridad de los pacientes en ambos grupos fue similar ($p= 0.629$), el 50.4% de todos habían cursado una licenciatura. **(Tabla 2)**

Tabla 2. Escolaridad.

	Casos N= 33/34	Controles N= 96/102	Total N= 129/136	Valor-p
Analfabeta (%)	0 (0)	1 (1)	1 (0.8)	0.629
Primaria completa (%)	3 (9.1)	6 (6.3)	9 (7)	
Primaria incompleta (%)	3 (9.1)	3(3.1)	6 (4.7)	
Secundaria completa (%)	4 (12.1)	19 (19.8)	23 (17.8)	
Secundaria incompleta (%)	0 (0)	2 (2.1)	2 (1.6)	
Preparatoria completa (%)	6 (18.2)	11 (11.5)	17 (13.2)	
Preparatoria incompleta (%)	2 (6.1)	4 (4.2)	6 (4.7)	
Licenciatura (%)	15 (45.5)	50 (52.1)	65 (50.4)	

Prueba Chi cuadrada

Se registraron las comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio, siendo estas similares en ambos grupos. La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más frecuente en los dos grupos , presente en 12 (35.3%) pacientes de los casos y 36 (35.3%) controles ($p=1$). En el grupo control, el SAF fue la segunda comorbilidad más frecuente, presente en 30 (22.1%) de los pacientes. Las patologías psiquiátricas fueron la segunda enfermedad más frecuente en el grupo de los casos , presente en 10 (29.4%) pacientes. La fibromialgia fue más frecuente en los casos que en el los controles , presente en 7 (20,6%) vs 7 (6.9%) pacientes respectivamente ($p=0.044$). **(Tabla 3)**

Tabla 3 . Comorbilidades de los pacientes con LEG.

Enfermedad	Casos N=34	Controles N=102	Total N=136	Valor- <i>p</i>
HAS (%)	12 (35.3)	36 (35.3)	48 (35.3)	1
DM (%)	4 (11.8)	11 (10.8)	15 (11)	1
Dislipidemia (%)	7 (20.6)	16 (15.7)	23 (16.9)	0.500
CI (%)	0 (0)	4 (3.9)	4 (2.9)	0.570
IC (%)	0 (0)	1 (1)	1 (0.7)	1
EVC (%)	0 (0)	8 (7.8)	8 (5.9)	0.200
ERC (%)	1 (2.9)	16 (15.7)	17 (12.5)	0.140
Pulmonar (%)	0 (0)	8 (7.8)	8 (5.9)	0.200
Epilepsia (%)	1 (2.9)	3 (2.9)	4 (2.9)	1
Psiquiátrica (%)	10 (29.4)	18 (17.6)	28 (20.6)	0.142
Hipotiroidismo (%)	4 (11.8)	19 (18.6)	23 (16.9)	0.355
Osteoporosis (%)	5 (14.7)	11 (10.8)	16 (11.8)	0.546
Fibromialgia (%)	7 (20.6)	7 (6.9)	14 (10.3)	0.044
Cáncer (%)	1 (2.9)	10 (9.8)	11 (8.1)	0.291
SAF (%)	6 (17.6)	24 (23.5)	30 (22.1)	0.474

HAS: hipertensión arterial sistémica, **DM:** diabetes mellitus, **CI:** cardiopatía isquémica, **IC:** insuficiencia cardiaca, **EVC:** evento vascular cerebral, **ERC:** enfermedad renal crónica, **SAF:** síndrome antifosfolípidos.

Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada

En la **Tabla 4** se muestran las manifestaciones clínicas de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad. La manifestación clínica más frecuente en ambos grupos fue la artritis, presente en 28 (82.4%) pacientes de los casos y 88 (87.1%) de los controles, seguida del rash malar. La alopecia (47.1% vs 11.8%) y la trombocitopenia (26.5% vs 9.8%) fueron más comunes en el grupo de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000$, $p=0.022$). Así mismo se observó que los pacientes en remisión prolongada presentaron un mayor número de eventos trombóticos al diagnóstico de LEG (11.8% vs 2.9%, $p=0.065$). Las manifestaciones neurológicas fueron poco frecuentes al inicio y diagnóstico de LEG en ambos grupos, siendo las más comunes de estas, las crisis convulsivas y psicosis. El resto de las manifestaciones clínicas iniciales documentadas fueron similares en ambos grupos.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas al diagnóstico de LEG.

	Casos N=34	Controles N=102	Total N=136	Valor-p
Pérdida peso (%)	7 (20.6)	25 (24.6)	32 (23.5)	0.641
Fiebre (%)	7 (20.6)	33 (32.4)	40 (29.4)	0.192
Adenopatías (%)	1 (2.9)	9 (8.8)	10 (7.4)	0.451
Rash (%)	20 (58.8)	68 (66.7)	88 (64.7)	0.407
Alopecia (%)	16 (47.1)	12 (11.8)	28 (20.6)	0.000
Úlceras (%)	14 (41.2)	41 (40.2)	55 (40.4)	0.920
Artritis (%)	28 (82.4)	88 (87.1)	116 (85.9)	0.569
Miositis (%)	1 (2.9)	4 (3.9)	5 (3.7)	1
Artropatía Jaccoud (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Pleuritis (%)	5 (14.7)	16 (15.7)	21 (15.4)	0.891
IC (%)	1 (2.9)	1 (1)	2 (1.5)	0.439
Pericarditis (%)	3 (8.8)	5 (4.9)	8 (5.9)	0.421
Miocarditis (%)	0 (0)	2 (2)	2 (1.5)	1
Pulmonar intersticial (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Proteinuria (%)	5 (14.7)	18 (17.6)	23 (16.9)	0.692
Síndrome nefrótico (%)	2 (5.9)	15 (14.7)	17 (12.5)	0.239
Síndrome nefrítico (%)	3 (8.8)	3 (2.9)	6 (4.4)	0.165
AHAI (%)	2 (5.9)	13 (12.7)	15 (11)	0.356
Trombocitopenia (%)	9 (26.5)	10 (9.8)	19 (14)	0.022
Leucopenia (%)	8 (23.5)	23 (22.5)	31 (22.8)	0.906
Crisis convulsivas (%)	3 (8.8)	5 (4.9)	8 (5.9)	0.412
Psicosis (%)	2 (5.9)	1 (1)	3 (2.2)	0.154
Mielitis (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Neuropatía (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Vasculitis (%)	8 (23.5)	14 (13.7)	22 (16.2)	0.179
Fenómeno Raynaud (%)	11 (32.4)	29 (28.4)	40 (29.4)	0.664
Livedo reticularis (%)	6 (17.6)	12 (11.8)	18 (13.2)	0.390
Trombosis (%)	4 (11.8)	3 (2.9)	7 (5.1)	0.065
Otros (%) *	3 (8.8)	5 (4.9)	8 (5.9)	0.412

AHAI: anemia hemolítica autoinmune. **Otros:** serositis abdominal, falla renal no especificada, hematuria, epiescleritis, preeclampsia, hemorragia alveolar, púrpura trombocitopénica trombótica, eritema nodoso.
Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada.

