



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

**ANÁLISIS ENTRE LA DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES Y ACTIVIDAD DE LA
ENFERMEDAD EN EL DESARROLLO DE DAÑO Y MORTALIDAD EN LOS
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA

MARICRUZ DOMINGUEZ QUINTANA

TUTORES DE TESIS:

DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ

Ciudad de México

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

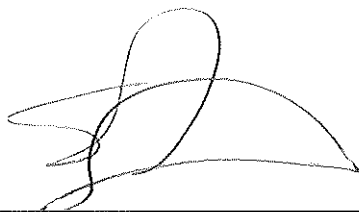
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Titulo de tesis

**ANALISIS ENTRE LA DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES Y ACTIVIDAD DE LA
ENFERMEDAD EN EL DESARROLLO DE DAÑO Y MORTALIDAD EN LOS
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**



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



Dra. Marina Rull Gabayet
Profesor Titular del Curso de Reumatología
Jefe del Departamento de Reumatología e inmunología INCMNSZ



Dra. Juanita Romero Díaz
Tutor de Tesis
Adscrita al Departamento de Reumatología e inmunología INCMNSZ



Dra. Maricruz Domínguez Quintana
Residente de Segundo Año de Reumatología INCMNSZ

INDICE

Antecedentes.....	4
Justificación e hipótesis.....	9
Material y métodos.....	10
Resultados.....	18
Discusión.....	26
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

ANTECEDENTES

Los glucocorticoides (GCs) son agentes con potencia antiinflamatoria e inmunosupresora. Son ampliamente usados en la práctica clínica en enfermedades autoinmunes. La frecuencia de uso de GCs en la población general es del 0.5%, y 1.75% en mujeres mayores de 55 años.^{1 2} Independientemente de su eficacia clínica, los GCs presentan algunas reacciones adversas dependientes de dosis y tiempo.³

Los GCs ejercen su función, reduciendo la expresión de citosinas y moléculas de adhesión, e inhibiendo la migración de leucocitos a los sitios de inflamación. Son moléculas muy lipofílicas por lo que traspasan la membrana celular para ejercer su efecto, su acción tiene dos mecanismos diferentes; la vía genómica donde modulan la expresión de proteínas por la interacción con su receptor citosólico. Por otro lado hay otro mecanismo descrito más rápido, conocido como vía no genómica.⁴

Una vez que se realiza la unión de los glucocorticoides al receptor citosólico se activa la transcripción de genes que disminuyen la formación de citosinas pro-inflamatorias, en contraste también se activa la transcripción de enzimas relacionadas con gluconeogénesis y otros efectos adversos como osteoporosis, atrofia de la piel y síndrome de Cushing. El efecto antiinflamatorio e inmunosupresor por esta vía puede llevar de horas a días.³

En la activación de la vía no genómica, los GCs se unen a su receptor citosólico, interactuando este complejo con proteínas intracelulares inhibiendo de manera rápida a los mediadores de inflamación como el ácido araquidónico. También este complejo interactúa con membranas celulares reduciendo el ATP necesario para la activación celular.²

La activación de las diferentes vías es dependiente de la dosis de GCs, a mayor dosis (equivalente 30 mg de PDN genera una saturación teórica del receptor del

100%) mayor saturación del receptor citosólico y por lo tanto activación de la vía no genómica.

Son bien sabidos, los múltiples efectos secundarios de la terapia con GCs altamente relacionado con la activación de la vía genómica, dosis y tiempo dependiente.

