



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
DR. EDUARDO LICEAGA**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
CONVENCIONAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: estudio  
piloto”**

**TESIS:  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**Dra. Lilian Guadalupe Cano Cruz**

**Asesor de tesis: Dr. Everardo Álvarez Hernández**

**Profesor Titular: Dr. Antonio Cruz Estrada  
Ciudad de México, octubre 2018**



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.

## Índice

1. Resumen estructurado .....	3
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Objetivo .....	3
1.3. Hipotesis .....	3
1.4. Tipo de estudio .....	3
1.5. Metodología.....	3
1.6. Analisis estadistico .....	3
2. Antecedentes .....	4
3. Planteamiento del problema.....	7
4. Justificación.....	7
5. Hipotesis.....	8
6. Objetivo .....	8
6.1. Objetivo general.....	8
6.2. Objetivos especificos .....	8
7. Metodología .....	8
7.1. Tipo y diseño de estudio.....	8
7.2. Población .....	9
7.3. Tamaño de muestra.....	9
7.4. Criterios de inclusion.....	10
7.5. Criterios de exclusión .....	10
8. Definicion de las variables .....	10
8.1. Tabla de operacionalizacion de las variables .....	11
9. Procedimiento .....	15
10. Analisis estadistico.....	16
11. Cronograma de actividades .....	17
12. Aspectos eticos y de bioseguridad .....	18
13. Relevancia y expectativas .....	18
14. Recursos disponibles .....	19
15. Recursos necesarios .....	19
16. Resultados .....	19
17. Discusion .....	44
18. Conclusiones .....	45
19. Referencias.....	46
20. Anexos.....	49

## “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: estudio piloto”

### 1. RESUMEN ESTRUCTURADO:

#### 1.1 Antecedentes:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, con amplias manifestaciones clínicas. Se han reportado múltiples factores asociados a pobre respuesta a tratamiento; estos suelen diferir dependiendo de la población en donde se realiza el estudio, en nuestro medio no hay datos sobre estos factores y su efecto sobre la evolución clínica de los pacientes.

**1.2 Objetivo:** Identificar si factores como la edad del paciente, género masculino, escolaridad baja, la falta de adherencia al tratamiento y nivel socioeconómico bajo están asociados a una pobre respuesta terapéutica al tratamiento convencional en pacientes con LES atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital General de México.

**1.3 Hipótesis:** Por el tipo de estudio no necesita hipótesis, ya que es un estudio retrospectivo y descriptivo, no se realizó ninguna maniobra y eso hace que no contemos con variables dependientes e independientes.

**1.4 Tipo de estudio:** Descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal.

**1.4 Metodología:** Se realizó una revisión de expedientes de la Clínica de LES y se tomó información, en hojas de recolección de datos, capturando datos sociodemográficos, y clinimétricos de la consulta basal, de los 6 y 12 meses de seguimiento.

#### 1.6 Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva, utilizando frecuencias, media, desviación estándar y/o mediana, así como rangos intercuantiles. Para el análisis bivariado se utilizó t de Student y ANOVA para variables con distribución normal; y chi cuadrada, U de Man Whitney o Wilcoxon para variables no paramétricas. Se calculó razón de momios (OR) para cada factor denominando como factor de riesgo a los que tengan OR o intervalo

de confianza al 95% mayor a 1 y factor protector con OR o intervalo de confianza al 95% menor de 1.

### **PALABRAS CLAVE:**

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, TRATAMIENTO, FACTORES, ACTIVIDAD, REMISIÓN.

### **2. ANTECEDENTES**

El lupus eritematoso sistémico (LES) se define como una enfermedad autoinmune, sistémica, con un amplio número de manifestaciones clínicas, que pueden amenazar la vida del paciente.(1) Las tasas de incidencia y prevalencia difieren de las zonas estudiadas, siendo más frecuentemente en mujeres (90%)(2) y en adultos jóvenes (20 a 30 años).(3) En México se ha estimado que la prevalencia de LES es alrededor de 0.07%.(4) El departamento de información estadística del Hospital General de México, reportó que de enero a septiembre del 2016, el segundo motivo más frecuente de consulta externa de reumatología era LES con (18.21%) del total de las consultas.

Sus complicaciones suelen ser frecuentes, sobre todo en sujetos que no alcanzan un adecuado control de la enfermedad. Los pacientes con nefritis lúpica progresan a enfermedad renal crónica en un 10.2% de los casos(5), tienen mayor riesgo de presentar depresión con una frecuencia de 24% y ansiedad en 37%. (6). El uso de glucocorticoides está relacionado a la presencia de infecciones con un riesgo relativo de 4.84 a 12.83 (7), y a necrosis avascular de fémur en un 38% de los casos.(8)

Para evaluar la respuesta a tratamiento se utilizan herramientas objetivas de medición de la actividad de la enfermedad. Las herramientas más frecuentemente usadas son the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), en México se utiliza el MEXSEDAI, la cual es una escala modificada del SLEDAI para evaluar actividad. Otras mediciones son el British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), que permite medir la actividad de la enfermedad en 9 órganos o sistemas por separado. El Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) es una medición de daño acumulado que produce el LES o los fármacos empleados en su tratamiento.

La actividad de la enfermedad se puede modificar con diferentes métodos farmacológicos y no farmacológicos, entre los no farmacológicos están suspender el tabaquismo,(9) evitar la exposición a luz ultravioleta, prevenir infecciones, llevar un adecuado control prenatal y evitar el uso de anticonceptivos orales (10).

Las medidas farmacológicas se basan en las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) (11) y las del Colegio Americano de Reumatología (ACR)(12) y las recientemente publicadas por el Colegio Mexicano de Reumatología (13). Las más usadas son las de la ACR, ya que las del Colegio Mexicano de Reumatología se publicaron hace una semana, entre las ventajas están que pueden ayudarnos a normal conducta terapéutica, las desventajas son que las previas están basadas en población anglosajona.

En medios generales el tratamiento convencional se compone por tres grandes clases de medicamentos, los antimalaricos como hidroxicloroquina, los glucocorticoides en diferentes dosis y la terapia inmunosupresora.

1. **Antimalaricos:**

Se recomienda que constituyan el tratamiento de base de todos los pacientes, el tratamiento con hidroxicloroquina está asociado a una disminución de la actividad de la enfermedad en un 50%, independientemente de la herramienta que se use para evaluarla, también se relacionó a menos reactivación de la enfermedad con un riesgo relativo (RR) de 0.73 intervalo de confianza (0.52 a 1.00). (14)

2. **Glucocorticoides:**

Se recomienda variar la dosis de acuerdo a las manifestaciones clínicas, utilizando como base prednisona, para manifestaciones musculoesqueléticas se recomiendan dosis bajas =7.5 mg, para las manifestaciones generales y serositis se recomiendan dosis medianas de 7.5 a 30 mg, para las manifestaciones cutáneas, psicológicas, gastrointestinales, hematológicas y renales se recomiendan dosis altas de 30 a 100mg, y para las manifestaciones neuropsiquiátricas o renales dosis muy altas, arriba de 100 mg, e incluso terapia en bolos (15).

### 3. Tratamientos inmunosupresores:

En un metaanálisis se reportó que la terapia acompañada con agentes inmunosupresores, en comparación a monoterapia con glucocorticoides, es mejor para alcanzar remisión. No está claro cuál es el agente óptimo. Para nefritis lúpica hay respuestas similares para ciclofosfamida (75%), ciclosporina (84%) y micofenolato de mofetilo (82%). Para manifestaciones extrarrenales se sugiere el uso de otros inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina A, leflunomida o micofenolato (5). En caso de que los tratamientos anteriores no disminuyan la actividad de la enfermedad, se pueden usar tratamientos biológicos, entre ellos el Rituximab o Bellimumab. (5)

Se conoce el impacto que tienen los fármacos sobre la actividad de la enfermedad, sin embargo, existen otros factores que también influyen en la respuesta a tratamiento, entre ellos están la exposición a luz ultravioleta, embarazo, y grupo étnico. Buscar odds ratio En las cohortes LUMINA y GLADEL se demostró que la enfermedad tiene características propias en los distintos grupos étnicos, describiendo que los mestizos tienen formas graves, con mayor mortalidad y mayor daño acumulado.(13) (16)

Se han descrito en la población caucásica otros factores que han modificado el pronóstico de la enfermedad, entre ellos están: el nivel socioeconómico, la escolaridad, la presentación de la enfermedad a una edad temprana, el género masculino y una mala adherencia al tratamiento. (17) también se reportó que el vivir en una residencia rural está asociado a pobre respuesta a tratamiento con riesgo relativo de 1.6 con intervalo de confianza al 95% 1.06–2.57 (16). La escolaridad, tiene un efecto inversamente proporcional a la actividad de la enfermedad (17).

La presentación de la enfermedad en una edad temprana, y su presentación en el género masculino, se relacionan a una enfermedad refractaria. (18) con más casos de es nefritis lúpica, serositis, pleuritis y trombocitopenia. (2)

Por último, una baja adherencia al tratamiento está asociada a falla terapéutica, hospitalizaciones, y peor pronóstico. (19)

Actualmente es claro el efecto que tienen los diferentes fármacos sobre la evolución clínica de los pacientes con LES, sin embargo, en nuestro medio no hay datos sobre de otros factores como los sociodemográficos no está descrita o se desconoce su impacto.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se ha estimado que la prevalencia de LES es alrededor de 0.07%(4).

Se han publicado pocos estudios en pacientes mexicanos en los que se evalúan variantes que pudieran estar relacionadas con la respuesta terapéutica, sin embargo, estos estudios tienen la debilidad de evaluar terapias específicas de inducción a la remisión por nefropatía lúpica o respuesta específica a fármacos biológicos, los estudios que existen están hechos en población anglosajona y en países que tienen sistema de salud diferentes al nuestro, por lo cual no necesariamente los factores reportados de pobre respuesta a tratamiento sean iguales a los que se presentan en nuestra población. Se desconoce qué factores se encuentran asociados a una pobre respuesta terapéutica en los pacientes con LES de nuestra población.

### 4.JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de comportamiento clínico muy heterogéneo, caracterizada por remisiones y exacerbaciones dado que el costo de algunos fármacos puede ser muy alto para pacientes no asegurados o para las mismas instituciones de salud, la adherencia al tratamiento se puede ver comprometida, así mismo en la clínica de LES del hospital general de México 1710 pacientes tienen menos de 44 años, y 660 pacientes tienen más de 45 años, por lo que es importante conocer el impacto que tiene el nivel socioeconómico, la escolaridad, la edad de los pacientes y la adherencia sobre la respuesta al tratamiento convencional para desarrollar estrategias y mejorar el pronóstico de los pacientes.

## 5. HIPOTESIS

Por el tipo de estudio no necesita hipótesis, ya que es un estudio retrospectivo y descriptivo no se realizó ninguna maniobra, y eso hace que no contemos con variables dependientes e independientes.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar si factores como la edad del paciente, género masculino, escolaridad baja, la falta de adherencia al tratamiento y nivel socioeconómico bajo, entre otros están asociados a una pobre respuesta terapéutica al tratamiento convencional en pacientes con LES atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital General de México.

### 6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la frecuencia con que se utilizan los diferentes medicamentos inmunosupresores en pacientes con LES del Hospital General de México.
- Describir la frecuencia de comorbilidades en los pacientes con LES del Hospital General de México.
- Identificar la adherencia en los pacientes con LES del Hospital General de México.
- Evaluar el grado de actividad mediante BILAG y MEX SLEDAI en los pacientes con LES del Hospital General de México y el daño acumulado a través del SLICC.

## 7. METODOLOGIA

### 7.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Según la finalidad: descriptivo

Según la interferencia del investigador: observacional

Según la secuencia temporal: longitudinal

Según el momento de ocurrencia de información en relación con el inicio del estudio: retrospectivo.

## 7.2 Población

Se obtuvieron los datos de interés de los expedientes clínicos de los pacientes atendidos entre enero 2015 a junio 2018 de la clínica de LES del servicio de Reumatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## 7.3 El tamaño de muestra

Se reportan 2,223 consultas al año registradas en la Clínica de LES. Se estimó el tamaño de muestra con la formula usada para un grupo, y para una proporción, como se realizó en el estudio “Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus”(13) en la cual se estudia la actividad de la enfermedad en respuesta a diferentes terapias, a través de un estudio retrospectivo multicéntrico de cohorte donde se evaluó la actividad de la enfermedad a través de la herramienta (SELENA-SLEDAI) . Se evaluaron 3658 pacientes y se encontró que 24.5% fueron refractarios a tratamiento y 75.5% de los pacientes presentaron LES inactivo. Se tomo como variable de desenlace la proporción de pacientes refractarios que fue de 0.245.

Se determino que se incluirán 71 expedientes. Se asignará un número a cada expediente y se realizará un muestreo aleatorio simple utilizando una tabla de números aleatorios.

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Formula=

Donde:

(p0) = corresponde a la proporción esperada (0.245 que es la proporción de pacientes que fueron refractarios a tratamiento.

(Zα) = valor de z relacionado con α = 0.05 (se extrae de tablas de referencia la cual es de 1.96)

(α)=error aceptado en la aseveración de que la diferencia entre las medias es real, generalmente de 5 % (0.05).

(q0) = (1 – p0)



(d)=precisión (igual a la 1/2 de la amplitud del IC), cuyo valor en general es conferido por el investigador y se corresponde con el grado de error que pudiera ser tolerado hacia cada lado de la media, asumiendo un error de 10% la delta es igual a 0.01.

$$N= (1.96) \times (0.245) \times (0.750) / (0.01) =71$$

#### 7.4 Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes con LES con base en los criterios SLICC 2012 (anexo 2) y/o criterios ACR 1998.
- Registros clinicos completos
- Un año de seguimiento por lo menos.
- Que tengan datos de comorbilidades, escolaridad, adherencia a tratamiento y nivel socioeconomico.

#### 7.5 Criterios de exclusión:

- Expedientes fuera del archivo central
- Expedientes incompletos
- Sesgos asociados a pobre respuesta a tratamiento como la presencia de otra enfermedad reumatologica (síndromes de sobreposición) .
- Presencia de comorbilidades no controladas.