La manifestación clínica más frecuente durante el seguimiento de ambos grupos fue la presencia de artritis, la cual estuvo presente en 82.4% de los casos y 78.4% de los controles (p=0.624). La alopecia y la trombocitopenia se presentaron en un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos (14.7% vs 12.7%, p=0.774 y 17.6% vs 28.4%, p=0.231 respectivamente), a diferencia de lo observado en las manifestaciones presentadas al diagnóstico de LEG. Durante el seguimiento de los pacientes, aquellos que no alcanzaron remisión prolongada presentaron más pleuritis : 22 (21.6%) vs 3 (8.8%) pacientes (p=0.097), leucopenia : 53 (52%) vs 9 (26.5%) pacientes (p= 0.01), anemia

hemolítica: 14 (13.7%) vs 0 pacientes ($p=0.021$) , actividad renal manifestada por proteinuria: 45(44.1%) vs 5 (14.7) pacientes ($p=0.002$) y síndrome nefrótico 25 (24.5%) vs 1 (2.9%) pacientes ($p= 0.006$) (**Tabla 5**)

Tabla 5. Manifestaciones clínicas durante la evolución .

Manifestaciones	Casos N=34	Controles N=102	Total N=136	Valor-p
Pérdida de peso (%)	1 (2.9)	6 (5.9)	7 (5.1)	0.680
Fiebre (%)	2 (5.9)	7 (6.9)	9 (6.6)	1
Adenopatías (%)	2 (5.99)	6 (5.9)	8 (5.9)	1
Rash (%)	16 (47.1)	58 (56.9)	74 (54.4)	0.320
Alopecia (%)	5 (14.7)	13 (12.7)	18 (13.2)	0.774
Úlceras (%)	11 (32.4)	37 (36.3)	48 (35.3)	0.679
Artritis (%)	28 (82.4)	80 (78.4)	108 (79.4)	0.624
Miositis (%)	0 (0)	3 (2.9)	3 (2.2)	0.573
Artropatía Jaccoud (%)	1 (2.9)	2 (2)	3 (2.2)	1
Pleuritis (%)	3 (8.8)	22 (21.6)	25 (18.4)	0.097
IC (%)	0 (0)	2 (2)	2 (1.5)	1
Pericarditis (%)	0 (0)	6 (5.9)	6 (4.4)	0.336
Miocarditis (%)	0 (0)	3 (2.9)	3 (2.2)	0.573
Pulmonar intersticial (%)	1 (2.9)	3 (2.9)	4 (2.9)	1
Proteinuria (%)	5 (14.7)	45 (44.1)	50 (36.8)	0.002
Síndrome nefrótico (%)	1 (2.9)	25 (24.5)	26 (19.1)	0.006
Síndrome nefrítico (%)	0 (0)	4 (3.9)	4 (2.9)	0.572
Anemia hemolítica (%)	0 (0)	14 (13.7)	14(10.3)	0.021
Trombocitopenia (%)	6 (17.6)	29 (28.4)	35 (25.7)	0.231
Leucopenia (%)	9 (26.5)	53 (52)	62 (45.6)	0.01
Crisis convulsivas (%)	3 (8.8)	10 (9.8)	13 (9.6)	1
Psicosis (%)	0 (0)	2 (2)	2 (1.5)	1
Mielitis (%)	0 (0)	3 (2.9)	3 (2.2)	0.573
Neuropatía (%)	1 (2.9)	13 (12.7)	14 (10.3)	0.188
Vasculitis (%)	8 (23.5)	32 (31.4)	40 (29.4)	0.385
Fenómeno Raynaud (%)	7 (20.6)	22 (21.6)	29 (21.3)	0.904
Livedo reticularis (%)	6 (17.6)	32 (31.4)	38 (27.9)	0.122
Trombosis (%)	5 (14.7)	7 (6.9)	12 (8.8)	0.174
Otro (%)	5 (14.7)	19 (18.6)	24(17.6)	0.603

Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada.

Se buscaron en el expediente y sistema electrónico los estudios de laboratorio **Tabla 6** y serología **Tabla 7**, solicitados al diagnóstico de LEG en ambos grupos. En aquellos pacientes diagnosticados fuera del INCMNSZ, se tomaron en cuenta los primeros estudios de laboratorio y serología solicitados a su ingreso al hospital.

En general, los valores de los distintos estudios solicitados fueron similares en ambos grupos. Se observó que los pacientes en remisión prolongada tenían mayores cifras de hemoglobina 14.1 g/dl [13-15.1] vs 12.5 [11-14.1] y albúmina 3.8 g/dl [3.4-4.3] vs 3.5 [2.6-4.1] que los pacientes en el grupo control ($p= 0.001$, $p= 0.018$). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de AST entre los dos grupos , siendo estos mayores en el grupo que no alcanzó remisión prolongada 24 U/L [20.5-37] vs 22 U/L [15.7-28.2] ($p= 0.033$). Los pacientes en el grupo control tuvieron mayor linfopenia, con cifras de leucocitos totales de: 1427 [848-1749], comparado con los pacientes en remisión prolongada, con cifras de: 1742 [1145-2178] ($p= 0.065$).

Dentro de la serología inicial de los pacientes, ambos grupos tuvieron positividad de ANAs, anti-DNA, niveles bajos de C3, anti-Sm, anti-La, anti-Ro, anti-RNP, en proporciones similares, sin embargo estas pruebas no fueron solicitadas a todos los pacientes incluidos. Mayor porcentaje de pacientes que no alcanzaron remisión prolongada tuvieron niveles bajos de C4 comparado con los pacientes en remisión : 67.9% vs 28% ($p= 0.000$).

Tabla 6. Estudios de laboratorio al diagnóstico o ingreso al Instituto.