Los GCs continúan siendo la piedra angular en el tratamiento de LEG. Algunos autores señalan que se pueden utilizar dosis bajas de esteroides⁵ con bolos de metilprednisolona.^{6, 7} También se clasifica como dosis bajas menores de 7.5 mg cada 24 horas, dosis medias cuando son mayores 7.5-30 mg cada día y dosis altas superiores de 30 mg al día. Se ha observado mayor frecuencia de eventos adversos a nivel cardiovascular, diabetes, musculoesqueléticos etc, en el grupo de pacientes a dosis medianas y altas con OR 5.3 (IC95% 1.59-18).⁷ El daño causado por glucocorticoides a sido consistentemente identificado como factor pronostico importante en LEG.^{8,9}

En un estudio realizado en España en la unidad de enfermedades autoinmunes se comparo el uso de prednisona a una dosis menor de 30 mg/día más bolos de metilprednisolona en comparación con dosis de prednisona mayores a 30 mg/día, se dividieron a los pacientes en tres grupos; 1)pacientes con daño asociado al LEG, 2) Daño asociado a glucocorticoides, 3) Daño cardiovascular y 4)daño no clasificado. Se observó que los pacientes tratados con menos dosis de prednisona presentaron menos daño asociado a glucocorticoides (HR 0.23, IC95% 0.07-0.8, p=0.019).También se observó menor daño cardiovascular en este grupo de pacientes (HR 0.28, IC95% 0.08-0.95, p=0.042). Se ha mostrado que dosis de mantenimiento mayores 7.5 mg/día se asocian a un aumento en la frecuencia de daño , infecciones y enfermedad cardiovascular.¹⁰

En la cohorte GLADEL también se ha observado aumento en la presencia de infecciones con dosis mayores de 15 mg al día.¹¹

Es bien conocido que dosis mayores de esteroides se relacionan mayor daño en

los pacientes con LEG, es por eso que el objetivo es la dosis que mantenga el equilibrio entre el control de la actividad y el desarrollo de daño. Zonana y cols reportaron que el tratamiento con dosis mayores de 10 mg al día por 10 años aumenta el riesgo de fractura por osteoporosis RR 2.5 (IC95%1.7-3.7, p 0.001), también que dosis altas consideradas como 60 mg cada 24 horas por dos meses, aumenta el riesgo de necrosis avascular RR 1.2 (IC95%1-1.4, p 0.002).¹²

En otra cohorte de seguimiento en Taiwan, se observó que con dosis <10 mg/día en >80% tiempo de seguimiento se encontraba un aumento del riesgo para necrosis avascular OR 5 (IC95% 2.1-11.9) y cataratas OR 1.74 (IC95%1.2-2.3). Al igual que en otros estudios llama la atención que la presencia o riesgo de osteoporosis se observa con dosis <10mg/día en <80% tiempo de seguimiento. En cuanto al riesgo de infecciones es independiente de la dosis si se emplea durante más tiempo.¹³

De las actividades donde se han estudiado distintos esquemas de tratamiento esta la nefritis lupica (NL) que es una manifestación grave que se observa en casi el 50% de los pacientes con LEG, por lo que dentro del tratamiento se sugiere la administración concomitante de GCs generalmente a dosis altas, debido a la falta de evidencia solida de el uso de esteroides a dosis altas se han realizado algunos estudios. Uno de estos estudios se realizó en población española, cohorte lupus cruces donde se implemento el protocolo según la clase histológica de; clase II con PDN dosis menor 15 mg y azatioprina, clase III/IV metilprednisolona 250 a 500 mg en tres bolos y continuar con dosis de 20-30 mg/día mas metilprednisona 125 mg asociado al bolo de ciclofosfamida, clase V con PDN 15 mg/día más mofetil micofenolato, comparando con una cohorte histórica tratada con el protocolo del NIH en el caso de nefritis proliferativa con prednisona 1 mg/kg y ciclofosfamida. La dosis media (DE) acumulada de PDN a los 6 meses en ambos grupos fue 1.7 (0.5) g vs. 4.5 (2.1) g (p <0.001), la mediana (rango) de dosis acumulada de metilprednisolona fue 1.5 (0–2.4) g en cohorte cruces y 0 (0–1) g en su cohorte historica (p<0.001), el uso de CFM fue de 86% en ambos grupos. A los 12 meses 47% de los pacientes de la cohorte cruces tuvieron remisión completa y 30% de