#### 8. Definición de las variables:

- Edad: cuantitativa discreta
- Genero: cualitativa categorica (hombre/mujer)
- Comorbilidades: cualitativa categorica (si/no)
- Nivel socioeconomico: cualitativa categorica (A/B, C+, C, C-, D+, D, E)
- Escolaridad: cuantitativa discreta
- Antimalarico : cualitativa categorica (si/no)
- Inmunosupresor: cualitativa categorica (si/no)
- Glucocorticoides:
  - Dosis máxima al día (cantidad máxima en miligramos de prednisona recibidos por día) : cuantitativa discreta

- Dosis acumulada (cantidad en miligramos en prednisona o equivalente acumulada en un año) Cuantitativa discreta
- Adherencia y alianza terapéutica: cualitativa nominal
- BILAG 2004 : cualitativa categorica (A,B,C,D,E)
- MEX SLEDAI: cuantitativa discreta
- SLICC : cuantitativa discreta

### 8.1 Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa discreta	No aplica
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona.	Masculino/femenino	Cualitativa nominal	0: masculino 1: femenino
Comorbilidades	Presencia de alguna enfermedad asociada	Presente /ausente	Cualitativa nominal	0: si 1: no
Escolaridad	Período de tiempo que una persona asiste a la escuela	Número de años cursados	Cuantitativa discreta	No Aplica
Adherencia y alianza terapéutica	Se reviso en expediente si hubo o no adherencia terapéutica	Si/no	Cualitativa nominal	0=si 1=no
Tratamiento con antimalarico	Se reviso en expediente si el paciente contaba con tratamiento con algún antimalárico	Si/no	Cualitativa Nominal	0:si 1:no
Tratamiento con glucocorticoide	Se reviso en expediente la dosis de prednisona al día.	Dosis baja, dosis medias, dosis altas y dosis muy altas.	Cualitativa ordinal	No aplica
Tratamiento con inmunosupresor	Se reviso si el paciente tenía algún medicamento inmunosupresor y cual inmunosupresor tomaba.	Si/no	Cualitativa Nominal	0=si 1=no
Nivel Socioeconómico (Anexo II)	Se busco el nivel socioeconómico	(A/B, C+, C, C-, D+, D, E)	Cualitativa Ordinal	E= clase más baja D = clase baja

				D+= clase media baja C = clase media C+= clase media alta A/B = clase alta
Bilag 2004 (Anexo III)	categoriza la actividad de la enfermedad	(A, B, C, D, E)	Cualitativa ordinal	A = enfermedad muy activa B= moderadamente activa C = moderadamente estable D =no actividad de la enfermedad E = sin actividad actual ni previa.
Mex SLEDAI (Anexo IV)	Medición de la actividad de la enfermedad	Numérica continua	Cualitativa ordinal	No aplica, mayor puntaje mayor actividad
SLICC (Anexo V)	El índice de daño	Numérica continua	Cualitativa ordinal	No aplica. Mayor puntaje, mayor actividad.

### 1. Adherencia terapéutica

Medido por un cuestionario en donde se calcula la adherencia acorde al número de días que ingieren el medicamento. Considerándose con adherencia más del 80% de los días y no adherencia menos del 79%.

### 2. BILAG 2004

Índice de British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index

Es una herramienta que evalúa por diferentes órganos, la actividad de la enfermedad, nos indica la actividad de la enfermedad a través de 8 sistemas específicos en una escala de la A a la E. La versión original se publicó en 1988, y la versión actual se publicó en 2005. El índice de BILAG-2004 categoriza la actividad de la enfermedad en 5 niveles diferentes de la A hasta la E.

Grado A representa enfermedad muy activa muy probable de necesitar tratamiento inmunosupresor y/o esteroide, o una dosis alta de anticoagulación. Grado B representa

enfermedad moderadamente activa, que requiere una dosis menor de esteroides, esteroides tópicos, medicamentos anti maláricos, o aines, Grado C indica una enfermedad moderadamente estable. Grado D implica no actividad de la enfermedad, pero sugiere que el sistema específico tuvo una afección previa. Grado E indica sin actividad actual ni previa.

El BILAG toma como actividad a los eventos que ocurren en las 4 semanas previas. Tiene 97 reactivos.

Cuenta con una buena tasa de confiabilidad, con un índice de coeficiente de correlación intraclassa mayor de 0.6, un nivel alto de coincidencia entre médicos y una confiabilidad Inter evaluador con una sensibilidad de 81% y especificidad de 81.9% con un valor predictivo positivo de 56.8% y un valor predictivo negativo de 93.6% Las fortalezas del índice de BILAG son que nos da una visión de la enfermedad por sistemas individuales, en vez de combinar todos en una sola evaluación.

Para poder realizar un análisis estadístico se adaptó un puntaje numérico al BILAG, en el cual se denominó a la A= 12, B=8, C=1, y D/E=0, para poder realizar una sumatoria global del BILAG. (20)

### 3. MEXSLEDAI

Índice propuesto para medir actividad de la enfermedad en LES, el cual es modificado del SLEDAI, el número total de variables en el Mex-SLEDAI se redujo a 10 y se modificaron las definiciones para algunos descriptores, la puntuación máxima es de 32 Fue validado inicialmente en países de habla hispana, en general una puntuación mayor a 4 se considera como actividad. tiene una confianza Inter observador de  $r=0.86$  a  $0.89$  con un  $p < 0.0001$  vs  $0.74$ , está diseñado para países en donde por diferentes factores, como nivel socioeconómico y sistema de salud los recursos son limitados, y no se pueden obtener niveles séricos de complemento, o de anticuerpos anti DNA de doble cadena, se busca obtener un índice accesible de calcular, y económico.

### 4. Nivel Socioeconómico AMAI 2018

En México existe la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercado y Opinión Pública (AMAI). La importancia del AMAI reside precisamente en que ha conseguido homogeneizar las buenas prácticas en la investigación de mercado. La AMAI, entre otros estudios, publica uno que lo utilizamos para realizar un correcto análisis de un cuestionario. El estudio de los “Niveles Socioeconómicos” en México es una poderosa herramienta que permite realizar una correcta interpretación del ingreso familiar por nivel socioeconómico, la distribución porcentual del gasto, el tamaño y la distribución de la población, según el nivel socioeconómico tanto de toda la república como de las principales ciudades. Se trata de un conjunto de preguntas a partir de las cuales, con un sistema de puntuación sencillo, permite extrapolar el nivel socioeconómico de un entrevistado sin tener que recurrir a preguntas directas. Según la sumatoria de puntos recogidos a lo largo del cuestionario, el nivel socioeconómico del entrevistado será diferente, asignando 7 niveles socioeconómicos diferentes.

- A/B: El nivel socioeconómico A/B está conformado mayoritariamente (82%) de hogares en los que el jefe de familia tiene estudios profesionales. El 98% de esos hogares cuenta con Internet fijo en la vivienda. Es el nivel que más invierte en educación (13% de su gasto) y también el que menor proporción gasta en alimentos (25%)
- C+: El 89% de los hogares en este nivel cuentan con uno o más vehículos de transporte y un 91% tiene acceso a internet fijo en la vivienda. Un poco menos de la tercera parte (31%) de su gasto se destina a los alimentos y lo que se destina (5%) a calzado y vestido es muy homogéneo con otros niveles.
- C : Un 81% de los hogares en este nivel tienen un jefe de hogar con estudios mayores a primaria y 73% cuentan con conexión a Internet fijo en la vivienda. Del total de gastos de este nivel, un 35% son destinados a la alimentación y un 9% a educación.
- C- : Un 73% de los hogares en este nivel están encabezados por un jefe de hogar con estudios mayores a primaria. El 47% de estos hogares cuentan con

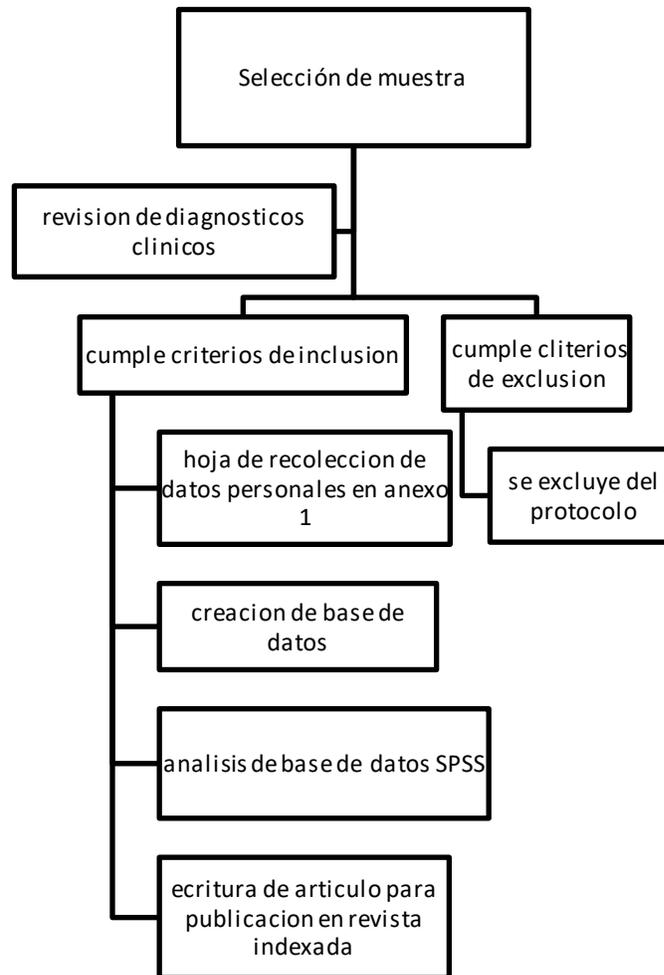
conexión a Internet fijo en la vivienda. El 38% del gasto de estos hogares se asigna para alimentos y un 5% es para vestido y calzado.

- D+ : En el 62% de los hogares en este nivel el jefe de hogar tiene estudios mayores a primaria. Solamente el 19% cuenta con conexión a internet fijo en la vivienda. Un 41% de su gasto se destina a la alimentación y un 7% a educación.
- D : En el 56% de hogares el jefe del hogar tiene estudios hasta primaria y únicamente un 4% tiene internet fijo en la vivienda. Un poco menos de la mitad de su gasto (46%) se destina a la alimentación.
- E : La gran mayoría de hogares en este nivel (95%) tienen un jefe de familia con estudios no mayores a educación primaria. La posesión de internet fijo en la vivienda es mínima (0.1%) Es el nivel en el que la mayor parte de su gasto se asigna a los alimentos (52%) y el grupo en que se observa menor proporción dedicada a la educación (5%)

## 9. Procedimiento:

Para realización de este proyecto, se realizó un muestreo simple revisando expedientes de la Clínica de LES, que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión. Posteriormente se vació la información, en hojas de recolección de datos diseñadas específicamente para este fin. Tomando los datos sociodemográficos, planimétricos y de tratamiento de la consulta basal, y de los 6 y 12 meses de seguimiento.

Se recabaron las siguientes escalas: SLICC, MEX SLEDAI, BILAG, nivel socioeconómico, y adherencia terapéutica.



## 10. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas se calculó media, desviación estándar y rangos intercuantilares, para determinar la distribución de las variables se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para el análisis bivariado se utilizó t de Student y ANOVA para variables con distribución normal; y chi cuadrada, U de Man Whitney o Wilcoxon para variables no paramétricas.

Se calculo razón de momios (OR) para cada factor denominando factor de riesgo a los que tengan OR o intervalo de confianza al 95% mayor a 1 y factor protector con OR o intervalo de confianza al 95% menor de 1.

La significancia estadística se consideró con una  $p < 0.05$ . Se utilizo el paquete estadístico SPSS v 24.

### 11. Cronograma de actividades

Fecha	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018
Busqueda y recopilación de antecedentes y referencias documentales						
Elaboración de marco teórico						
Elaboración de planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis, criterios de inclusión, exclusión						
Registro y revisión del protocolo por el comité de investigación de restudios retrospectivos						
Revisión de expedientes						
Organización y análisis de los resultados						
Elaboración de discusión y conclusiones						
Redacción del artículo científico						
Envío del artículo y realizar correcciones						

## 12. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La participación del paciente en el proyecto de investigación titulado **“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: estudio piloto”**

fue al momento de revisar expedientes y realizar cálculo de las diferentes escalas de medición de la actividad de LES.

La importancia de dicha participación radica en la obtención de información sobre la respuesta al tratamiento convencional en pacientes con LES lo cual proporcionara datos de impacto para realización propuestas para mejorar la respuesta a tratamiento. Se trata de un estudio con riesgo menor al mínimo ya que no se procedimientos invasivos, como toma de muestras, biopsias, procedimientos quirúrgicos, etc.

Para este estudio, no existe conflicto de interés por parte de los investigadores.

El desarrollo de este protocolo de investigación se realizará de acuerdo a las normativas establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en para la Salud, y en concordancia con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Se trata de un estudio con riesgo menor al mínimo ya que solo se revisarán expedientes clínicos, y no se realizará intervención alguna ni se practicarán procedimientos invasivos, como toma de muestras, biopsias, procedimientos quirúrgicos, etc La información obtenida que pudiera ser utilizada para identificar a los participantes (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado con la finalidad de garantizar su privacidad. Para proteger su identidad les asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en las bases de datos.

## 13. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Los resultados de este proyecto de investigación son de gran utilidad para el manejo terapéutico de pacientes con LES, siendo de gran importancia para identificar los principales problemas de los pacientes con LES y proporcionar medidas para

resolverlos y mejorar la respuesta a tratamiento y la calidad de vida del individuo a tratar.

Además, al obtener resultados, se espera ser publicado en revistas científicas, presentarse en congresos y obtener nuevo conocimiento para generar acciones que ayuden a una mejor terapéutica, mejorar la calidad de vida del paciente, así como la información que tiene sobre la enfermedad.

#### **14 . RECURSOS DISPONIBLES**

Los recursos humanos de este proyecto de investigación son los propios investigadores involucrados los cuales serán quienes revisarán los expedientes a evaluar.

Las funciones del investigador principal consisten en la revisión literaria, coordinación y supervisión de las actividades.

Los investigadores asociados se encargarán de recolectar los datos de los expedientes, vaciarlos en hojas de recolección específicas e integrar una base de datos para el posterior análisis estadístico.

#### **15. RECURSOS NECESARIOS**

Los investigadores involucrados financiaron este proyecto, los recursos utilizados fueron bolígrafos y copias de las hojas de recolección de datos, por lo que no existió soporte financiero para este proyecto de investigación.

#### **16. RESULTADOS**

##### **16.1 Datos sociodemográficos**

Se revisaron un total de 71 expedientes de la clínica de LES, de los cuales 65 (91.5%) fueron mujeres, la edad promedio de los pacientes fue de 40.2 años más/menos 12.7 años, un total de 45 (63.4%) pacientes no tenían comorbilidades, las comorbilidades encontradas se encuentran en la Figura .1.

### Comorbilidades

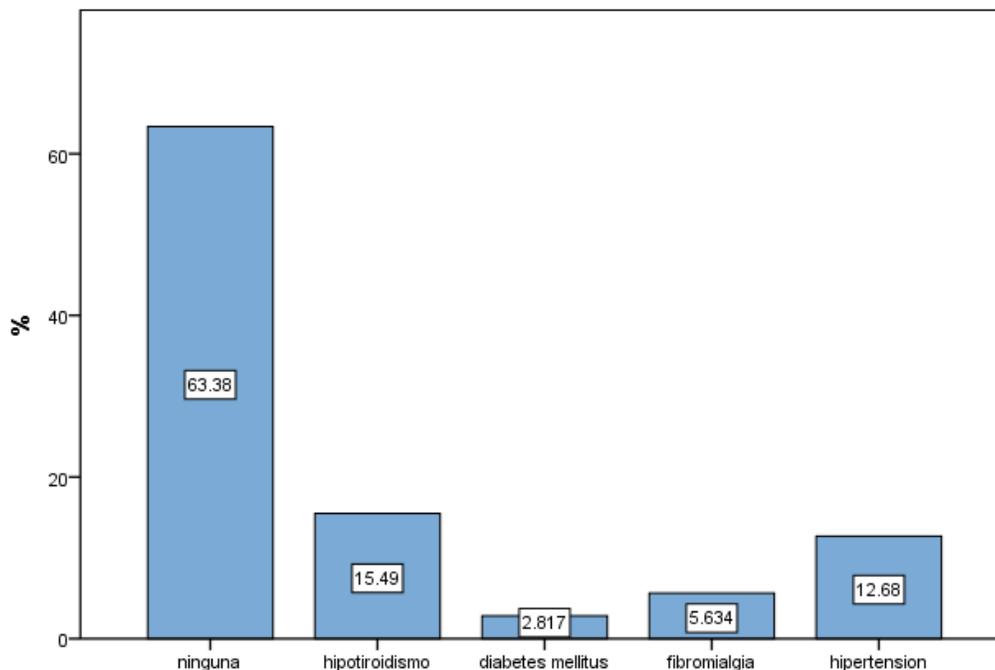


Figura 1. Distribución de comorbilidades en pacientes con LES

La escolaridad de los pacientes fue la siguiente: 1 (1.4%) paciente no estudio, 10(14.1%) pacientes terminaron la primaria, 21(29.6%) pacientes terminaron la secundaria, 22(31%) pacientes terminaron la preparatoria, y 17(23%) pacientes cuentan con licenciatura o posgrado. El estado civil de los pacientes fue: 25 (35.2%) pacientes eran solteros, y 46 (64.8%) eran casados. La ocupación de los pacientes se muestra en la Figura 2, y la distribución de nivel socioeconómico en la figura 3.