	Casos	Valores	Controles	Valores	Valor-p
	N		N		
Hb (g/dl)	34/34	14.1 [13-15.1]	101/102	12.5 [11-14.1]	0.001
VGM (fL)	29/34	88 [86-91]	98/102	87.5 [83.7-91.2]	0.353
HCM (pg)	29/34	30 [29-31]	95/102	30 [28-31]	0.302
Leucocitos	34/34	6200 [4875-7850]	101/102	5600 [4500-7650]	0.473
Neutrófilos (%)	28/34	62.5 [52.5-71.7]	96/102	66 [58.2-74]	0.150
Linfocitos (%)	30/34	27 [16.7-34]	99/102	23 [15-31]	0.159
LT	30/34	1742 [1145-2178]	98/102	1427 [848-1749]	0.065
Plaquetas (K/ul)	29/34	232 [179-304]	86/102	260 [207-309]	0.399
VSG	16/34	18.5 [9-39.2]	49/102	31 [17-43]	0.235
Glucosa (mg/dl)	25/34	83 [72-96]	89/102	85 [79-96]	0.489
BUN (mg/dl)	29/34	15 [11-17]	82/102	14 [9.1-19.4]	0.904
Cr (mg/dl)	32/34	0.82 [0.7-0.95]	92/102	0.8 [0.62-1]	0.680
Ác.úrico (mg/dl)	20/34	4.3 [3.6-5.3]	52/102	4.7 [3.8-7.1]	0.268
BD (mg/dl)	27/34	0.1 [0.5-0.1]	76/102	0.1 [0-0.2]	0.630
BI (mg/dl)	27/34	0.5 [0.4-0.8]	76/102	0.5 [0.3-0.7]	0.398
ALT (U/L)	30/34	20 [14-31.7]	77/102	20 [15-35]	0.854
AST (U/L)	30/34	22 [15.7-28.2]	77/102	24 [20.5-37]	0.033
FA (U/L)	28/34	81 [64.5-108]	74/102	71 [57.5-88.2]	0.118
Albúmina (g/dl)	25/34	3.8 [3.4-4.3]	79/102	3.5 [2.6-4.1]	0.018
Globulinas(g/dl)	25/34	3.2 [2.9-3.6]	71/102	3.6 [3.1-4]	0.101
Proteinuria(mg)	1/34	-	10/102	1850[940-2955]	NA
Albuminuria(mg)	1/34	-	4/102	1160 [60.7-5400]	NA
INR	16/34	1.1 [1-1.2]	50/102	1 [0.91-1]	0.001
TTP (segundos)	16/34	32.8 [27.7-45]	49/102	30 [27-35.9]	0.173
LDH (U/L)	18/34	165 [134.2-175.2]	43/102	170 [140-309]	0.184
CPK (U/L)	17/34	61 [34-107.5]	47/102	40 [24-72]	0.099

Hb: hemoglobina, **VGM:** volumen globular medio, **HCM:** hemoglobina corpuscular media, **LT:** linfocitos totales, **VSG:** velocidad de sedimentación globular, **BUN:** nitrógeno uréico, **Cr:** creatinina, **BD:** bilirrubina directa, **BI:** bilirrubina indirecta, **ALT:** alanino aminotransferasa, **AST:** aspartato aminotransferasa, **FA:** fosfatasa alcalina, **INR:** international normalized ratio, **TTP:** tiempo de tromboplastina parcial, **LDH:** lactato deshidrogenasa, **CPK:** creatinfosfoquinasa.

U de Mann Whitney

Tabla 7. Serología al diagnóstico o ingreso al Instituto.

	N	Casos	Controles	Total	Valor-p
ANAs (%)	117/136	25 (83.3)	71 (81.6)	96 (82.1)	0.832
Anti-DNA _{dc} (%)	124/136	21 (67.7)	60 (64.5)	81 (65.3)	0.744
C3 bajo (%)	114/136	6 (23.1)	32 (36.4)	38 (33.3)	0.207
C4 bajo (%)	106/136	7 (28)	55 (67.9)	62 (58.5)	0.000
Anti-Sm (%)	24/136	3 (33.3)	5 (33.3)	8 (33.3)	1
Anti-nucleosoma (%)	2/136	0	2	-	NA
Anti-La (%)	25/136	1 (11.1)	1 (6.3)	2 (8)	1
Anti- Ro (%)	22/136	1 (12.5)	5 (35.7)	6 (27.3)	0.351
Anti-RNP (%)	16/136	1 (20)	5 (45.5)	6 (37.5)	0.588
Anticardiolipina IgG (%)	70/136	3 (15)	12 (24)	15 (21.4)	0.528
Anticardiolipina IgM (%)	70/136	6 (30)	18 (36)	24 (34.3)	0.633
B2 glicoproteína IgG (%)	29/136	0 (0)	13(59.1)	13 (44.8)	NA
B2 glicoproteína IgM (%)	17/136	0 (0)	4 (36.4)	4 (23.5)	NA
Anticoagulante lúpico (%)	10/136	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (30)	1
FR (%)	58/136	2 (14.3)	13(29.5)	15 (25.9)	0.317

ANAs: anticuerpos antinucleares, **DNA_{dc}:** anticuerpos anti DNA de doble cadena.

Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada.

En la **Tabla 8** se observan los anticuerpos solicitados durante el seguimiento, mostrándose los datos para aquellos anticuerpos que fueron reportados como positivos. No hubo diferencia entre la presencia de anticuerpos entre grupos, aunque se debe de tomar en cuenta que no a todos los pacientes se les solicitaron los mismos anticuerpos.

Tabla 8. Serología durante la evolución.

	N	Casos	Controles	Total	Valor-p
ANAs	52/136	19 (100)	28 (84.8)	47 (90.4)	0.145
Anti-DNA _{dc}	125/136	30 (90.9)	90 (97.8)	120 (96)	0.114
Anti-Sm	12/136	1 (50)	1 (10)	2 (16.7)	0.318
Anti-nucleosomas	18/136	0 (0)	8 (53.3)	8 (44.4)	0.216
Anti-La	33/136	1 (16.7)	4 (14.8)	5 (15.2)	1
Anti- Ro	33/136	2 (33.3)	10 (37)	12 (36.4)	1
Anti-RNP	14/136	1 (50)	5 (41.7)	6 (42.9)	-
Anticardiolipina IgG	99/136	5(22.7)	18 (23.4)	23 (23.2)	0.949
Anticardiolipina IgM	99/136	8 (36.4)	31 (40.3)	39 (39.4)	0.742
B2glicoproteína IgG	89/136	3 (20)	14 (18.9)	17 (19.1)	1
B2glicoproteína IgM	89/136	4 (26.7)	18 (24.3)	22 (24.7)	1
Anticoagulante lúpico	65/136	3 (37.5)	13 (22.8)	16 (24.6)	0.395

*Se expresan los anticuerpos reportados como positivos. / *Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada.*

En los estudios de laboratorios obtenidos de la última consulta de cada paciente se observaron nuevamente, como fue al diagnóstico de LEG, mayores niveles de hemoglobina en los pacientes en remisión prolongada 14.3 g/dl [23.6-15.3], que en los controles 13.2 g/dl [11-14.3] (p=0.000) y menor leucopenia 1520 [1292-2010] vs 1162 [705.7-1668] (0.001). **(Tabla 9)**

Los niveles de AST, creatinina y BUN estuvieron discretamente más elevados en el grupo control que en los casos : AST 24 [18-31] vs 18 [16-22.5] (p= 0.004), creatinina 0.79 mg/dl [0.63-1.2] vs 0.7 mg/dl [0.64-0.82] (p=0.041), BUN 17.8 mg/dl [13.1-29.8] vs 15 mg/dl [13.1-17.2] (0.010). Los niveles de albúmina presentaron una tendencia a ser mayores en el grupo control 4.3 g/dl [3.9-4.5] vs 4.1 g/dl [3.8-4.3] (p=0.096), como fue al diagnóstico de LEG.