los pacientes de la cohorte histórica, la toxicidad global atribuida a glucocorticoides se presentó en 7% de cohorte cruces en comparación 67% de cohorte histórica (HR 13, IC95% 1.7– 98.1, $p = 0.012$). La dosis acumulada de prednisona se asocio con la toxicidad global por glucocorticoides (HR 1.4, 95%CI 1.17–1.65, $p < 0.0001$).¹⁴ Se ha observado mayor daño en los pacientes con nefritis lúpica que tienen una dosis acumulada de esteroide mayor.¹⁵ Algunos estudios sugieren que menores dosis de esteroides son igualmente efectivas en pacientes con nefritis lúpica.⁸

Habitualmente se utilizan bolos de metilprednisolona para casos mas graves al momento de inducción.¹⁶ Se han realizado otros estudios en NL clase III, IV y V tratados con dosis menores de prednisona de mantenimiento asociado a bolos de metilprednisona durante la inducción en comparación con protocolo de dosis de prednisona de 0.5-1 mg /kg/día, se calculo la respuesta, la dosis acumulada y el tiempo de reducción de dosis de prednisona. Se observó remisión completa en el 68% de los pacientes de la cohorte con bolos de metilprednisolona en comparación 30% en el protocolo habitual, al año 86% y 42% respectivamente. Con efectos adversos asociados a GCs mayor en el grupo del protocolo habitual (34% vs. 7%, $p = 0.007$).¹⁶ En otro estudio multicéntrico de Zeher, se observó remisión completa a las 24 semanas de 19% en un grupo de pacientes con dosis estándar en inducción a la remisión con mofetil micofenolato en comparación con 20% en pacientes con dosis reducida (0.5 mg/kg/día) con mas de 57% de infecciones en el grupo de dosis.¹⁷

En la actualidad en las guías de tratamiento del EULAR del 2019 para LEG se recomienda como tratamiento para cualquier actividad del LEG administrar hidroxicloroquina. En cuanto al uso de esteroides se recomienda según el tipo de actividad, administrar bolos de metilprednisolona de 250- 1000 mg por día por 1-3 días ya que provee un efecto terapéutico inmediato y disminuye la dosis de inicio de esteroide vía oral, con dosis de mantenimiento recomendadas menores de 7.5 mg/día.¹⁸ Las guías de la sociedad británica de reumatología en su ultima edición en el año 2017, recomiendan en pacientes con actividad moderada del LEG

prednisona <0.5 mg/kg o metilprednisolona <250 mg x 1-3 asociado a otros inmunosupresores como azatioprina o metotrexate o mofetil micofenolato y que todos los pacientes se encuentren con hidroxicloroquina. En las actividades graves de la enfermedad recomienda metilprednisolona 500 mg 1x3 o prednisona 0.75-1 mg/kg acompañado de otros medicamentos inmunosupresores como ciclofosfamida, mofetil micofenolato o azatioprina con hidroxicloroquina.¹⁹

Estudios recientes sugieren misma respuesta terapéutica con dosis de prednisona 30 mg/día en comparación con 1 mg/kg/día.^{20 21} Badsha y cols, ha demostrado en varios estudios que bolos de dosis reducidas de metilprednisolona (1-1.5g de dosis total) era efectiva en controlar la actividad renal en comparación con dosis mayores y con menor asociación de infecciones.⁶ Aun existe duda en cuanto a la relación optima de riesgo beneficio en la metilprednisonlona.²²

Las poblaciones previamente estudiadas presentan características distintas a la nuestra como mayor edad a la presentación del LEG, menor frecuencia de nefritis lúpica tipo IV y V y menor daño acumulado al final del seguimiento.

JUSTIFICACIÓN

Los GCs son la piedra angular en el tratamiento de LEG. A pesar de su eficacia clínica y su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, se han descrito múltiples efectos secundarios.