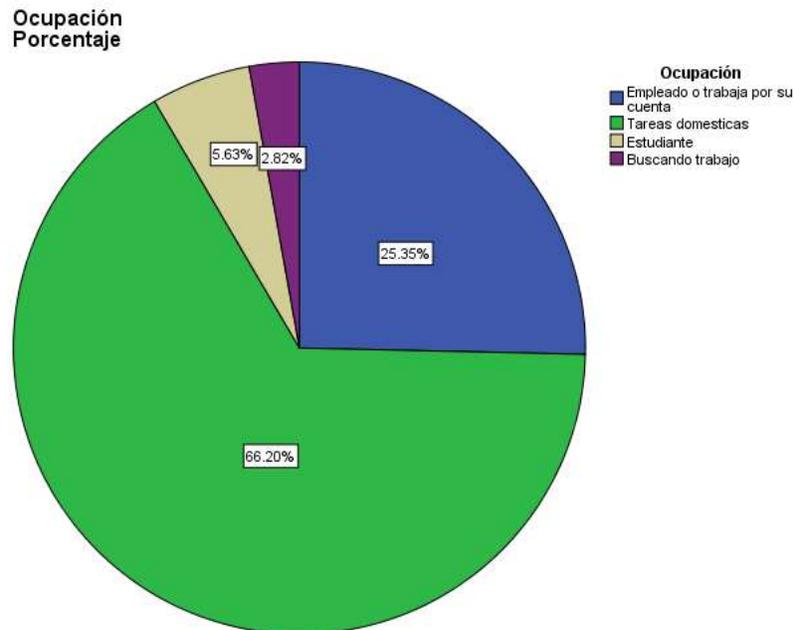


Figura 2: distribución por porcentajes de la ocupación de los pacientes.

**Nivel Socioeconomico (AMAI) Porcentaje**

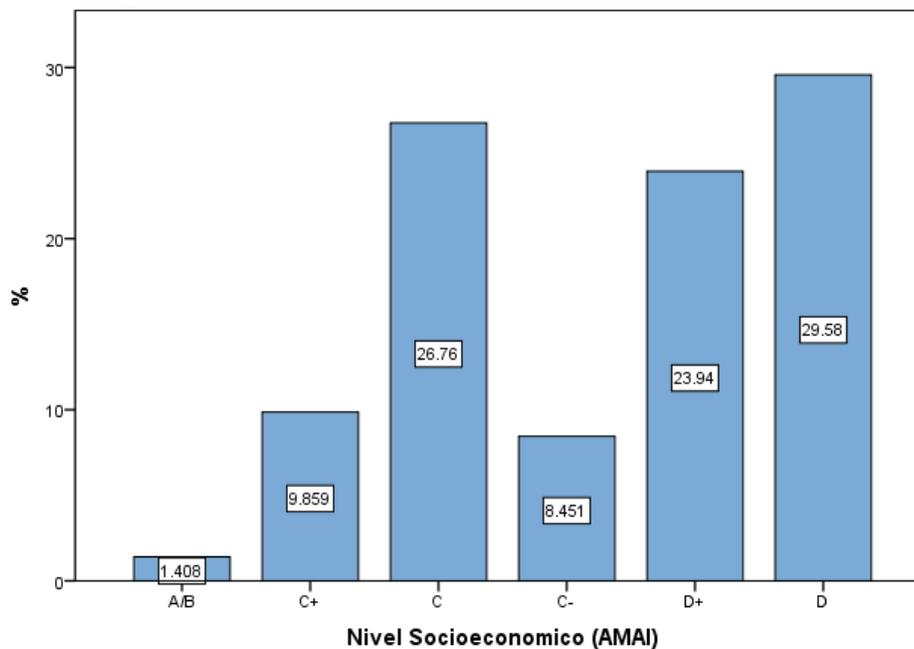


Figura 3. Distribución de los niveles socioeconómicos según la herramienta AMAI 2018



## 16.2 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

Las manifestaciones clínicas con las que debutaron los pacientes al diagnóstico se muestran en la figura 4.

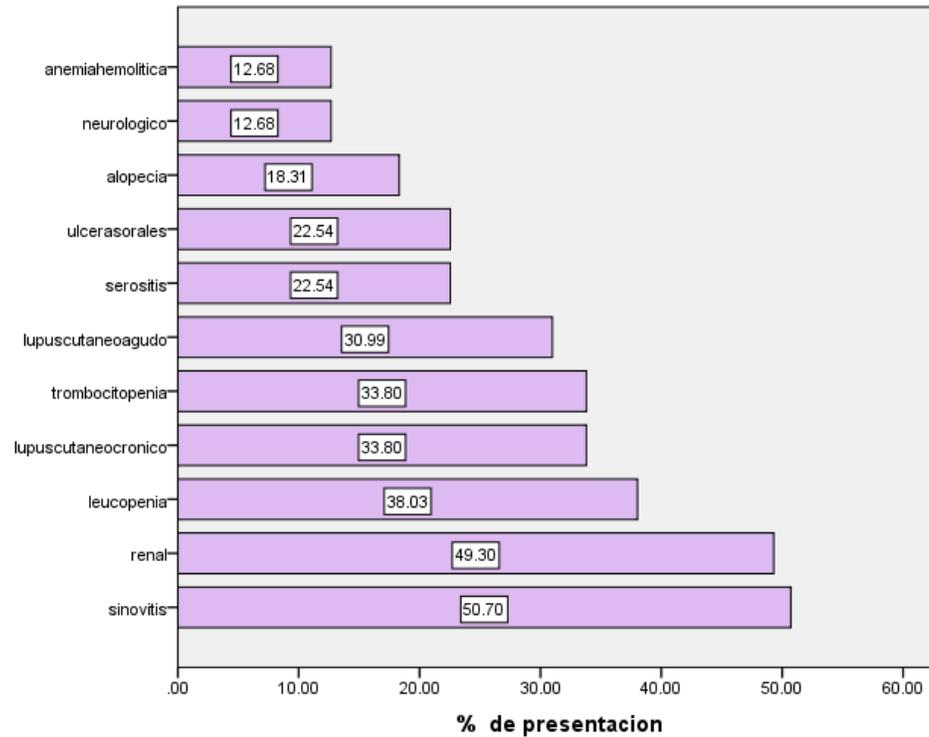


Figura 4: Porcentaje de las manifestaciones clínicas con las que debutaron los pacientes.

Sólo 40 pacientes tenían anticuerpos anti-nucleares medidos de los cuales la mediana fue de 1:365 con un rango de 1:40 a 1:5128, siendo el patrón homogéneo el más frecuente con un 12.7%, sólo 28 pacientes tenían anti cuerpos anti -DNA de doble cadena, reportando una mediana de 198 con un rango de 18 a 1992.

### 16.3 Actividad de la enfermedad con BILAG

Se evaluó la actividad de la enfermedad con BILAG, en la consulta basal, a los 6 meses y al año, recordando que grado A representa enfermedad muy activa, grado B representa enfermedad moderadamente activa, grado C indica una enfermedad moderadamente estable, grado D implica no actividad de la enfermedad, y grado E indica sin actividad actual ni previa, se obtuvieron los siguientes resultados para los diferentes sistemas evaluados:

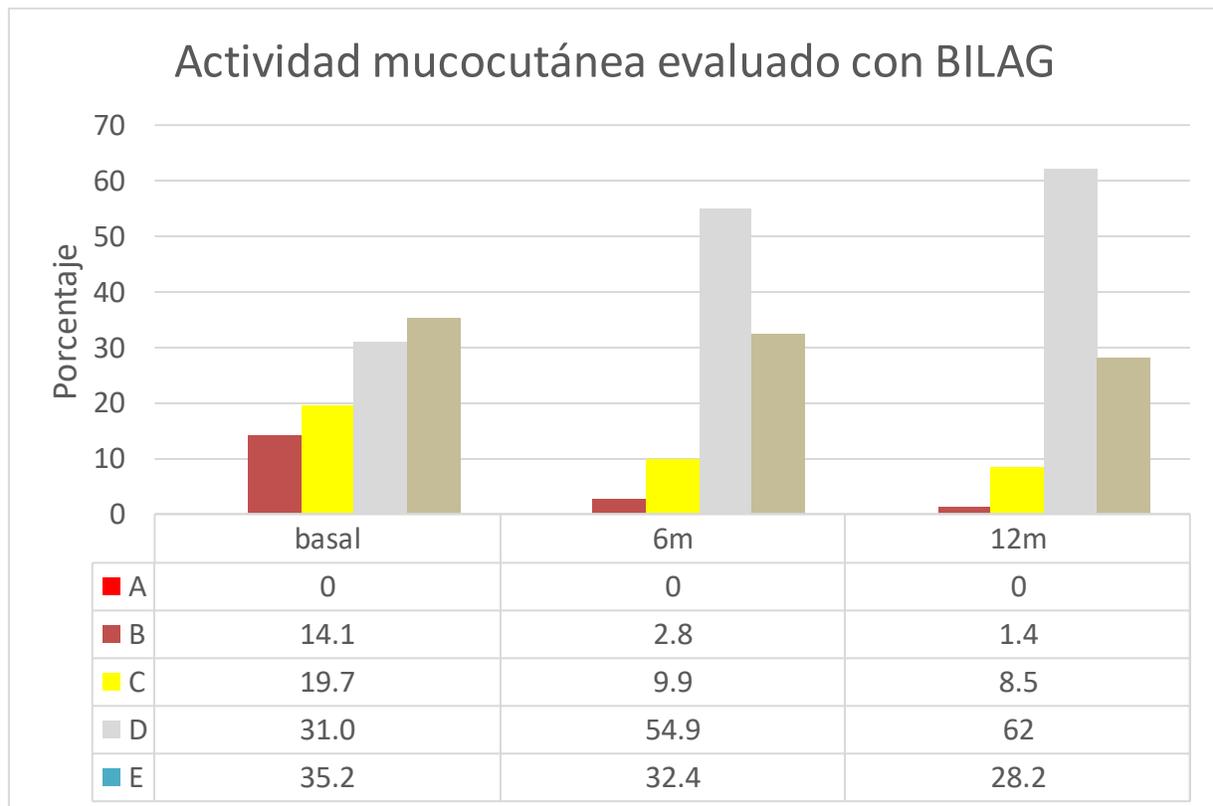


Figura 5: Porcentaje de actividad mucocutánea evaluado con BILAG

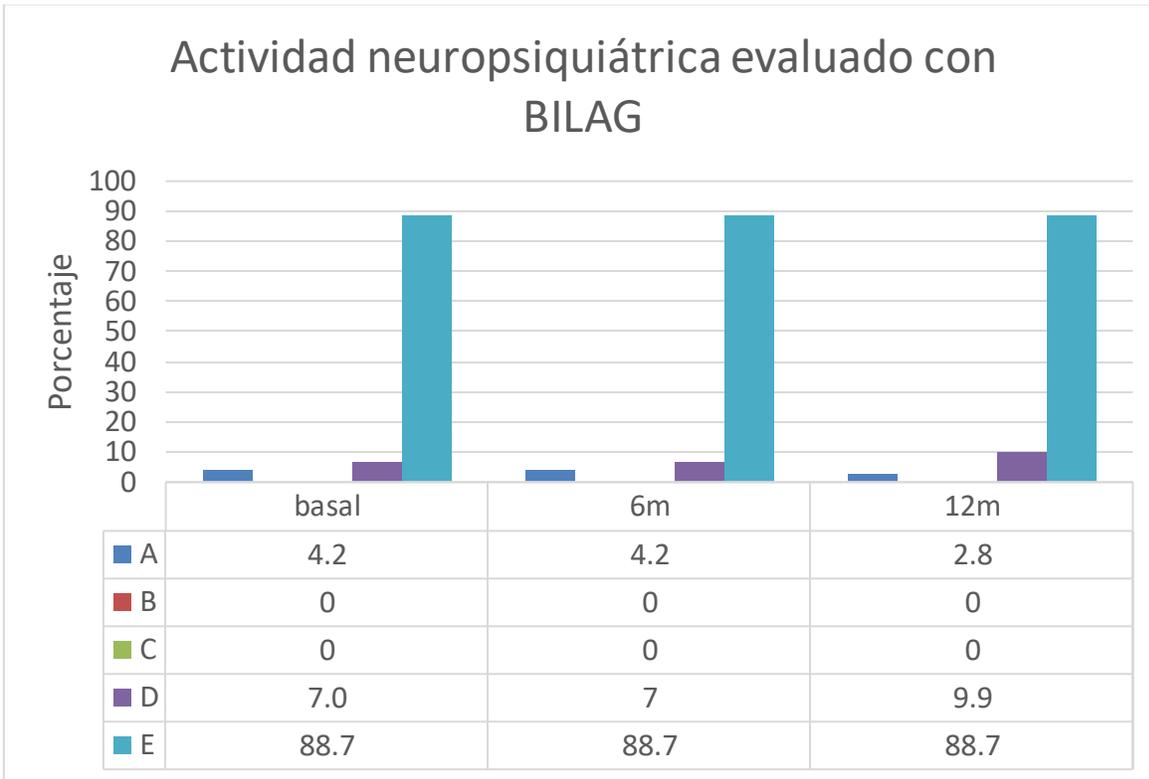


Figura 6: Porcentaje de actividad neuropsiquiátrica evaluada con BILAG

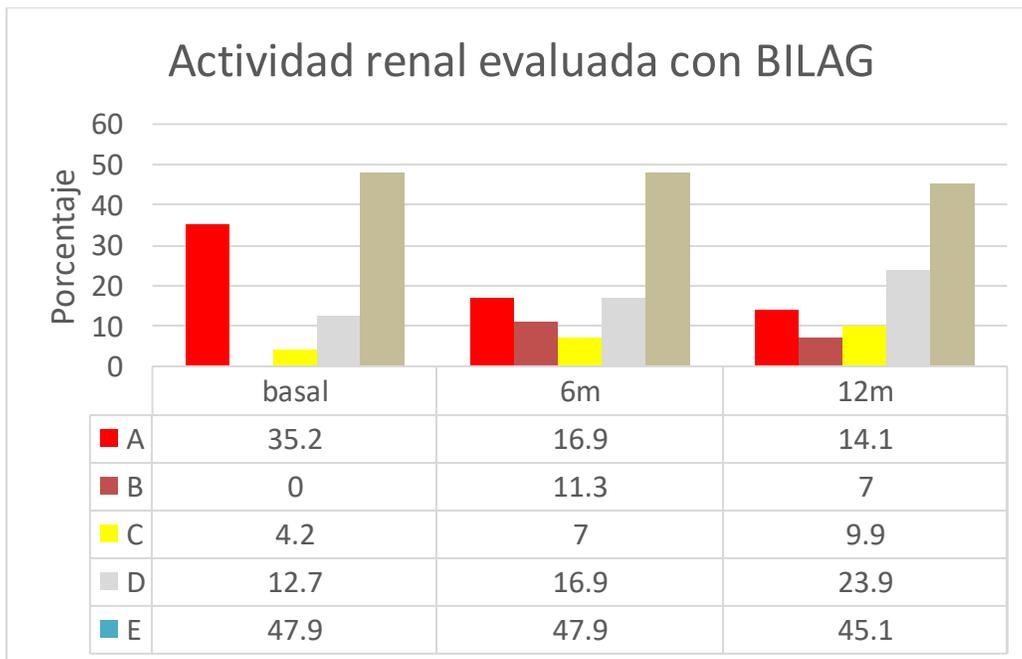


Figura 7: Porcentaje de actividad neuropsiquiátrica evaluada con BILAG



En el sistema mucocutáneo se ve mejoría con una disminución de porcentaje de pacientes con grado A, a los 6 meses y al año, en lo neurológico no se ve mejoría en un año, ya que la actividad basal se mantiene con muy pocos cambios, en el sistema renal se ve mejoría importante con una disminución de porcentaje con grado A, a los 6 meses y que se mantiene a año.