En la última consulta también se observó que los niveles de C4 fueron significativamente menores en el grupo control 17 mg/dl [10-26] vs 23.5 mg/dl [19.2-32.7] en los casos (p=0.049).

Tabla 9. Estudios de laboratorio en la última consulta.

	Casos N	Valores	Controles N	Valores	Valor-p
Hb (g/dl)	34/34	14.3 [23.6-15.3]	102/102	13.2 [11-14.3]	0.000
VGM (fL)	34/34	89 [86-92.2]	101/102	90 [87-94]	0.179
HCM (pg)	34/34	30[28.7-31]	101/102	30 [28.5-31]	0.467
Leucocitos	34/34	5550 [4750-7050]	102/102	5300 [4200-6850]	0.326
Neutrófilos (%)	34/34	59 [54-64.2]	100/102	65 [55.2-73.7]	0.008
Linfocitos (%)	34/34	29.5 [24.7-33.2]	100/102	23.5 [14-31]	0.001
LT	34/34	1520 [1292-2010]	100/102	1162 [705.7-1668]	0.001
Plaquetas (K/ul)	34/34	237 [198-281]	102/102	218 [164-284]	0.240
VSG	26/34	5 [2.75-8.5]	36/102	7 [3-15]	0.103
Glucosa (mg/dl)	29/34	90 [79-101]	93/102	85 [78-97]	0.239
BUN (mg/dl)	27/34	15 [13.1-17.2]	88/102	17.8[13.1-29.8]	0.010
Cr (mg/dl)	34/34	0.7 [0.64-0.82]	100/102	0.79[0.63-1.2]	0.041
Ác.úrico (mg/dl)	27/34	4.7 [3.7-6]	74/102	5.4 [4.4-6.5]	0.108
BD (mg/dl)	21/34	0.12 [0.09-0.15]	83/102	0.11[0.09-0.2]	0.906
BI (mg/dl)	21/34	0.4 [0.33-0.54]	83/102	0.38[0.3-0.59]	0.463
ALT (U/L)	25/34	17 [14-22.5]	87/102	18[12-29]	0.622
AST (U/L)	26/34	18 [16-22.5]	87/102	24 [18-31]	0.004
FA (U/L)	22/34	83 [69-103.2]	82/102	77 [62-106.2]	0.583
Albúmina (g/dl)	21/34	4.3 [3.9-4.5]	89/102	4.1 [3.8-4.3]	0.096
Globulinas(g/dl)	21/34	3.1 [2.7-3.4]	79/102	3.1 [2.7-3.4]	0.290
Proteinuria (mg)	3/34	-	41/102	500 [168-1193]	NA
Albuminuria(mg)	1/34	-	2/102	-	NA
INR	2/34	2.45 [2.4-2.45]	14/102	1.1 [1-1.8]	0.032
TTP (segundos)	0/34	-	14/102	38 [28-54.2]	NA
DHL (U/L)	0/34	-	4/102	196.5 [111-383]	NA
CPK (U/L)	1/34	-	4/102	77.5[47.2-209]	NA
Tgl (mg/dl)	18/34	119 [91.5-144.2]	49/102	129 [99.5-162.5]	0.384
Colesterol (mg/dl)	18/34	188 [172.7-214]	49/102	179 [151-205.5]	0.289
HDL (mg/dl)	17/34	48 [39-61.5]	49/102	56 [44-64.5]	0.301
LDL (mg/dl)	17/34	117 [98-126.5]	49/102	102 [76.5-122]	0.122
DNAdc	22/34	7.95 [6.6-12.25]	80/102	10[6.4-59]	0.125
C3 (mg/dl)	24/34	115 [105.25-130]	85/102	109 [83.5-130]	0.161
C4 (mg/dl)	12/34	23.5 [19.2-32.7]	84/102	17 [10-26]	0.049

Tgl: triglicéridos, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad.

U de Mann Whitney

En cuanto al tratamiento inmunosupresor prescrito al diagnóstico de la enfermedad, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los medicamentos más frecuentemente utilizados en los dos grupos fueron los esteroides y antimaláricos. Las dosis iniciales de prednisona en ambos grupos fueron similares (39.8 ± 29.12 vs 42.1 ± 25.42 mg , $p=0.687$) (Tabla 10)

Tabla 10. Tratamiento inmunosupresor al diagnóstico de LEG.

Tratamiento	Casos N=34	Controles N=102	Total N=136	Valor-p
Antimaláricos (%)	19 (55.9)	50 (44)	69 (50.7)	0.488
Prednisona (%)	29 (85.3)	88 (86.3)	117 (86)	1
Dosis (mg)	39.8 ± 29.12	42.1 ± 25.42	-	0.687*
Metilprednisolona (%)	1 (2.9)	6 (5.9)	7 (5.1)	0.680
Azatioprina (%)	4 (11.8)	22 (21.6)	26 (19.1)	0.208
Mofetil micofenolato (%)	0 (0)	1 (1)	1 (0.7)	1
Ciclofosfamida (%)	5 (14.7)	13 (12.7)	18 (13.2)	0.774
Metotrexate (%)	3 (8.8)	4 (3.9)	7 (5.1)	0.366
Ciclosporina (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Rituximab (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Otros (%) *	2 (5.9)	5 (4.9)	7 (5.1)	1

mg: miligramos. **Otros:** mostaza nitrogenada, 6 mercapto purina, danazol, clorambucil.

*Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada. * T de student*

Tabla 11. Tratamiento inmunosupresor durante la evolución.

Tratamiento	Casos N=34	Controles N=102	Total N=136	Valor-P
Antimaláricos (%)	25 (73.5)	88 (87.1)	113 (83.7)	0.063
Prednisona (%)	25 (73.5)	99 (97.1)	124 (91.2)	0.000
Metilprednisolona (%)	2 (6.1)	16 (15.7)	18 (13.3)	0.239
Azatioprina (%)	9 (26.5)	77 (75.5)	86 (63.2)	0.000
Mofetil micofenolato (%)	0 (0)	30 (29.4)	30 (22.1)	0.000
Ciclofosfamida (%)	3 (8.8)	40 (39.2)	43 (31.6)	0.001
Metotrexate (%)	0 (0)	19 (18.6)	19 (14)	0.004
Ciclosporina (%)	0 (0)	1 (1)	1 (0.7)	1
Rituximab (%)	0 (0)	2 (2)	2 (1.5)	1
Otros (%)	1 (2.9)	18 (17.6)	19 (14)	0.043

Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada.