Nuestra población se caracteriza por un curso de la enfermedad más grave que requiere dosis más altas de GCs. Por ello es importante identificar la interacción entre la actividad de la enfermedad y la dosis de GCs en el desarrollo de daño e impacto en la mortalidad.

HIPÓTESIS

El desarrollo de daño y mortalidad está determinado principalmente por la dosis y el tiempo de uso de GCs, independientemente de la gravedad de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

1.- Población de estudio

Pacientes de la cohorte de lupus eritematoso generalizado que cumplen con criterios ACR, mayores de 18 años.

2.- Diseño

Cohorte con seguimiento de 10 años.

3.- Objetivo primario

Evaluar el riesgo de desarrollar daño asociado al uso de glucocorticoides (GCs) en pacientes con LEG, de acuerdo a dosis y tiempo en uso, utilizando Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index (SDI) por dominios específicos, atribuidos a GCs, y relacionados con la actividad de la enfermedad, durante los primeros 10 años de seguimiento.

4.- Objetivos secundarios

- Evaluar la actividad y daño dividiendo a los pacientes en 4 grupos (definidos en variables) basándonos en el promedio de dosis de PDN en el primer año.
- Determinar el efecto del uso de hidroxiclороquina sobre el desarrollo de daño y riesgo de mortalidad.
- Medir el índice de actividad por SLEDAI-2k al diagnóstico y por año para ver relación con daño.

- Determinar la incidencia de daño asociado al uso de GCs
- Determinar la incidencia de daño asociado a la actividad de la enfermedad
- Evaluar la relación de dosis de esteroides y mortalidad

5.- Criterios de inclusión

Pertenecer a la cohorte de LEG y tener uso de esteroides durante el seguimiento.

6.- Criterios de exclusión

Información incompleto

8.- Descripción de variables

Se dividieron en 4 grupos con base en la dosis diaria promedio de PDN durante el primer año de seguimiento:

Grupo 1	Sin prednisona
Grupo 2	<10 mg/día
Grupo 3	>10 mg/día- <30 mg/día
Grupo 4	>30 mg/día

El daño será calculado anualmente usando las definiciones del índice de daño (SLICC/ACR Damage Index- SDI). Las variables utilizadas para el análisis general de daño serán la presencia de cualquier daño (variable categórica) y SDI puntaje absoluto en la última visita de seguimiento. Para analizar el tipo específico de daño atribuido a diferentes causas, se agrupará en subcategorías el SDI como las siguientes:

-Daño relacionado a LEG, con dominios de alteración cognitiva o psicosis, mielitis, neuropatía, daño renal, daño pulmonar, artritis deformante o erosiva, ruptura de tendones, alopecia, cicatrices extensas en piel y úlceras orales.

-Daño relacionado a GCs, como la presencia de cataratas, atrofia muscular, debilidad, osteoporosis con fractura vertebral, necrosis avascular o diabetes mellitus

-Daño cardiovascular, como la presencia de accidente vascular cerebral, angina o bypass coronario, infarto al miocardio, disfunción ventricular.

9.-Cuadro de definición de variables

Variable	Definición	Forma de medición
Edad	Tiempo de vida	Años
Sexo	Conjunto de los individuos que comparten misma condición orgánica.	0= Femenino 1=Masculino
Etnicidad	Conjunto de personas que pertenece a una misma raza	0= Hispano 1= Caucásico 2= Asiático 3=Afroamericano
LEG diagnóstico	Años de evolución con la enfermedad, desde que se cumplió con los 4 criterios	Años