El resto de los sistemas también fueron evaluados, en lo constitucional no hubo pacientes evaluados con A o B en ninguna de las tres visitas, en los sistemas musculoesquelético, hematológico y cardiaco no hubo diferencias en las tres evaluaciones, la mayoría de los pacientes tenían grado C en el sistema oftálmico no hubo pacientes con actividad, solo en la última evaluación se reportó un paciente como C, por último en cuanto a lo gastrointestinal en la primera evaluación se presentaron el 4.2% de los pacientes como A o B, que en las evaluaciones a los 6 meses y a los 12 meses estaban sin actividad.

Se comparo la presencia de actividad de la enfermedad (Grado A, B Y C) en la consulta basal, la consulta a los 6 meses y la consulta a los 12 meses en los diferentes sistemas (figura 8). Esto nos permite ver en que manifestaciones hay más impacto a través del tiempo. Identificamos que en la consulta basal predomina la actividad en los sistemas Renal, hematológico, mucocutáneo y musculoesquelético, a los 6 meses disminuye la actividad en todos los sistemas, desaparece la actividad constitucional, cardiopulmonar y gastrointestinal y a los 12 meses se mantiene la respuesta renal, hematológica, mucocutánea y musculoesquelética, pero hay algunos brotes en otros sistemas, la actividad neuropsiquiátrica se mantiene estable.



## Actividad de la enfermedad evaluada con BILAG

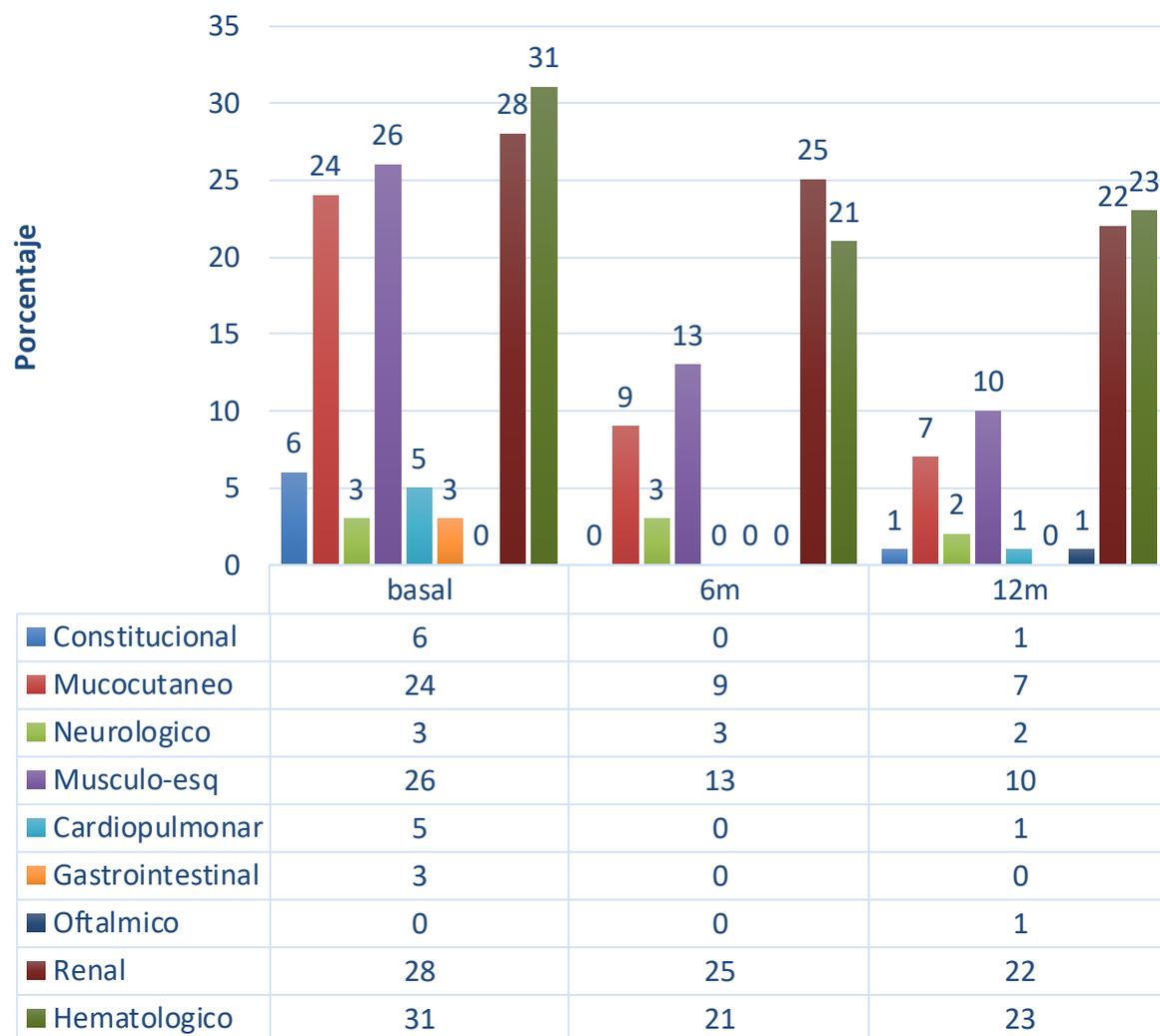


Figura 8: Distribución de los sistemas con actividad, evaluada por BILAG.

Para facilitar el análisis global del BILAG, se denominó actividad grave cuando había al menos un sistema con puntuación de A, o dos B, actividad moderada cuando tenían una B o puntuación de C, y sin actividad cuando las puntuaciones eran E o D. Se

compararon los resultados en la consulta basal, a los seis meses y a los 12 meses en la figura 9.

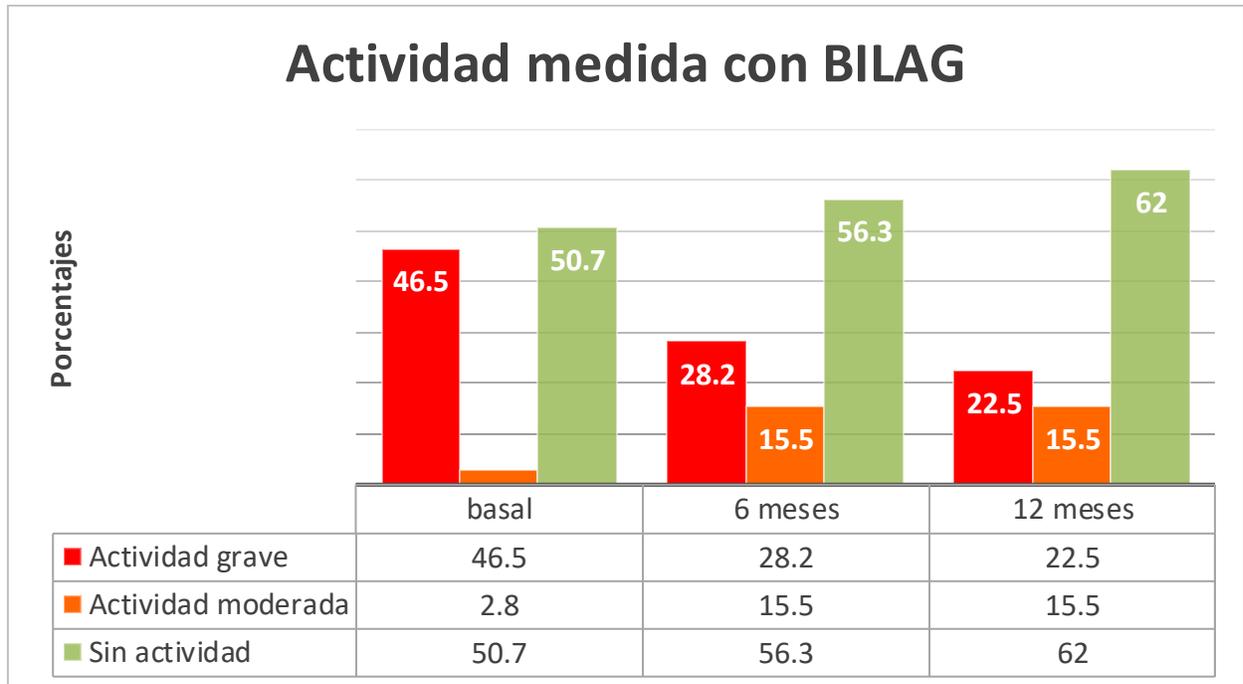


Figura 9: Actividad medida con BILAG en la consulta basal, a los 6 meses y al año.

Actividad grave basal	Actividad grave a los 6 meses	P=0.003
Actividad grave basal	Actividad grave a los 12 meses	P=0.042
Actividad grave a los 6 meses	Actividad grave a los 12 meses	P=0.000
Actividad moderada basal	Actividad moderada a los 6 meses	P=0.712
Actividad moderada basal	Actividad moderada a los 12 meses	P=0.288
Remisión basal	Remisión a los 6 meses	P=0.003
Remisión basal	Remisión a los 12 meses	P=0.005

Figura 10: Significancia estadística de las comparaciones de la actividad, en la consulta basal, la consulta a los 6 meses y la consulta a los 12 meses.

Se observa una disminución del porcentaje de pacientes con actividad grave de la consulta basal a la consulta de los 6 meses de 46.5% a 28.2% con una  $P=0.003$ , y de la consulta basal y a los 12 meses con una disminución al 22.5% y  $P=0.042$ .

En cuanto al puntaje numérico global del BILAG, la mediana de la actividad en la consulta basal fue de 4 puntos (mínimo de 0 y máximo de 33), mejoro en la visita a los 6 meses con una mediana de 1 punto, (mínimo de 0 y máximo de 26) y un  $P= 0.003$ , y mejoro a los 12 meses con una mediana de 2 puntos (mínimo de 0 y máximo de 28 ) con una  $P=0.000$ .

#### **16.4 Actividad de la enfermedad con MEX SLEDAI**

La actividad evaluada con MEX SLEDAI , en la consulta basal tuvo una mediana de de 2 puntos (mínimo de 0 y máximo de 18), mejoro en la visita a los 6 meses con una mediana de 1 punto, ( mínimo de 0 y máximo de 10) y una  $P= 0.001$ , y mejoro en relación con los 12 meses con una mediana de 1 punto (mínimo de 0 y máximo 8 ) con una  $P=0.000$ , no hubo diferencia entre la actividad a los 6 meses y a los 12 meses con una  $P=0.076$ . (Figura 11)

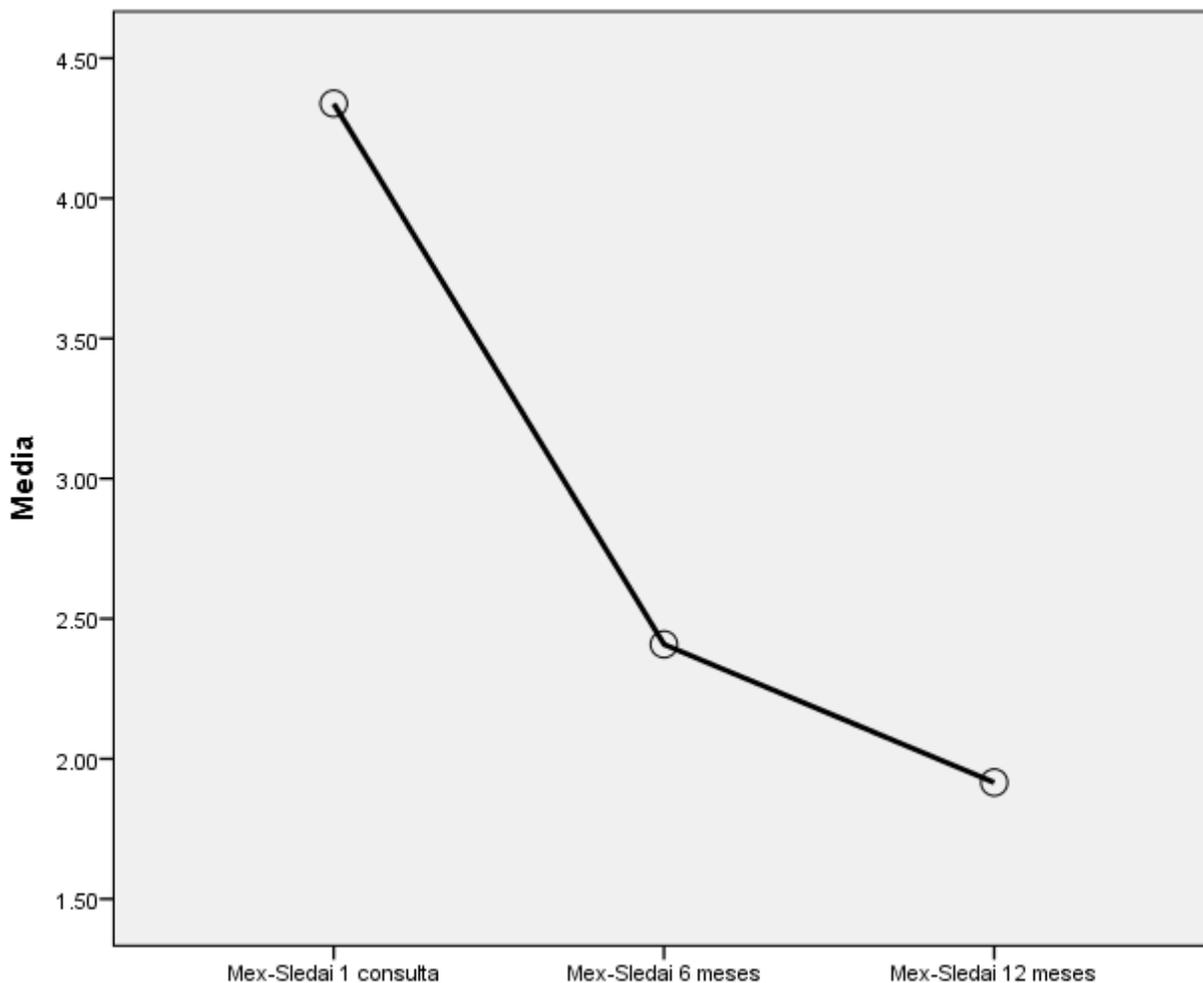


Figura 12: Media de puntaje de MEX SLEDAI medido en la consulta basal, a los 6 meses y al año.