A lo largo del seguimiento de ambos grupos, se puede observar como el grupo control recibió, como es esperado, mayor número de inmunosupresores. 99 de los 102 controles (97.1%) recibió prednisona durante su evolución, vs 25 (73.5%) de los pacientes del grupo de los casos (p=0.000). Así mismo mayor número de pacientes del grupo control recibieron antimaláricos : 88 (87.1%) vs 25 (73.5%) pacientes (p=0.063), azatioprina: 77

(75.7%) vs 9 (26.5) pacientes ($p=0.000$), mofetil micofenolato: 30 (29.4%) vs 0 (0%) pacientes ($p= 0.000$), ciclofosfamida: 40 (39.2%) vs 3 (8.8%) pacientes ($p= 0.001$), metotrexate : 19 (18.6%) vs 0 (0%) pacientes ($p=0.004$). **(Tabla 11)**

En la **Tabla 12** se encuentra el tratamiento inmunosupresor de los controles en la última consulta, donde la prednisona continúa siendo el medicamento más utilizado (62 pacientes, lo que representa al 60.8% de los controles) , seguido de los antimaláricos (53 pacientes , 52%). La mayoría de los pacientes (68.9%) tenían dosis de prednisona menores o iguales a 10 mg al día.

Tabla 12. Tratamiento inmunosupresor última consulta

Tratamiento	Controles N=102
Antimaláricos (%)	53 (52)
Prednisona (%)	62 (60.8)
2.5-5 mg	34 (55.8)
5.1-10 mg	8 (13.1)
10.1-15 mg	3 (4.9)
15.1-20 mg	3 (4.9)
21.5-25 mg	2 (3.3)
25.1-30 mg	4 (6.6)
30.1-35 mg	2 (3.3)
35.1-40 mg	0 (0)
40.1-45 mg	0 (0)
45.1-50 mg	1 (1.6)
> 50 mg	4 (3.2)
Metilprednisolona (%)	0 (0)
Azatioprina (%)	41 (40.2)
Mofetil micofenolato (%)	23 (22.5)
Ciclofosfamida (%)	0 (0)
Metotrexate (%)	5 (4.9)
Ciclosporina (%)	0 (0)
Rituximab (%)	0 (0)

Los pacientes que no alcanzaron remisión prolongada se encontraban tomando más medicamentos en la última consulta, particularmente mayor número de antihipertensivos 66 (64.7%) vs 9 (26.5%) pacientes ($p=0.000$), hipolipemiantes 27 (26.5%) vs 3 (8.8%)

pacientes ($p=0.032$), vitaminas 44 (43.2%) vs 5 (14.7%) pacientes ($p=0.003$), e inhibidores de bomba de protones 35 (34.3%) vs 1 (2.9%) pacientes ($p=0.000$) (**Tabla 13**)

Tabla.13 Otros tratamientos en la última consulta.

Tratamiento	Casos N=34	Controles N=102	Total N=136	Valor-p
Anticoagulantes (%)	5 (14.7)	11 (10.8)	16 (11.8)	0.546
Aspirina (%)	6 (17.6)	29 (28.4)	35 (15.7)	0.213
Antihipertensivos (%)	9 (26.5)	66 (64.7)	75 (55.1)	0.000
Hipoglucemiantes (%)	3 (8.8)	11 (10.8)	14 (10.3)	1
Hipolipemiantes (%)	3 (8.8)	27 (26.5)	30 (22.1)	0.032
Vitaminas (%)	5 (14.7)	44 (43.1)	49 (36)	0.003
Diuréticos (%)	3 (8.8)	13 (12.7)	16 (11.8)	0.760
IBP (%)	1 (2.9)	35 (34.3)	36 (26.5)	0.000
Antidepresivos (%)	2 (5.9)	11 (10.8)	13 (9.6)	0.517
Levotiroxina (%)	3 (8.8)	14 (13.7)	17 (12.5)	0.561
Otros (%)	3 (8.8)	25 (24.5)	28 (20.6)	0.050

IBP: Inhibidor de bomba de protones.

Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada.

De forma retrospectiva se calculó el SLEDAI – 2Km para cada paciente en la primera consulta, siendo los valores similares en ambos grupos: 4 [0-7.75] puntos en los casos y 5 [4-8] puntos en los controles ($p=0.213$). En la última consulta el grupo de pacientes en remisión prolongada, tuvo un SLEDAI-2Km menor que los controles 0 [0-0] puntos vs 1 [0-4] puntos ($p=0.000$). Así mismo el puntaje de SLICC , el cual habla del daño acumulado secundario a la actividad de la enfermedad y efectos secundarios de su tratamiento, fue discretamente menor en el grupo de pacientes en remisión prolongada 1 [0-2.25] vs 1 [0-3] ($p=0.048$). (**Tabla 14**)

Tabla 14. SLEDAI y SLICC.

Puntaje	Casos N=34	Controles N=102	Valor-p
SLEDAI primera consulta	4 [0-7.75]	5 [4-8]	0.213
SLEDAI última consulta	0 [0-0]	1 [0-4]	0.000
SLICC	1 [0-2.25]	1 [0-3]	0.048

U de Mann Whitney

Para fines de este estudio se utilizó el término de inactivación sostenida para definir aquel estado con duración de 6 o más meses en el que los pacientes se mantenían con

tratamiento con 5 mg o menos de prednisona al día, con dosis estables de otros inmunosupresores y con un puntaje de SLEDAI-2Km igual a cero. Dentro de los casos el 100% alcanzó este primer periodo de inactivación sostenida en un tiempo de 24.5 [16.5 - 44.5] meses, mientras que en los controles el 88.2% de los pacientes alcanzaron inactivación sostenida en un tiempo de 28.5 [16.2-69] meses ($p=0.078$). (**Tabla 15**)

Tabla 15. Primera inactivación sostenida.

	Casos N=34	Controles N=102	Total N=136	Valor-p
Inactivación (%)	34 (100)	90 (88.2)	124 (91.2)	0.037
Tiempo en alcanzar primera inactivación (meses)	24.5 [16.5-44.5]	28.5 [16.2-69]	-	0.078