	diagnósticos.	
Nivel socioeconómico	Nivel asignado al paciente por el departamento de servicio social.	Numero asignado
Diabetes mellitus (DM) 1 previa al diagnostico de LEG	Glucosa en ayuno mayor 126 mg/dl, o hemoglobina glucosilada mayor 6.5%, o síntomas y glucosa al azar mayor 200 mg/dl.	0= Sin DM 1= Con DM
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Más de dos mediciones de tensión arterial en dos ocasiones diferentes con valor superior 130/90 mmHg.	0= Sin HAS 1=Con HAS
Dosis acumulada de PDN	Dosis total de PDN durante el seguimiento al año, 5 años y 10 años.	Número
Dosis de PDN por grupos	Grupo 1: sin uso de PDN en el primer año Grupo 2: dosis <10/mg/día el primer año Grupo 3: dosis 11-29 mg/día el primer año Grupo 4: dosis mayores 30 mg/día	0= No 1= Si
Numero de bolos de metilprednisona	El número de bolos que la paciente ha recibido durante su seguimiento.	Número
Uso de antimalaricos	Pacientes con uso de hidroxicloroquina o cloroquina.	0= No 1= Si
Porcentaje de uso de antimalárico.	Porcentaje del tiempo de seguimiento con uso de anti malarico.	Porcentaje
USO inmunosupresores	Pacientes que recibieron otros inmunosupresores	0= No 1= Si

Tipo de inmunosupresor	El tipo de inmunosupresor	1= Ciclofosfamida (CFM) 2=Mofetil micofenolato (MMF) 3= Azatioprina (AZA) 4=Otro
Dosis de inmunosupresor	Se especificará dosis de inmunosupresores de variable anteriormente definida.	1= Dosis de CFM en g/m2 2=Dosis de MMF en g/d 3=Dosis mg/d
SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)	Es un índice numérico con parámetros clínicos y bioquímicos que establece una correlación índice/daño. La sintomatología debe estar presente hasta un máximo de 10 días antes del examen.	Puntuación obtenida
Actividad moderada y grave a los 5 años de seguimiento.	Meses con SLEDAI-2k >7 puntos	Meses
Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index (SDI)	Instrumento validado de 41 ítems con 12 dominios que mide el daño irreversible a órganos desde el inicio de LEG. Con presencia desde 6 meses.	Puntuación obtenida de manera anual
SLICC ocular/ catarata	Presencia de cataratas en uno o ambos ojos	No= 0 Si= 1
SLICC ocular otros	Sí hay presencia de daño en retina o atrofia óptica	No= 0 Si= 1
SLICC neuropsiquiátrico SLICC/NP/AC SLICC/NP/CSCV SLICC/NP/EVC SLICC/NP/NEUP SLICC/NP/MT	Si presenta alguna de las categorías Alteración cognitiva Crisis convulsivas con tratamiento desde hace 6 meses Accidente cerebro vascular Neuropatía craneal o periférica Mielitis transversa	No= 0 Si= 1

SLICC Renal SLICC/R/TFG SLICC/R/Prot SLICC/R/ERC	Presencia de tasa de filtrado glomerular menor de 50%, proteinuria de mayor de 3.5 g en 24 horas o enfermedad renal crónica en diálisis o post trasplantado.	No= 0 Si= 1
SLICC pulmonar	La presencia de: hipertensión pulmonar definida por ecocardiograma, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar e infarto pulmonar.	No= 0 Si= 1
SLICC cardiovascular SLICC/CV/ANGINA SLICC/CV/IAM SLICC/CV/CM SLICC/CV/EV SLICC/CV/PERI	Presencia en los 6 meses previos de: angina o bypass coronario, infarto agudo al miocardio, cardiomiopatía (disfunción ventricular), enfermedad valvular, y pericarditis.	No= 0 Si= 1
SLICC vascular periférico	Presencia de claudicación por 6 meses, pérdida de tejido por isquemia y trombosis venosa profunda.	No= 0 Si= 1
SLICC Gastrointestinal	Infarto o resección de intestino, bazo, hígado y vesícula biliar. Insuficiencia mesentérica y peritonitis crónica.	No= 0 Si= 1
SLICC Musculoesquelético SLICC/ME/AM SLICC/ME/ART SLICC/ME/OP SLICC/ME/NAV SLICC/ME/OM	La presencia de: atrofia muscular o debilidad, artritis deformante o erosiva, osteoporosis con fractura o colapso vertebral, necrosis avascular y osteomielitis.	No= 0 Si= 1
SLICC piel	La presencia de: alopecia crónica con cicatriz, cicatrices extensas o pániculo, úlceras por más de 6 meses.	No= 0