Se definieron tres grupos, sin actividad (puntaje menos de 6), actividad moderada, (puntaje de 6 a 10) y actividad grave (puntaje mayor de 10) se compararon los porcentajes de presentación en la consulta basal, a los 6 meses y a los 12 meses donde podemos ver que el porcentaje de pacientes con actividad grave baja a los 6 meses y desaparece a los 12 meses, el porcentaje de pacientes con actividad

moderada tiende a disminuir y el porcentaje de pacientes sin actividad aumenta de la consulta basal a los 6 meses y al año de una forma importante (Figura 12).

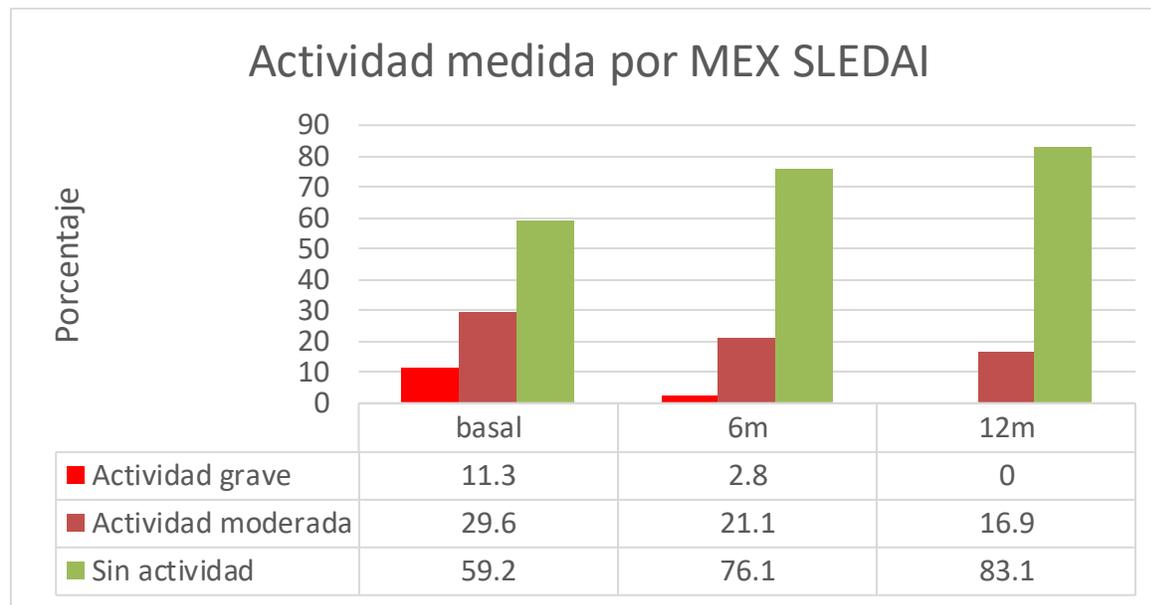


Figura 12: Actividad medida con MEX SLEDAI en la consulta basal, a los 6 meses y al año.

Se analizo la correlación de las evaluaciones con Mex Sledai con el BILAG obteniendo los siguientes resultados (Figura 13):

<b>Correlaciones</b>				
		BILAG basal	BILAG 6 meses	BILAG 12 meses
Mex Sledai basal	R=	0.585	0.304	0.212
	P=	0.000	0.010	0.32
Mex Sledai 6 meses	R=	0.120	0.652	0.358
	P=	0.320	0.000	0.002
Mex Sledai 12 meses	R=	0.210	0.550	0.587
	P=	0.079	0.000	0.000

Figura 13: Correlación de las mediciones de actividad del Mex Sledai con el BILAG donde R= correlación de Pearson siendo significativa mayor a 0.6, y P= 0 < 0.05 para denominar a la significancia estadística.

Las correlaciones fueron buenas (con una  $R = 0 > a 0.6$  y  $P = 0 < a 0.05$ ), cuando se analizaron las mismas consultas, como el Mex Sledai basal con el BILAG basal, el Mex Sledai a los 6 meses con el BILAG a los 6 meses, y el Mex Sledai a los 12 meses con el BILAG a los 12 meses. (Figura 14)

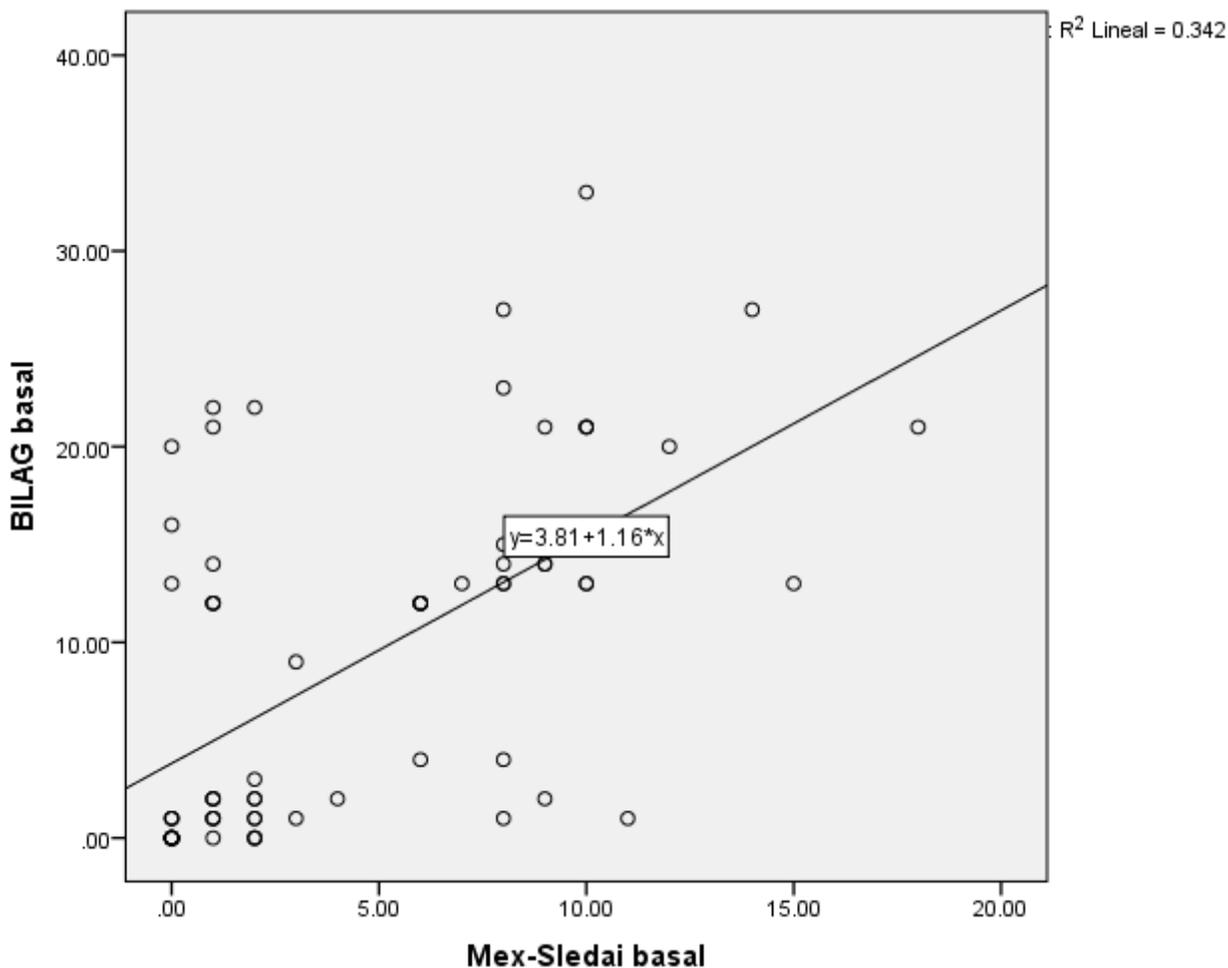


Figura 14: Correlación de del Mex Sledai basal con el BILAG basal donde  $R = 0.585$  y  $P = 0 < 0.000$

Se analizaron las variables de edad, e índice terapéutico con el BILAG y el MEX SLEDAI sin presentar asociación a la remisión. En la evaluación en la consulta basal con BILAG se encontró que los pacientes en remisión eran mayores con una edad de 43.22 (+- 13.48) con un  $p= 0.040$ , contra lo los pacientes con actividad con una edad de 37.05 (+- 11.18) , mientras que el índice de adherencia no tuvo diferencia.

### Adherencia y alianza terapéutica

La adherencia al tratamiento fue de 91% más menos 14%, teniendo valores de adherencia de 47 % hasta 100%. Se analizaron el resto de las preguntas del cuestionario de adherencia, la respuesta a la pregunta ¿Cuántos días dejo de tomar los medicamentos? Se observa en la figura 15.

**Durante la última semana ¿Cuántos días ha dejado de tomar los medicamentos?**

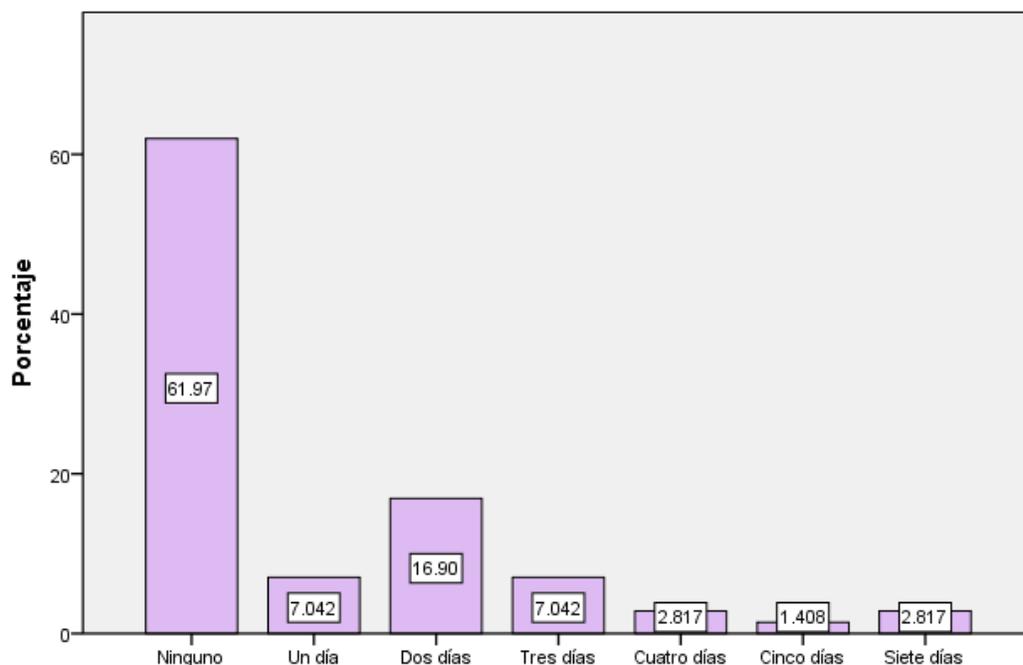


Figura 15: Distribución del número de días en los que los pacientes no se tomaron el medicamento en una semana.



De estos pacientes el 54.9% contestó que siguieron un horario específico para tomarse los medicamentos siempre, el 22.5% la mayor parte del tiempo, el 15.5% lo siguieron algunas veces y el 7% nunca siguió un horario específico. En cuanto a instrucciones especiales solo 47.9% contestó que tomaban medicamentos con alguna instrucción especial. El 16.9% de los pacientes contestó que no tomó sus medicamentos durante el fin de semana. Se interrogó acerca de la persistencia del consumo de los medicamentos obteniendo los siguientes resultados (Figura 16):

**¿Toma el medicamento durante todo el tiempo que le recomendó su médico?**

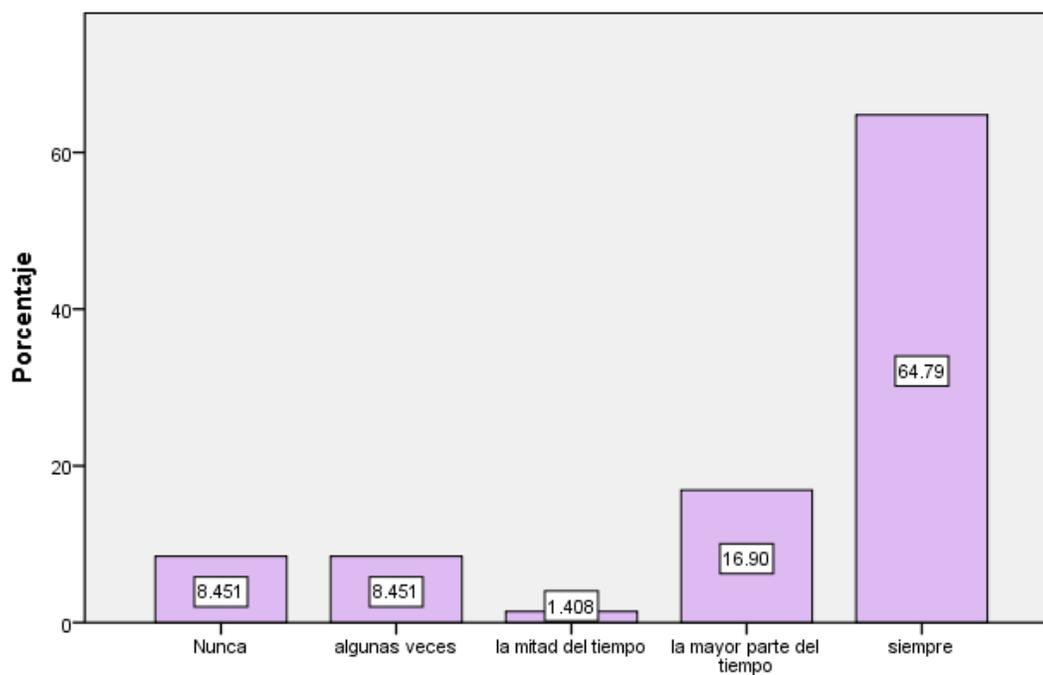


Figura 16: Distribución de la persistencia en que los pacientes se toman el medicamento.

Los motivos por los cuales los pacientes suspenden los medicamentos de muestran en la (figura 17).