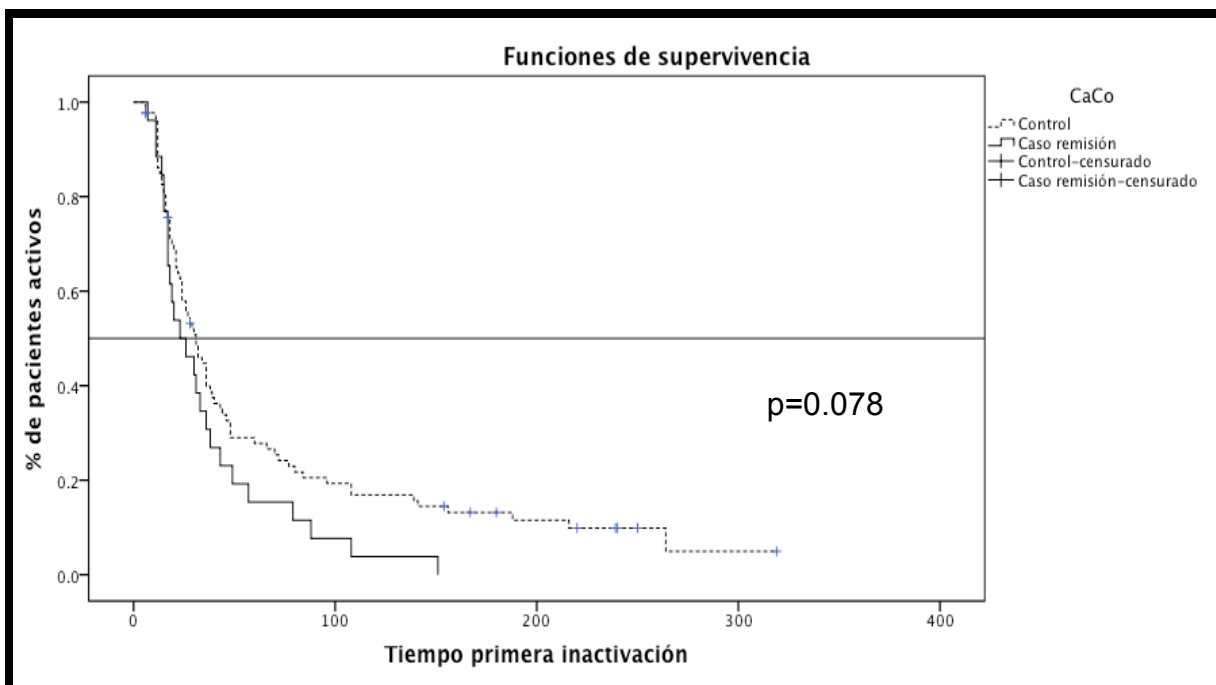
Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada, ^Log Rank (Mantel-Cox)

En la **Gráfica 1** se encuentra el análisis de supervivencia para el tiempo de primera inactivación sostenida tanto en los casos (representados por la línea continua) como para los controles (línea punteada).

De los pacientes en quienes se documentó un primer periodo de inactivación (88 controles, 26 casos) 12 controles (13.6%) y 4 (15.3%) de los casos habían alcanzando la primera inactivación al año de diagnóstico de LEG. El número de pacientes analizado en este rubro es menor al total, debido a que se tuvieron que excluir aquellos pacientes diagnosticados fuera del Instituto , de quienes no contábamos con la información precisa para determinar la fecha de primera inactivación.

Los tiempos de inactivación en los controles fueron de 6 a 319 meses, mientras que en los casos este fue de 7 a 151 meses. El 50% de los pacientes que alcanzaron un periodo de inactivación lo hicieron en un lapso de 31 meses en el grupo de los controles y 23 meses en el grupo de los casos.

Gráfica 1. Análisis de supervivencia : tiempo de primera inactivación.



Tiempo de primera inactivación (meses).

Log Rank (Mantel-Cox).

El tiempo promedio en que los pacientes en remisión prolongada se encontraban sin tratamiento fue de 177.15 ± 65.69 meses , 58.8% de ellos se encontraban en remisión clínica y 41.2% en remisión completa (clínica y serológica) (**Tabla 16**)

Tabla 16. Casos en remisión prolongada.

	Casos N=34
Tiempo sin tratamiento (meses) *	177.15 ± 65.69
Tipo de remisión	
Clínica	20 (58.8)
Clínica y serológica	14 (41.2)

* Tiempo mínimo: 98 meses, máximo: 364 meses.

De la información obtenida de los expedientes, se registraron el número y motivo de hospitalizaciones de cada paciente durante su seguimiento en el INCMNSZ, a partir del diagnóstico de LEG. Se tomaron en cuenta tanto hospitalizaciones secundarias a actividad de la enfermedad, como aquellas secundarias a infecciones, cirugías, enfermedades

cardiovasculares (ej. Infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral, insuficiencia cardiaca aguda) y otros (donde se incluyeron todas las otras causas no atribuidas a los motivos antes mencionados). De todos los pacientes incluidos, 101 (74.2%) requirieron ser hospitalizados en una o más ocasiones durante la evolución y seguimiento del LEG. Los pacientes en el grupo control tuvieron un mayor número de hospitalizaciones comparado con los casos ($p=0.000$). Dentro de los controles, 85 (83.3%) pacientes fueron hospitalizados durante su evolución, mientras que en los casos solo 16 (47.1%) pacientes requirieron hospitalización. Los motivos de hospitalización más frecuentes en ambos grupos fueron actividad de la enfermedad y procesos infecciosos. De todos los pacientes hospitalizados del grupo de los casos ($n=16$), 4 (25%) fueron hospitalizados por complicaciones infecciosas, mientras que en el grupo control 43 (50.5%) pacientes fueron hospitalizados por este motivo, 19 de ellos (50.6%) con 2 o más hospitalizaciones por esta causa. Dentro del grupo de los pacientes hospitalizados por actividad de la enfermedad, la mayoría (50.1% en los casos y 54.1% en los controles) estuvieron hospitalizados por esta razón 2 o menos veces. Muchas de estas hospitalizaciones fueron durante las cuales se realizó el diagnóstico de LEG. **(Tabla 17)**

Tabla 17. Hospitalizaciones durante el seguimiento.

	Casos	Controles	Total	Valor-p
Hospitalizaciones (%)	16 /34(47.1)	85 /102(83.3)	101/136(74.2)	0.000
Motivos				
Infecciones (%)	4 /16 (25)	43/85 (50.5)	47/101 (46.5)	
1 episodio	2/16 (12.5)	24/85(28.2)	26/101 (25.7)	
2 episodios	1/16 (6.3)	8 /85 (9.4)	97/101(8.9)	
3 episodios	1/16 (6.3)	6/85 (7.1)	7/101 (6.9)	
4 episodios	0 (0)	4(/85 (4.7)	4/101(4)	
5 episodios	0 (0)	1/85 (1.2)	1/101 (1)	
Actividad LEG (%)	8/16 (50.1)	55/85 (64.6)	63/101 (62.3)	
1 episodio	7/16 (43.8)	3/85 (36.5)	38/101 (37.6)	
2 episodios	1 /16(6.3)	15 /85(17.6)	16/101 (15.8)	
3 episodios	0 (0)	3/85(3.5)	3/101 (3)	
4 episodios	0 (0)	3 /85(3.5)	3 /101(3)	
5 episodios	0 (0)	3/85 (3.5)	3 /101(3)	

Prueba exacta de Fisher, χ^2 .

En total se documentaron 14 defunciones, todas en el grupo control, lo que representa el 10.3% de todos los pacientes ($p=0.021$). No se documentaron defunciones en el grupo de los casos. La primera causa de muerte fueron las causas infecciosas 8/14 (57.1%), seguidas de actividad de LEG en 2 casos (14.2%) y enfermedades pulmonares en 2 casos (14.2%).

(Tabla 18)

Tabla 18. Defunciones y causas.