SLICC/P/ALOP SLICC/P/PAN SLICC/P/UL		Si= 1
SLICC falla gonadal	Diagnóstico de falla gonadal prematura	No= 0 Si= 1
SLICC Diabetes	Diagnóstico de diabetes previamente mencionado asociado al inicio de tratamiento.	No= 0 Si= 1
SLICC neoplasias	Diagnóstico de neoplasia que no incluye displasia en los últimos 6 meses.	No= 0 Si= 1

10.- Desenlaces primarios

- Daño atribuible a uso de glucocorticoides
- Daño atribuible a la actividad del LEG
- Mortalidad

11.- Recolección de datos

1. Características demográficas
2. Comorbilidades
3. Cálculo de dosis acumulada de prednisona
4. Variables relacionadas con la enfermedad
5. Variables de actividad de la enfermedad y daño acumulado

12.- Análisis estadístico

- Estadística descriptiva
 - U de Mann-Whitney o t de Student para variables continuas.
 - χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas.
 - Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.
- Análisis univariado
- Análisis de sobrevida
- Análisis multivariado (Regresión de COX)

RESULTADOS:

Se incluyeron 223 pacientes de los cuales se excluyeron 10 expedientes incompletos (n=213), con una media de edad al diagnóstico de 27 años (± 9.2), 89% eran mujeres (n=184), con una duración media del lupus eritematoso generalizado al ingreso de 5.2 meses, tabaquismo en 13%.

La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión en 41% (n=85), seguido de dislipidemia e hipotiroidismo con 14% y 4% respectivamente. (Tabla 1) Al inicio de la enfermedad la manifestación más frecuente fue artritis (87.4%), hematológico (80%) y renal (50%).

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Variable	Total de pacientes con LEG n=213
Características demográficas	
Edad media del diagnóstico, <i>años media, +DE</i>	27.2 $\pm$ 9.2
Mujeres - <i>n(%)</i>	184 (89)
Duración media de LEG, al ingreso, <i>meses</i>	5.2 $\pm$ 3.8
IMC media, <i>mg/kg²</i>	24.3 $\pm$ 4.2
Tabaquismo - <i>n(%)</i>	27 (13)
Educación, <i>años</i>	11.6 $\pm$ 3.2 años
Educación universitaria - <i>n(%)</i>	59 (29)
Comorbilidades	
Diabetes - <i>n(%)</i>	4 (2)
Hipertensión - <i>n(%)</i>	85 (41)
Dislipidemia - <i>n(%)</i>	29 (14)
Hipotiroidismo - <i>n(%)</i>	8 (4)
Daño incidente basal - <i>(%)</i>	10.3

Durante el primer año de seguimiento el 94% se encontraba con GCs, de los cuales 11% recibieron bolos de metilprednisolona durante el seguimiento. Al dividir los grupos por el promedio de dosis de GCs durante el primer año de seguimiento: hubo 11 pacientes en el grupo 1, 30 en el grupo 2, 114 en el grupo 3 y 58 en el grupo 4. Con características de manera basal similares. (Tabla 2)

Tabla 2. Características de la población por grupos.