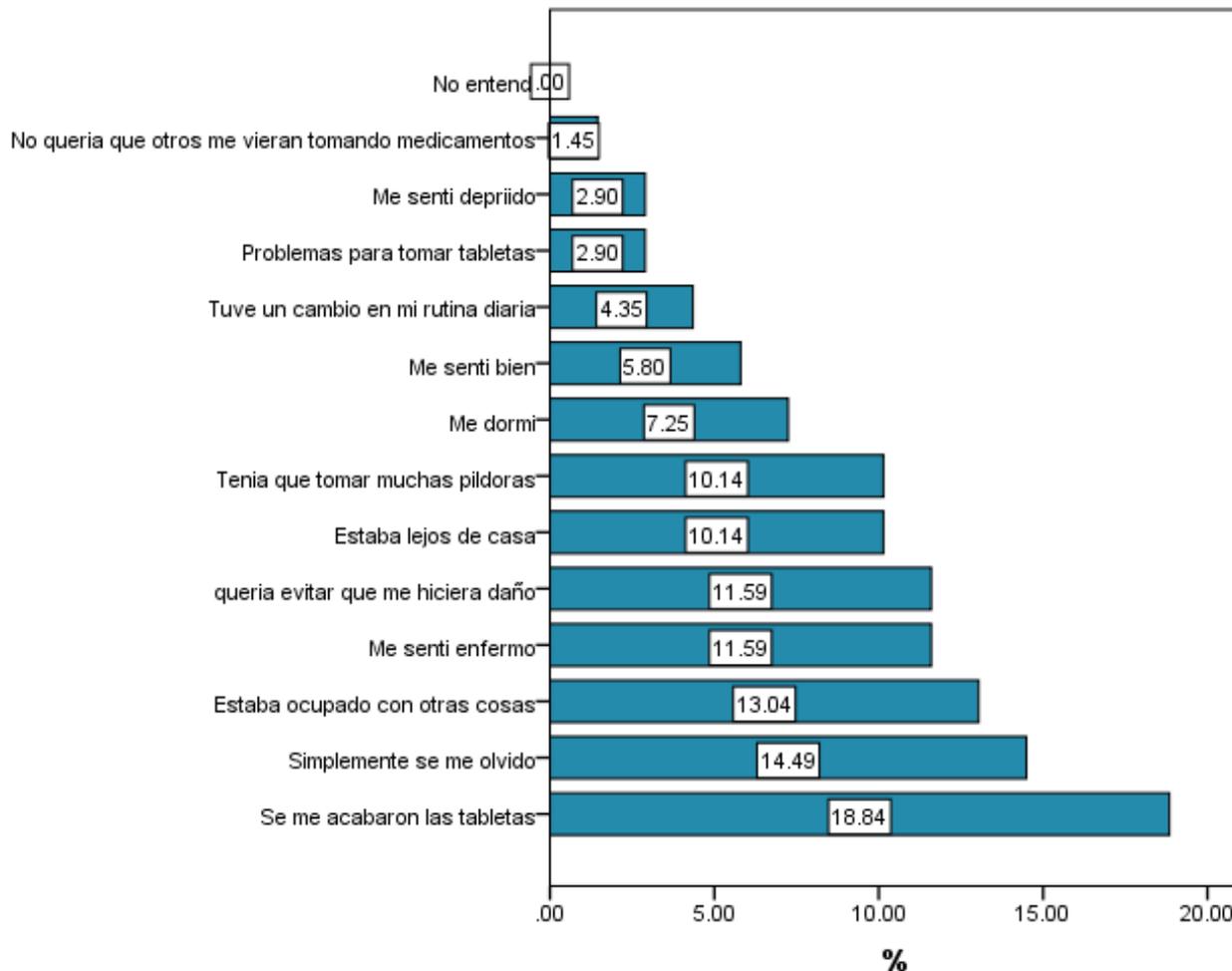


Figura 17: Motivos por los que los pacientes no se tomaron sus medicamentos.

El 87.3% de los pacientes contestó que consiguen o compran sus medicamentos, y de los que no lo hacen 88.8% es porque no les alcanza el dinero, el 11.1 % por desabasto institucional. Se interrogó sobre si eran atendidos por el mismo medico de lo cual la respuesta se observa en la Figura 18.

**¿Usted es atendido por el mismo médico?**

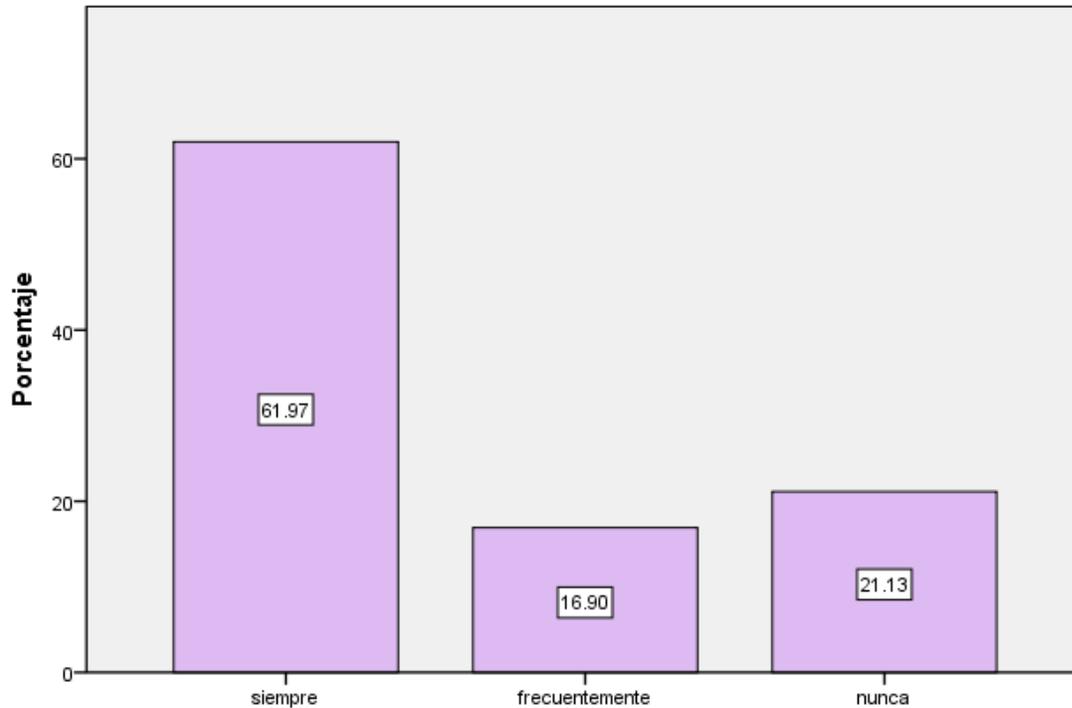


Figura 18: Distribución de los pacientes que son atendidos por el mismo médico.

Sobre la duración de la consulta el 93% contestó que fue más de 10 minutos. El 94.4% contestó que el médico siempre explicaba la receta. Se cuestionó a los pacientes si entendían las explicaciones del médico y el 93% contestó que sí, y el 87.3% tenían confianza para realizarles preguntas a sus médicos.

El 45.1% de los pacientes acostumbra a buscar más información acerca de la enfermedad. Las fuentes utilizadas para esta búsqueda se muestran en la Figura 19.

### Fuente de información

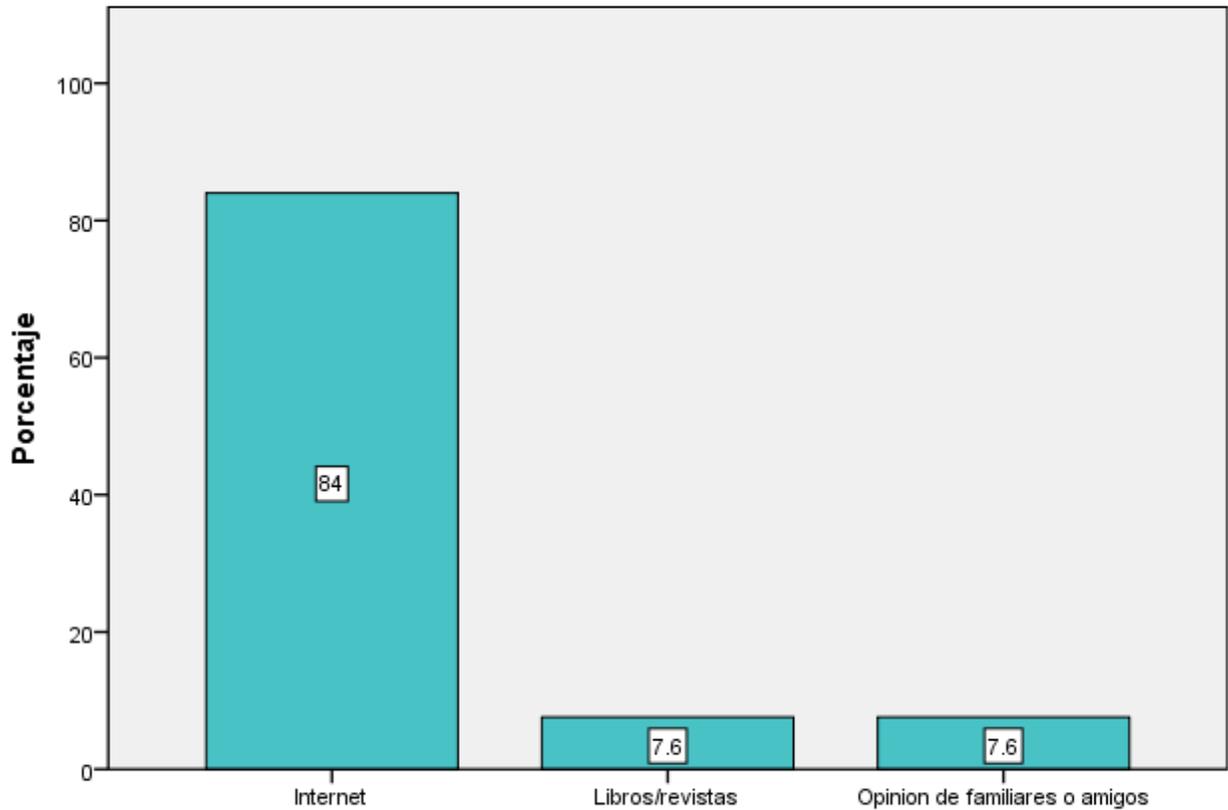


Figura 19: Distribución de las fuentes de información más usadas por los pacientes.

Los resultados previamente reportados nos muestran que hay aparentemente un buen índice de adherencia terapéutica, la mayoría de los pacientes refieren que no dejaron de tomar sus medicamentos ningún día de la semana, y que persisten tomando el medicamento durante todo el tiempo que les indica su médico, sin embargo, sólo la mitad toman sus medicamentos con un horario específico.

La mayoría de los pacientes son atendidos por el mismo médico, y la consulta generalmente dura más de 10 minutos, la mayoría respondieron que tienen confianza

con su médico y que el sitio donde buscan información sobre su enfermedad es internet.

Se realizó un análisis del índice de adherencia terapéutica con el nivel socioeconómico y se vio que la adherencia baja en los niveles socioeconómicos bajos, sin embargo, no fue estadística mente significativo  $p= 0.33$ .

Al evaluar el impacto de la adherencia al tratamiento con el índice de actividad medido por BILAG en la consulta basal, encontramos que de los pacientes que se encontraban con actividad grave (33) el 51% nunca suspendió tratamiento y el 49. % dejó de tomar al menos alguna dosis, a diferencia de los pacientes sin actividad (44) el 77.2% nunca suspendieron su tratamiento. En la consulta de los 12 meses de 16 pacientes que se encontraban con actividad grave 9 (56.3%) pacientes nunca se dejaron de tomar los medicamentos y de 44 pacientes que se encontraban sin actividad 29 (65.9%) nunca se dejaron de tomar el tratamiento.

Se evaluó la persistencia de la adherencia al tratamiento con el índice de actividad medido por BILAG en la consulta basal, encontrando que de los 36 pacientes con actividad grave 20 (60.3%) siempre tomaron sus medicamentos, y de los pacientes sin actividad 24 (66.7%) siempre tomaron sus medicamentos. En la consulta de los 12 meses de 16 pacientes que tenían actividad grave, 10 (62.5%) se tomaron el medicamento durante todo el tiempo, y de 44 pacientes sin actividad 27 (61.45) se tomaron el medicamento siempre.

## 16. 6 Características del tratamiento

Se realizó el análisis del consumo de los diferentes medicamentos, en la primera consulta, a los 6 meses y a los doce meses, para el grupo de hidroxicloroquina no hubo mucha diferencia en las tres consultas Figura 20:

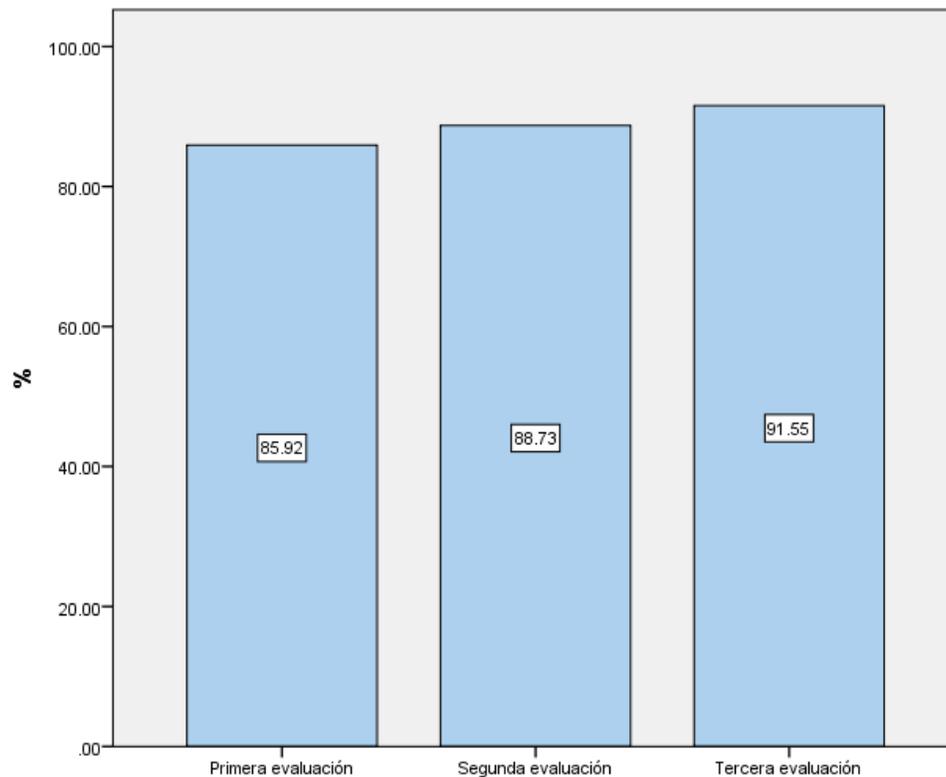


Figura 20: Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con hidroxicloroquina.

En el grupo de azatioprina observamos que su uso tiende a subir en la evaluación de los 6 meses y se mantiene a los 12 meses. (Figura 21) En cuanto a la ciclofosfamida observamos que su uso aumenta a los 6 meses y disminuye de manera considerable a los 12 meses. (Figura 22)

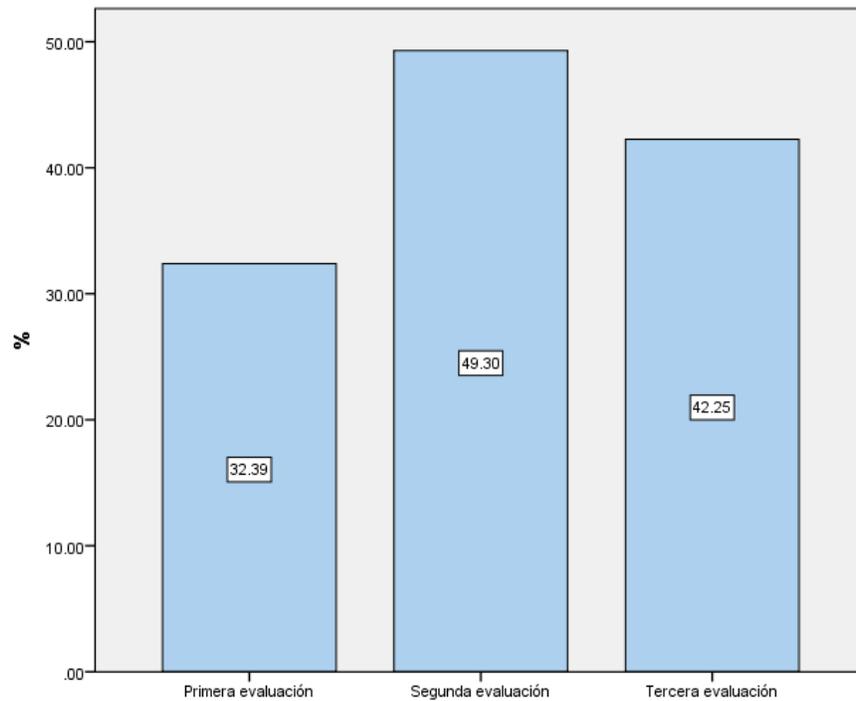


Figura 21: Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con azatioprina.