	Casos N=34	Controles N=102	Total N= 136	Valor-p
Defunciones (%)	0 /34(0)	14/102 (13.7)	14 (10.3)	0.021
Actividad	-	2 /14 (14.2)	2 (1.4)	-
Infección	-	8/14 (57.1)	8 (58)	-
Cardiaca	-	1/14 (7.1)	1(0.7)	-
Pulmonar	-	2/14 (14.2)	2 (1.4)	-
Neurológica	-	1/14 (7.1)	1 (0.7)	-

Prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada.

VIII. Discusión

La remisión prolongada y completa en LEG, definida como ausencia sostenida de datos clínicos y de laboratorio sugestivos de actividad, en ausencia de tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, es poco frecuente, con una frecuencia reportada en algunos estudios del 1.7% al 2.5%.^{12, 18}

En este estudio se incluyeron un total de 136 pacientes, la mayoría de los cuales fueron mujeres (94.8%) , lo que coincide con el resto de los estudios, debido a la mayor prevalencia de esta enfermedad en el sexo femenino. A diferencia de algunas publicaciones sobre remisión en el LEG , como los estudios de Medina-Quiñones *et al*, Wilhelm *et al*, Steinman *et al*, entre otros,^{3,4,8} en los que se incluyeron pacientes de diferentes etnias, en este estudio todos los pacientes eran de nacionalidad mexicana, lo que permite que los resultados sean más extrapolables a nuestra población. Dentro de las características generales de la población no se encontraron diferencias significativas en el peso, talla, IMC, edad de menopausia y escolaridad de los casos y controles.

La edad de los casos al ingreso al Instituto fue mayor que la de los controles , con una mayor duración de la enfermedad al momento del estudio (24.11 ± 7.57 años vs 20.6 ± 9.6 años). En cuanto a la edad al diagnóstico de LEG no existió diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, sin embargo la edad de los casos fue discretamente mayor. Lo anterior coincide con lo reportado en algunos estudios en los que los pacientes diagnosticados a mayor edad, y con mayor duración de la enfermedad tuvieron mayor probabilidad de alcanzar remisión.^{3, 9, 12.} Sin embargo, en otros estudios como el publicado por Zen *et al*, no se encontraron diferencias entre los pacientes que alcanzaron la remisión y los que no, en cuanto a edad del diagnóstico de LEG y tiempo de evolución.¹ En nuestro estudio el tiempo de seguimiento en ambos grupos fue similar : 21.82 ± 7.28 años en los casos y 18.97 ± 9.28 años en los controles .

Se compararon las comorbilidades de los pacientes de cada grupo, sin existir diferencia significativa entre ellos. La comorbilidad más frecuente en ambos grupos fue la hipertensión arterial sistémica, lo cual podría llegar a contribuir y potenciar al alto riesgo cardiovascular que tienen los pacientes con LEG, y con ello incrementar su morbimortalidad. En muchos de los trabajos publicados no se han tomado en cuenta de manera explícita otras comorbilidades crónico degenerativas que pudieran estar influyendo en los desenlaces de los pacientes, morbimortalidad y daño acumulado.^{1, 8, 12} Así mismo no se menciona si los pacientes incluidos padecían alguna otra enfermedad autoinmune que pudiera influir en que exista una mayor o menor respuesta al tratamiento inmunosupresor. A diferencia de nuestro estudio, Medina-Quiñones *et al*, incluyeron pacientes con otras enfermedades autoinmunes concomitante, sin encontrar asociación de estas con la probabilidad de alcanzar remisión.³

Llama la atención que la segunda comorbilidad más frecuente en los controles fue SAF, sin embargo al diagnóstico los pacientes del grupo de los casos presentaron más eventos de trombosis. Lo anterior podría explicarse debido a que se tomaron en cuenta todos los casos de trombosis reportados, independientemente de su causa. Durante la evolución los episodios de trombosis fueron similares en ambos grupos.

De acuerdo a lo reportado en otras series, las manifestaciones más frecuentes en ambos grupos al diagnóstico y durante el seguimiento fueron las alteraciones músculo-esqueléticas (principalmente artritis) y cutáneas.^{1,3,19} De manera inicial el grupo en remisión prolongada presentó mayor número de pacientes con alopecia y trombocitopenia, sin embargo esta diferencia no fue significativa durante la evolución. Esto nos podría hablar de que los pacientes que alcanzan remisión prolongada, frecuentemente presentan manifestaciones no graves de la enfermedad. Durante el seguimiento, como ha sido descrito en algunos reportes^{1, 3, 4} el grupo control presentó mayor actividad en serosas (pleuritis), actividad hematológica (leucopenia y anemia hemolítica) así como actividad renal. La presencia de estas manifestaciones se ha

asociado a una menor probabilidad de alcanzar remisión prolongada. Algunos estudios han reportado mayor prevalencia de manifestaciones neurológicas en los pacientes no alcanzan remisión prolongada,¹⁰ sin embargo en nuestro estudio las manifestaciones neurológicas fueron similares en los dos grupos y estuvieron presentes en un pequeño número de pacientes.

Dentro de los exámenes de laboratorio analizados se observó que los niveles de albúmina y hemoglobina fueron mayores en el grupo de remisión prolongada, sin embargo la diferencia entre grupos es pequeña y puede tener un componente multifactorial. Como se observó en las manifestaciones iniciales, los pacientes que no alcanzaron remisión prolongada tuvieron más leuco-linfopenia y niveles de C4 persistentemente menores que los casos, independientemente del grado de actividad que tuvieran al momento de la toma de estudios, factor que ha sido descrito como factor de riesgo para no alcanzar remisión.⁴

A diferencia de lo que se podría suponer, el tratamiento inmunosupresor inicial al diagnóstico y durante el primer año de la enfermedad en ambos grupos fue similar. Los dos grupos recibieron dosis similares de prednisona (39.8 ± 29.12 mg en los casos vs 42.1 ± 25.4 mg en los controles). Esto traduce que probablemente el grado de actividad al diagnóstico de la enfermedad fue similar en ambos grupos. Durante la evolución los controles recibieron más tratamiento inmunosupresor , lo que contribuye, a pesar de no haber sido analizado en este estudio de manera específica, a mayores efectos adversos y mayor acumulación de daño. En este estudio no se registró ni analizó la dosis acumulada de prednisona. Así mismo se observó que en la última consulta, mayor número de paciente en este grupo se encontraba recibiendo tratamiento antihipertensivo, hipolipemiante, vitaminas e inhibidores de bomba de protones.

Zen *et al* en su análisis encontraron que los pacientes que se encontraban sin datos clínicos de actividad clínica pero con tratamiento inmunosupresor activo, tuvieron una

mayor acumulación de daño, comparados con aquellos que se encontraban de tratamiento.¹ Lo anterior fue atribuido a efectos adversos de los medicamentos así como la posibilidad de que el tratamiento inmunosupresor se encontrara ocultando datos sutiles de actividad. Por este motivo los casos en nuestro estudio requerían necesariamente estar sin ningún tipo de tratamiento inmunosupresor.