Características generales basales	Grupo 1 Sin PDN n=11	Grupo 2 PDN <10 mg/día n= 30	Grupo 3 PDN 11-29 mg/día n= 114	Grupo 4 PDN >30 mg/día n=58
Edad al ingreso a la cohorte (años) _ <i>prom+DE</i>	28.5 $\pm$ 10.4	29.1 $\pm$ 9.8	27.1 $\pm$ 9.1	27.1 $\pm$ 9.4
Mujer_ <i>n</i> (%)	9(82)	27(90)	101(89)	55(94)
Educación años_ <i>prom+DE</i>	10.9 $\pm$ 2.1	11.0 $\pm$ 2.0	10.6 $\pm$ 2.1	10.4 $\pm$ 2.3
Tabaquismo_ <i>n</i> (%)	2(18)	7(23)	12(11)	4(7)
IMC_ <i>prom+DE</i>	26.1 $\pm$ 3.8	24.7 $\pm$ 3.9	23.7 $\pm$ 4.4	24.4 $\pm$ 3.9
Diabetes_ <i>n</i> (%)	1(9)	0	4(4)	1(2)
Hipertensión_ <i>n</i> (%)	1(9)	3(10)	54(47)	33(57)
Dislipidemia_ <i>n</i> (%)	0	0	15(13)	15(25)
Hipotiroidismo _ <i>n</i> (%)	0	0	6(5)	2(3)

Al valorar los criterios ACR presentes de manera basal por grupos, se observó mayor afección mucocutánea (lupus discoide en el 27% del grupo 1) en los pacientes con menores dosis de glucocorticoides, así como mayor frecuencia de artritis. (Tabla 3)

Al comparar los grupos con mayor dosis de GCs los criterios presentes de manera basal más frecuentes fueron la afección renal con características clínicas muy similares, en cuanto a función renal y presencia de proteinuria. (Tabla 3)

Tabla 3. Criterios ACR basales para LEG

Criterios ACR	Grupo 1 Sin PDN n=11	Grupo 2 PDN <10 mg/día n= 30	Grupo 3 PDN 11-29 mg/día n= 114	Grupo 4 PDN >30 mg/día n=58	p
Fotosensibilidad-n(%)	3(27)	12(40)	40(35)	11(19)	0.100
Eritema malar -n(%)	5(45)	14(47)	50(44)	23(40)	0.910
Úlceras orales-n(%)	4(36)	8(27)	55(48)	24(41)	0.186
Lupus discoide n(%)	3(27)	2(7)	7(6)	5(9)	0.132
Artritis-n(%)	11(100)	27(90)	100(80)	48(82)	0.526
Neurológico-n(%)	0	2(7)	6(5)	3(5)	0.952
Serositis n(%)	3(27)	9(30)	49(43)	24(41)	0.510
Renal-n(%)	0	7(23)	68(60)	41(71)	<0.001
TFG	125.1±22	111.1±28.3	99.2±35.9	107.3±35.5	
Proteinuria >1g	0	2(10)	52(51)	31(53)	
Proteinuria (promedio)	0	5g (mediana)	3.6±3.1	4.1±3.1	
Creatinina basal	0.67±0.1	0.74±0.2	0.89±0.5	0.79±0.3	
Creatinina > 1.3 g/dl	0	0	13(11)	4(7)	
Síndrome nefrítico	0	1(3)	21(18)	13(22)	
Síndrome nefrótico	0	1(3)	22(19)	16(27)	
Albumina basal	3.8±0.2	3.6±0.5	3.0±0.8	2.8±0.8	
Inmunológico	11(100)	27(90)	90(79)	51(88)	0.162
ANAS	11(100)	29(97)	100(88)	50(86)	0.348

En cuanto a la actividad renal llama la atención la indicación de mayores dosis de GCs ya que las características entre los grupos con dosis menores de 30 mg al día y mayores, son similares en tasa de filtrado glomerular y presencia de síndrome nefrótico y nefrítico.

Se observó una dosis acumulada mayor de prednisona a los 10 años de seguimiento en el grupo 4, los cuales tenían mayor dosis acumulada durante el primer año de seguimiento, en cuanto al uso de otros inmunosupresores se especifica en tabla 4.

Tabla 4. Uso de inmunosupresores durante el seguimiento.