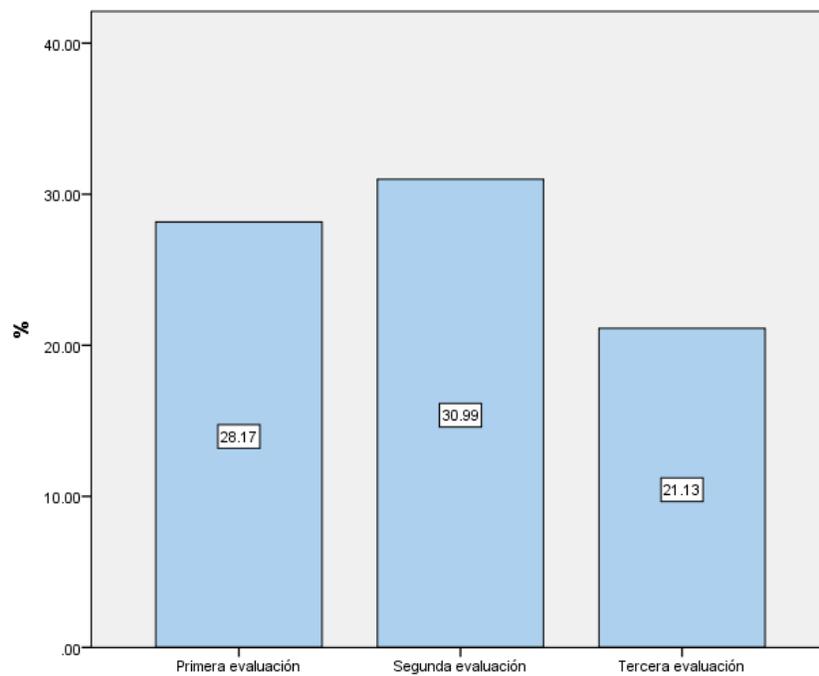


Figura 22: Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con ciclofosfamida



El tratamiento con metotrexato aumenta a los seis meses, pero disminuye a los 12 meses, (Figura 23), el tratamiento con micofenolato de mofetilo se mantiene en la consulta basal y a los 6 meses y aumenta considerablemente en la consulta de los 12 meses (Figura 24).

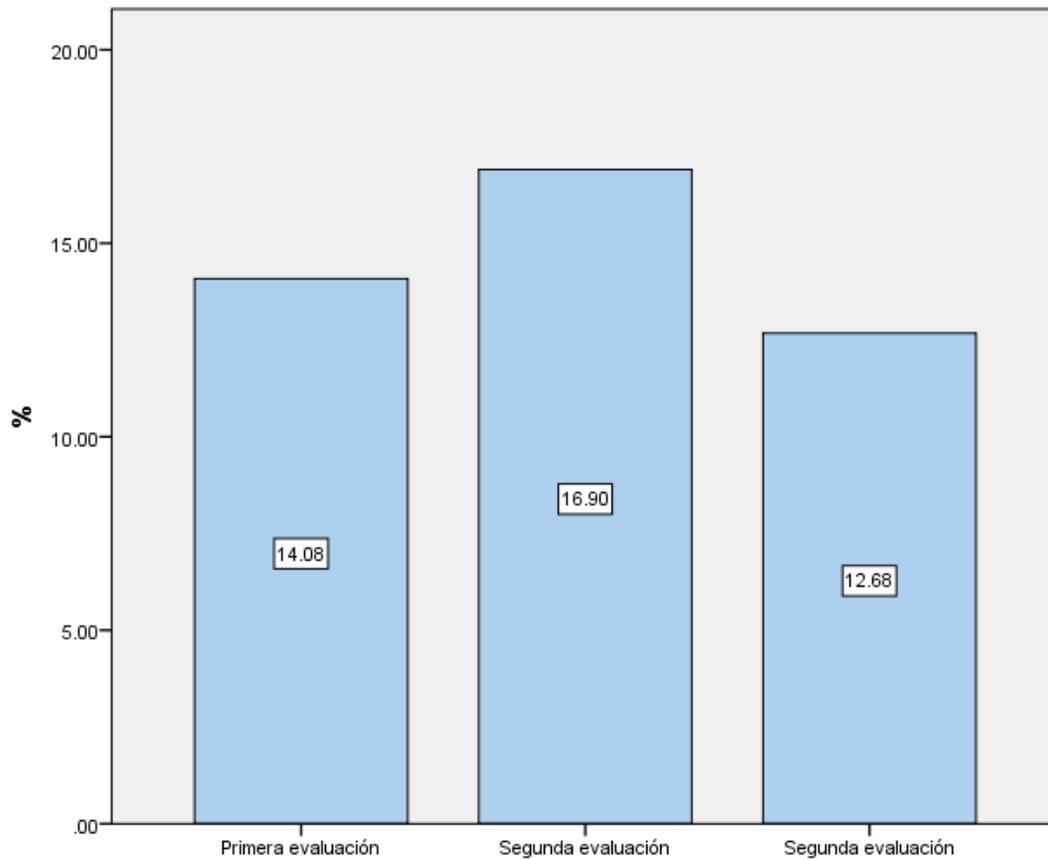


Figura 23: Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con metotrexato

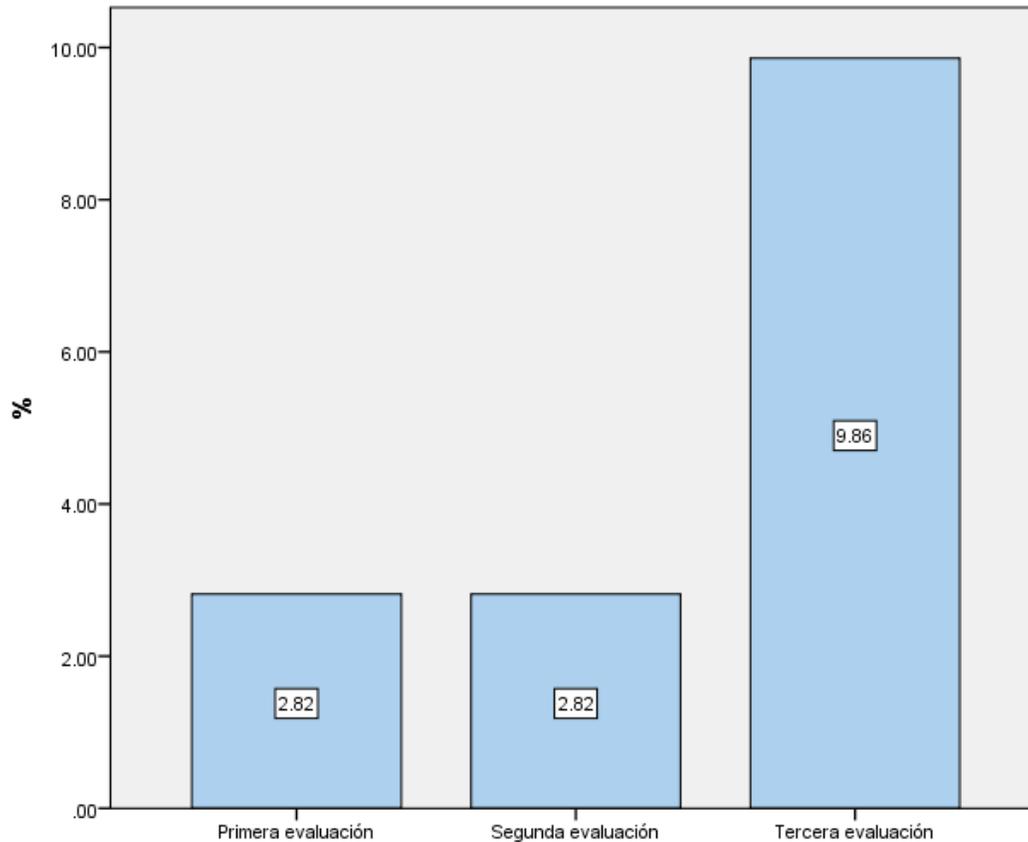


Figura 24: Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con micofenolato de mofetilo

Ningún paciente utilizó biológicos en la primera y la segunda evaluación, en la tercera evaluación el 1.41% de los pacientes recibieron tratamiento con biológicos.

Se analizó el porcentaje de pacientes que tomaron glucocorticoides en la evaluación inicial, a los 6 meses y a los 12 meses, donde podemos observar que su uso disminuye de manera gradual. (Figura 25)

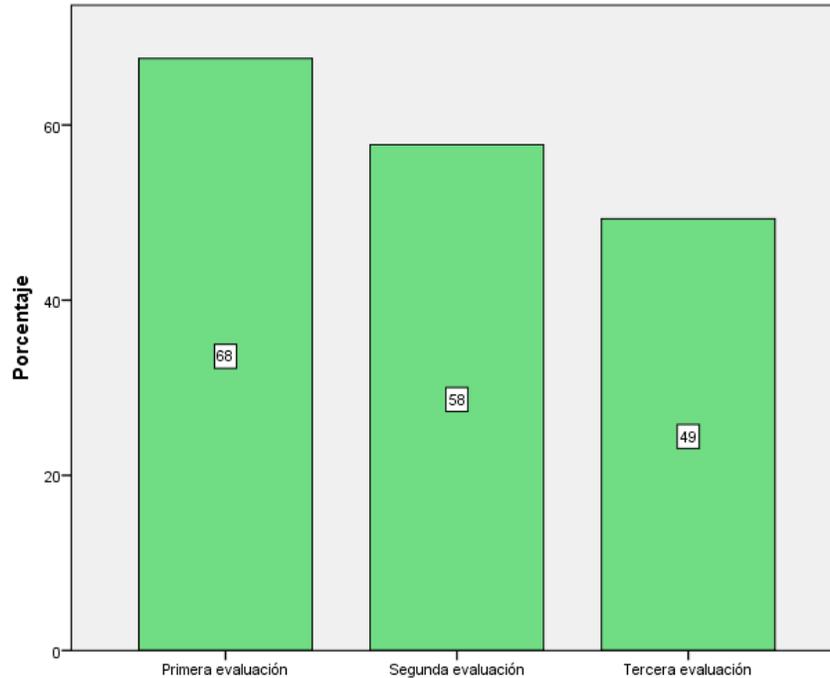


Figura 25: Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con glucocorticoides.

Se analizó el porcentaje de las dosis de glucocorticoides que tomaron los pacientes durante las tres evaluaciones y observamos de los bolos de metilprednisolona disminuyen de manera considerable. (Figura 26)

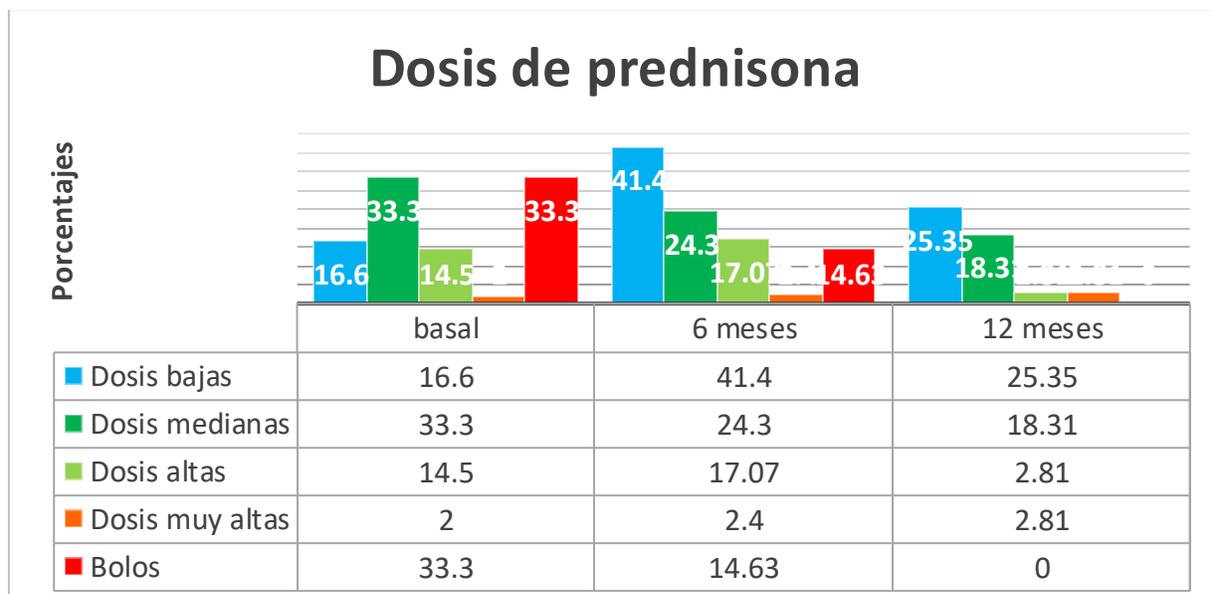


Figura 25: Porcentaje de las dosis que tomaron los pacientes de glucocorticoides en donde se define como dosis bajas = 7.5 mg de prednisona, dosis medianas de 7.5 a 30 mg, dosis altas de 30 a 100mg, y dosis muyaltas 100 mg, la terapia en bolos se define como metilprednisolona 500 a 1 gramo .



Se realizo un análisis de que medicamentos tomaron los pacientes con actividad grave y sin actividad en la consulta basal, no se analizó los pacientes con actividad moderada ya que solo era el 3% (Figura 26):

Consulta Basal								
	n=	HCQ	AZT	MTX	CICLO	MICO	PDN	bolos
Actividad grave	33	78.0%	27.3%	9.1%	54.5%	6.1%	90.0%	40.0%
Sin actividad	36	94.0%	36.1%	16.7%	2.8%	0.0%	51.0%	5.6%

Figura 26: Distribución de los medicamentos que tomaron los pacientes con actividad grave y sin actividad en la consulta basal. HCQ= hidroxycloquinina, AZT= azatioprina, MTX =metotrexato, CICLO = ciclofosfamida, MICO= micofenolato de mofetilo, PDN = prednisona

Se realizo un segundo análisis de los medicamentos tomaron los pacientes con actividad grave, sin actividad y ahora se incluyeron a los pacientes con actividad moderada en la consulta de los 12 meses, obteniendo los siguientes resultados (Figura 27):

Consulta a los 12 meses								
	n=	HCQ	AZT	MTX	CICLO	MICO	PDN	bolos
Actividad grave	16	81%	50.0%	0.0%	56.3%	12.5%	69%	0%
Actividad moderada	11	100%	36.4%	27.3%	9.1%	9.1%	36%	0%
Sin actividad	44	93%	40.9%	13.6%	11.4%	9.1%	50%	0%

Figura 26: Distribución de los medicamentos que tomaron los pacientes con actividad grave y sin actividad en la consulta basal. HCQ= hidroxycloquinina, AZT= azatioprina, MTX =metotrexato, CICLO = ciclofosfamida, MICO= micofenolato de mofetilo, PDN = prednisona

Se puede observar que en la consulta basar hay una mayor cantidad de pacientes con actividad grave, y los tratamientos más usados son la ciclofosfamida y los bolos de

metilprednisolona, a diferencia de la consulta a los 12 meses, en donde aumenta el número de pacientes con actividad moderada y sin actividad, siendo los medicamentos más usados la azatioprina y el metotrexato.