El SLEDAI en la primera consulta fue similar en los dos grupos: 4 puntos (0-7.7) en los casos vs 5 puntos (4-8) en los controles ($p=0.213$). Estos valores son considerablemente menores de los puntajes reportados en otros estudios,^{8, 12} lo cual podría estar influido porque algunos de los pacientes incluidos fueron diagnosticados antes de ingresar al Instituto, por lo que ya se encontraban bajo tratamiento en la primera consulta. En los diversos estudios realizados, no se ha encontrado una relación entre el SLEDAI inicial y la probabilidad de alcanzar la remisión. Formiga *et al* encontraron que mayores puntajes de SLEDAI se relacionan a una remisión tardía.¹⁹ El SLEDAI en la última consulta fue mayor en los controles 1 (0-4) vs 0 en los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000$), así mismo el puntaje de SLICC fue mayor en el grupo control 1 (0-3) vs 1 (0-2.2) con una diferencia significativa ($p=0.048$), lo que nos habla de una mayor acumulación de daño en estos pacientes, tanto secundario a actividad de la enfermedad como de los efectos adversos de los tratamientos recibidos, lo cual se traduce en una mayor morbimortalidad en los pacientes que no alcanzan remisión prolongada. Los puntajes de SLICC en nuestro estudio fueron similares en los reportados en los estudios de Steinman *et al* y Urowitz *et al*.

Dentro lo descrito en la literatura no se ha observado una relación clara entre el tiempo en alcanzar la primera remisión o inactivación y la presencia o no de remisión prolongada.^{4,6} En el presente estudio el 91.2% de todos los pacientes alcanzaron inactivación sostenida. El tiempo en el que alcanzaron este estado por primera vez fue de 24.5 [16.5-44.5] meses en los casos vs 28.5 [16.2-69] meses en los controles, con una diferencia estadísticamente significativa, lo cual se puede observar en la gráfica de

supervivencia. Sin embargo con los datos disponibles en este estudio, no es posible determinar si esto tiene algún tipo de influencia para alcanzar una remisión prolongada.

Dentro de los pacientes en remisión prolongada, 58.8% tuvieron remisión clínica, mientras que un 41.2% presentaron remisión completa (clínica y serológica), lo que coincide con la poca frecuencia de estos casos reportada en la literatura. Todos nuestros pacientes en remisión se encontraban sin tratamiento inmunosupresor, con un tiempo promedio de 177.15 ± 65.69 meses sin inmunosupresores.

Durante el seguimiento 74.2% del total de los pacientes incluidos en este estudio, fueron hospitalizados, siendo mayor el número de pacientes que requirieron hospitalización en el grupo control (83.3%) vs en el grupo de los casos (47.1%) ($p=0.000$). Los principales motivos de hospitalización en ambos grupos fueron causas infecciosas y actividad de la enfermedad. Esto refleja la mayor morbilidad que conlleva el que un paciente no alcance remisión sostenida y prolongada y tenga que estar de manera continua bajo tratamiento inmunosupresor.

En nuestro estudio encontramos 14 defunciones, todas dentro del grupo de los pacientes que no alcanzaron remisión prolongada ($p=0.000$). La primera causa de muerte fueron las infecciones con un 57.1% de los casos. Lo cual coincide con lo reportado en otros artículos. El mayor número de muertes se ha atribuido a la susceptibilidad en este grupo de pacientes, secundaria a el tratamiento inmunosupresor y complicaciones secundarias a la actividad de LEG.³

IX. Conclusiones

Los pacientes con LEG que no alcanzan remisión prolongada tienen características clínicas y bioquímicas que los diferencian de los pacientes que si alcanzan esta remisión. La mayoría de estas diferencias se evidencian a lo largo del seguimiento y curso de la enfermedad. Al momento del diagnóstico ambos grupos presentan características similares sin que se haya evidenciado que éstas jueguen un papel importante en poder lograr la remisión.

La actividad en serosas, hematológica y renal es más frecuente en los pacientes que no alcanzan remisión, por lo que estas manifestaciones podrían ser identificadas como factores de riesgo para tener una menor probabilidad de alcanzar un estado de remisión sostenida. De acuerdo a este estudio los exámenes de laboratorio que podrían predecir ausencia de remisión son los niveles persistentemente bajos de hemoglobina, linfocitos, albúmina y C4.

Durante la evolución, los pacientes que no alcanzan la remisión requieren mayor tratamiento inmunosupresor, lo que les confiere una mayor acumulación de daño (cuantificado a través del SLICC) y mayor moribimortalidad, inferida a partir del mayor número de comorbilidades, hospitalizaciones y defunciones, en este grupo de pacientes.

El identificar características que predigan o sean factor de riesgo para no alcanzar la remisión, puede ayudar a identificar de manera temprana a pacientes que requieran tener un seguimiento y vigilancia más estrecho de estos .

X. Referencias

1. Zen, M., et al. (2015). Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*, 74, 2117-2122.
2. Gladmann, D.D., et al. (1996) The development and initial validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 39(3), 363-369.
3. Medina-Quiñones, C.V., et al. (2016). Analysis of Complete Remission in Systemic Lupus Erythematosus Patients Over a 32-Year Period. *Arthritis Care Res*, 68(7), 981-987.
4. Wilhelm, T.R., et al. (2016). Remission in systemic lupus erythematosus durable remission is rare. *Ann Rheum Dis*, 0, 1-7.
5. van Vollenhoven, R., et al. (2014). Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*, 00, 1-10.
6. van Vollenhoven, R.F et al. (2015). Remission in SLE: closing on the target. *Ann Rheum Dis*, 74(12), 2103-2106.
7. Gómez-Puerta, J.A., et al. (2014). Prolonged Remission in SLE Revisited: An Old Wine in a New Bottle. *J Rheumatol*, 41(9), 1728-1731.
8. Steinman, A.J., et al. (2014). Prolonged Clinical Remission in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*, 41(9), 1808-1815.
9. Drenkard, C., et al. (1996). Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 75, 88-99.
10. Steiman, A.J., et al. (2012). Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res*, 64(5), 511-518.
11. van Vollenhoven, R., et al. (2016). A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*, 0, 1-8.

12. Urowitz, M.B., et al. (2005). Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 32(8), 1467-1472.
13. Fernández, D. y Kirou, K.A. (2016). What causes Lupus Flares? *Curr Rheumatol Rep*, 18(14), 1-8.
14. Gladman, D.D., Ibañez, D., Urowitz, M.B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*, 29(2), 288-291.
15. Uribe, A.G., et al. (2004). The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 31(10), 1934-1940.
16. Petri, M., et al. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 64(8), 2677-2686.
17. Tan, E.M., et al. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25(11), 1271-1277.
18. Tozman, E.C., Urowitz, M.B., Gladman, D.D. (1982). Prolonged complete remission in previously severe SLE. *Ann Rheum Dis*, 41; 39-40.
19. Formiga, F., et al. (1999) High disease activity at baseline does not prevent a remission in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheum*, 38: 724-727.