## 17 .Discussion

Con el estudio llevado a cabo no encontramos un factor asociado a mala respuesta a tratamiento. La presentación clínica de los pacientes al inicio de la enfermedad fue con mayor frecuencia la renal, seguida por sinovitis y por las manifestaciones hematológicas.

La evaluación clinimétrica con BILAG nos permitió evaluar cómo se comportaron los diferentes sistemas a través del tiempo, presentando un nivel alto de actividad en los sistemas mucocutáneo, renal, constitucional y hematológico, con adecuada en la primera consulta, con una disminución de la actividad a los 6 meses y al año. En cuanto al sistema neurológico, permanece estable, por lo que se debe realizar un seguimiento más extenso para poder determinar si hubo o no respuesta a tratamiento.

El Mex Sledai es una herramienta clinimétrica más sencilla en la cual se observó que la actividad de la enfermedad disminuye en la consulta de los 6 meses y de los 12 meses, además cuenta con una buena correlación con el BILAG medido en las mismas consultas.

Aunque la adherencia terapéutica es buena en la mayoría de los pacientes, al evaluar diferentes aspectos de la alianza terapéutica observamos inconsistencias, por lo que es necesario evaluar siempre la persistencia de adherencia terapéutica y los diferentes factores que influyen en esta.

En cuanto a las características del tratamiento, la mayoría de los pacientes tomo tratamiento con hidroxicloroquina durante las tres evaluaciones, al inicio el tratamiento con ciclofosfamida fue el más frecuente, sin embargo disminuyo en la evaluación a los 6 meses y a los 1 meses, aumentando las dosis de azatioprina, micofenolato de mofetilo y metotrexato que coincide con las guías de tratamiento de LES en donde, dependiendo de la actividad de la enfermedad, inicialmente se da un esquema de inducción a la remisión con metilprednisolona y ciclofosfamida, y posteriormente un esquema de mantenimiento que puede ser con azatioprina o con micofenolato de mofetilo.

## 18. Conclusiones

Con el estudio llevado a cabo no encontramos un factor asociado a mala respuesta a tratamiento, uno de los motivos es que al ser un estudio retrospectivo los grupos de pacientes fueron muy homogéneos, teniendo la mayoría mujeres, con un rango de edad muy cerrado, y un nivel socioeconómico de clase media o baja como mayoría, , por lo que se debe realizar un estudio prospectivo para poder tener un mejor control de las variables.

## 19. REFERENCIAS

1. Golder V, Hoi A. Systemic lupus erythematosus: an update. *Med J Aust.* 2017 Mar;206(5):215–20.
2. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(29):e4272.
3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov;56(11):1945–61.
4. Rodríguez-Amado J, Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Esquivel-Valerio JA, Burgos-Vargas R, Perez-Barbosa L, et al. Epidemiology of rheumatic diseases. A community-based study in urban and rural populations in the state of Nuevo Leon, Mexico. *J Rheumatol Suppl.* 2011 Jan;86:9–14.
5. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 May;29(3):241–7.
6. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017 Feb;17(1):70.
7. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Sep;14(1):137.
8. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):700–10.
9. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Sep;28(5):497–505.
10. Fernandez D, Kirou KA. What Causes Lupus Flares? *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Mar;18(3):14.

11. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):195–205.
12. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jun;64(6):797–808.
13. Xibille-Friedmann D, Perez-Rodriguez M, Carrillo-Vazquez S, Alvarez-Hernandez E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin.* 2018 May;
14. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):20–8.
15. Luijten RKM, Fritsch-Stork RD, Bijlsma JWJ, Derksen RHWM. The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmun Rev.* 2013 Mar;12(5):617–28.
16. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2009–16.
17. Pons-Estel GJ, Saurit V, Alarcón GS, Hachuel L, Boggio G, Wojdyla D, et al. The impact of rural residency on the expression and outcome of systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus.* 2012;21(13):1397–404.
18. Pego-Reigosa JM, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, et al. Analysis of disease activity and response

to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Jun;24(7):720–9.

19. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Leroux G, Marra D, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Jun;27(3):329–40.
20. Yee C-S, Cresswell L, Farewell V, Rahman A, Teh L-S, Griffiths B, et al. Numerical scoring for the BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Sep;49(9):1665–9.

**20. ANEXO 1**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: estudio piloto”**

Fecha: \_\_\_\_\_ Número de expediente: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_

Diagnósticos \_\_\_\_\_

Tabaquismo: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ suspendió \_\_\_\_\_ índice tabáquico

Fecha de diagnóstico \_\_\_\_\_

Primera visita  1

Subsecuente  2

Síntomas que presento al inicio

Síntoma	SI		NO
Lupus cutáneo agudo			
Lupus cutáneo crónico			
Úlceras orales			
Alopecia			
Sinovitis			
Serositis			
Renal			
Neurológico			
Anemia Hemolítica			
Leucopenia			
Trombocitopenia			



**Laboratorios:**

laboratorio	SI	NO
Anticuerpos antinucleares		
Anticuerpos anti DNA de doble cadena		
Anti SM		
Anticuerpo anti fosfolípido		
Complemento bajo		
Coombs directo		

**Tratamiento**

Medicamento	Dosis	Unidad	Ruta	Frecuencia	Indicación	Fecha de inicio	Fecha de termino
1)							
2)							
3)							
4)							
5)							

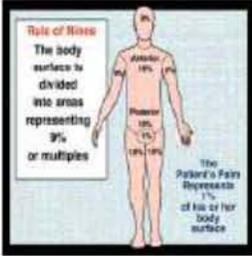
## ANEXO II

### Nivel socioeconómico

**TABLA DE PUNTOS POR NIVEL**

Nivel	Puntos
A/B	193+
C+	155 a 192
C	128 a 154
C-	105 a 127
D+	80 a 104
D	33 a 79
E	0 a 32

ANEXO III

BILAG 2004 Source Worksheet				
Record assessment for all SLE specific activity during the PREVIOUS 4 WEEK PERIOD.				
Status: 0 = Not present 1 = Improving 2 = Same 3 = Worse 4 = New/Recurrence 5 = Not Done				
Indicate if DUE TO LUPUS				
Subject #	Subject Initials:	DOB:	Visit Date:	
<b>CONSTITUTIONAL</b>		Status	Detailed clinical description of SLE manifestation(s)	
1. Pyrexia – documented > 37.5°C				
2. Weight loss – unintentional > 5%				
3. Lymphadenopathy / splenomegaly				
4. Anorexia				
<b>MUCOCUTANEOUS</b>		Status	Detailed clinical description of SLE manifestation(s)	
5. Skin eruption – severe				
6. Skin eruption – mild				
7. Angio-oedema – severe				
8. Angio-oedema - mild				
9. Mucosal ulceration – severe				
10. Mucosal ulceration – mild				
11. Panniculitis / Bullous lupus - severe				
12. Panniculitis / Bullous lupus – mild				
13. Major cutaneous vasculitis / thrombosis				
14. Digital infarcts or nodular vasculitis				
15. Alopecia – severe				
16. Alopecia – mild				
17. Peri-ungual erythema / chilblains				
18. Splinter hemorrhages				
<b>NEUROPSYCHIATRIC</b>		Status		Detailed clinical description of SLE manifestation(s)
19. Aseptic meningitis				
20. Cerebral vasculitis				
21. Demyelinating syndrome				
22. Myelopathy				
23. Acute confusional state				
24. Psychosis				
25. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy				
26. Mononeuropathy (single / multiplex)				
27. Cranial neuropathy				
28. Plexopathy				
29. Polyneuropathy				
30. Seizure disorder				
31. Status epilepticus				
32. Cerebrovascular disease (not due to vasculitis)				
33. Cognitive dysfunction				
34. Movement disorder				
35. Autonomic disorder				
36. Cerebellar ataxia (isolated)				
37. Lupus headache – severe unremitting				
38. Headache from IC hypertension				

<b>BILAG 2004 Source Worksheet</b>		
Record assessment for all SLE specific activity during the <b>PREVIOUS 4 WEEK PERIOD</b> . Status: 0 = Not present 1 = Improving 2 = Same 3 = Worse 4 = New/Recurrence 5 = Not Done Indicate if <b>DUE TO LUPUS</b>		
Subject #	Subject Initials:	DOB: Visit Date:
<b>MUSCULOSKELETAL</b>	Status	Detailed clinical description of SLE manifestation(s)
39. Myositis – severe		
40. Myositis – mild		
41. Arthritis (severe)		
42. Arthritis (moderate) / Tendonitis / Tenosynovitis		
43. Arthritis (mild) / Arthralgia / Myalgia		
<b>Cardiorespiratory</b>	Status	Detailed clinical description of SLE manifestation(s)
44. Myocarditis – mild		
45. Myocarditis / Endocarditis + Cardiac failure		
46. Arrhythmia		
47. New valvular dysfunction		
48. Pleurisy / Pericarditis		
49. Cardiac tamponade		
50. Pleural effusion with dyspnoea		
51. Pulmonary haemorrhage / vasculitis		
52. Interstitial alveolitis / pneumonitis		
53. Shrinking lung syndrome		
54. Aortitis		
55. Coronary vasculitis		
<b>GASTROINTESTINAL</b>	Status	Detailed clinical description of SLE manifestation(s)
56. Lupus peritonitis		
57. Abdominal serositis or ascites		
58. Lupus enteritis / colitis		
59. Malabsorption		
60. Protein-losing enteropathy		
61. Intestinal pseudo-obstruction		
62. Lupus hepatitis		
63. Acute lupus cholecystitis		
64. Acute lupus pancreatitis		
<b>OPHTHALMIC</b>	Status	Detailed clinical description of SLE manifestation(s)
65. Orbital inflammation / proptosis		
66. Keratitis – severe		
67. Keratitis – mild		
68. Anterior uveitis		
69. Posterior uveitis / retinal vasculitis - severe		
70. Posterior uveitis / retinal vasculitis – mild		
71. Episcleritis		
72. Scleritis - severe		
73. Scleritis – mild		
74. Retinal / choroidal vaso-occlusive disease		
75. Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies)		
76. Optic neuritis		
77. Anterior ischaemic optic neuropathy		



<b>BILAG 2004 Source Worksheet</b>			
Record assessment for all SLE specific activity during the PREVIOUS 4 WEEK PERIOD.			
Status (items 78-94, 96-97): YES, NO or NOT DONE			
YES = Lab is abnormal and DUE TO LUPUS			
NO = Lab value is normal or lab value is abnormal but NOT due to Lupus			
Not Done = Assessment was not done or sample was not collected			
Status (item 95): 0 = Not present 1 = Improving 2 = Same 3 = Worse 4 = New/Recurrence 5 = Not Done			
Subject #	Subject Initials:	DOB:	Visit Date:
<b>RENAL</b>	Value	Status	Detailed clinical description of SLE manifestation(s)
78. Systolic BP > 140 mmHg			
79. Diastolic BP > 90 mmHg (5 <sup>th</sup> phase)			
80. Accelerated hypertension	NA		
81. Urine dipstick (protein) (+ = 1, ++ = 2, +++ = 3)			
82. Urine albumin-creatinine ratio			
83. Urine protein / creatinine ratio (UPr / UCr)			
84. Urine protein (24h urine sample)			
85. Nephrotic syndrome	NA		
86. Creatinine			
87. GFR			
88. Active urinary sediment	NA		
89. Active nephritis	NA		
<b>HAEMATOLOGICAL</b>	Value	Status	
90. Haemoglobin			
91. Total white cell count			
92. Neutrophils			
93. Lymphocytes			
94. Platelets			
95. TTP	NA		
96. Evidence of active hemolysis	NA		
97. Coombs' test positive (isolated)	NA		
Date of Assessment:		Rater Signature:	





BILAG 2004 Source Worksheet						
Investigator Score at SCREEN ONLY						
Subject #		Subject Initials:			Visit Date:	
DOMAIN	Scoring Category					Comment
	A	B	C	D	E	
1. Constitutional						
2. Mucocutaneous						
3. Neuropsychiatric						
4. Musculoskeletal						
5. Cardiorespiratory						
6. Gastrointestinal						
7. Ophthalmic						
8. Renal						
9. Hematological						
Date of Assessment:		Rater Signature:				



## ANEXO IV

### MEX-SLEDAI

Hoja Núm. \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

(Anótese el peso en la columna de puntos MEX-SLEDAI si en el momento de la visita existe la descripción o en los 10 días anteriores)

Peso	Puntos MEX-SLEDAI	Descripción	Definición
8	_____	Trastorno neurológico	Psicosis. Incapacidad para realizar una actividad normal por alteraciones graves de la percepción de la realidad. Incluye: alucinaciones, incoherencia, asociaciones marcadamente dispersas, deficiencia del contenido del pensamiento, pensamiento muy ilógico, conducta grotesca, desorganizada o catatónica. Excluir uremia y causas farmacológicas. Accidente cerebrovascular. Aparición reciente. Excluir arteriosclerosis. Convulsiones. Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas. Síndrome orgánico cerebral. Afección de la función mental con alteración de la orientación, memoria u otras funciones intelectuales, de inicio rápido y datos clínicos fluctuantes, como alguno de los siguientes: a) nublamiento de la conciencia con menor capacidad de atención e incapacidad para mantener la atención al ambiente, y por lo menos dos de b) Trastorno de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Mononeuritis. Inicio reciente del déficit motor o sensorial periféricos. <b>Mielitis.</b> Inicio reciente de paraplejía, trastornos del control de esfínteres vesical y rectal. Excluir otras causas.
6	_____	Trastorno renal	Cilindros hemáticos granulosos o eritrocíticos. Hematuria >5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas (litiasis, infección). Proteinuria. Inicio reciente > 0.5 g/L en cualquier muestra. Incremento de la creatinina (> 5 mg/100 ml)
4	_____	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla. Biopsia o angiografía con datos de vasculitis.
3	_____	Hemólisis	Hemoglobina < 12.0 g/100ml y cifra corregida de reticulocitos > 3%
		Trombocitopenia	Cifra de plaquetas < 100,000/mm <sup>3</sup> no causa fármacos.
3	_____	Miositis	Dolor o debilidad muscular proximal asociada a elevación de la creatinofosfocinasa.
2	_____	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas con hinchazón o derrame.
2	_____	Trastornos mucocutáneos	Eritema malar. Inicio reciente o recurrencia de eritema malar elevado. Úlceras mucosas. Inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Alopecia. Placas anormales, pérdida difusa del pelo o caída fácil del mismo.
2	_____	Serositis	Pleuritis. Historia convincente al examen físico de dolor pleural, frote pleural o derrame. Pericarditis. Historia convincente de dolor pericárdico o frote audible. Peritonitis. Dolor abdominal difuso con signo de rebote positivo (excluir enfermedad intra-abdominal)
1	_____	Fiebre	Mayor de 38 °C después de excluir infección.
		Fatiga	Fatiga inexplicable.
1	_____	Leucopenia	Menos de 4000 leucocitos/mm <sup>3</sup> no debidos a medicamentos
		Linfopenia	Menos de 1200 linfocitos/mm <sup>3</sup> no debidos a medicamentos