Inmunosupresores	Grupo 1 Sin PDN n=11	Grupo 2 PDN <10 mg/día n= 30	Grupo 3 PDN 11-29 mg/día n= 114	Grupo 4 PDN >30 mg/día n=59	p
Dosis acumulada de PDN_(gr) mediana(R/IQ)	1 (0.7-1.1)	1.7(0.2-2.2)	3(1.8-4.1)	3.6(2.7-5)	<0.001
Ciclofosfamida_n(%)	1(9)	4(13)	45(39)	27(46)	0.002
Mofetil micofenolato_n(%)	0	2(7)	32(28)	16(28)	0.012
Azatioprina_n(%)	4(36)	20(67)	102(89)	54(93)	<0.0001
Metotrexate_n(%)	3(27)	6(20)	20(18)	5(9)	0.200
Hidroxicloroquina_n(%)	11(100)	25(83)	83(73)	33(56)	0.005
Tiempo de uso en meses_mediana(R/IQ)	96 (52-110)	59(26-99)	32(0-76)	6.5 (0-35)	0.001

Los pacientes de los grupos 1 y 2 con mayor afección mucocutánea así como articular recibieron hidroxicloroquina con una mediana de uso de 59 a 96 meses, no se observó así en los pacientes con mayor afección renal y mayor uso de glucocorticoides.

En cuanto al daño acumulado durante el seguimiento (5 y 10 años), se observó un aumento significativo en los pacientes con mayor uso de prednisona durante el primer año (grupos 3 y 4), no hubo diferencias en el uso de MTP ya que solo lo recibieron 25 pacientes en los grupos 3 y 4. (Tabla 5)

Es importante mencionar que en nuestra población los pacientes duran en actividad moderada y grave en un promedio mayor de 15 meses.

Tabla 5. Daño y actividad durante el seguimiento.

	Grupo 1 Sin PDN n=11	Grupo 2 PDN <10 mg/día n= 30	Grupo 3 PDN 11-29 mg/día n= 114	Grupo 4 PDN >30 mg/día n=58	p
Daño Basal _n(%)	0	0	14 (12)	7(12)	0.746
Daño a los 5 años _n(%)	4 (36)	11(37)	65(57)	46(79)	<0.001
Daño a los 10 años _n(%)	8(73)	14(46)	87(76)	54(93)	<0.001
Bolos de MTP _n(%)	0	2(7)	16(14)	7(12)	0.424
Actividad moderada a grave a los 5 años _n(%)	4(36)	12(40)	84(74)	46(79)	<0.001
Meses (<i>prom ± DE</i>)	10±6.8	15.9±16.3	15.9±13.3	18.8±14.8	
Hospitalizaciones _n (%)	5(50)	17(57)	98(88)	51(87)	<0.001
Días de las hospitalizaciones (<i>prom+DE</i>)	2.0±1.1	1.5±1.1	3.4±2.5	4.3±2.4	
Infecciones graves _n(%)	1(10)	5(17)	55(50)	30(51)	0.001

Al valorar los desenlaces primarios, se observó en daño asociado a GCs; presencia de cataratas incluso con dosis menores de 10 mg cada 24 horas, en cuanto a la presencia de necrosis avascular se presentó con dosis mayores de 10 mg cada 24 horas y solo se presentó un caso de fractura por osteoporosis con dosis de PDN menores de 10 mg cada 24 horas. Se presentaron 3 casos nuevos de diabetes durante el seguimiento en el grupo 4.

En cuanto al daño asociado a LEG; se observó mayor daño neuropsiquiátrico en el grupo 4 (24%), este mismo grupo de pacientes presentó de manera basal misma actividad neurológica que grupo 3. Al observar el daño renal fue mayor en el grupo 4 probablemente condicionado por la presencia de proteinuria, sin embargo, al valorar insuficiencia renal crónica no hubo diferencias entre el grupo 3 y 4. En cuanto al resto de dominios de daño asociado al LEG no hubo diferencias. (Tabla 6)

Tabla 6. Desenlaces primarios de daño asociado a glucocorticoides y a la enfermedad.

Dominios SLICC	Grupo 1 Sin PDN n=11	Grupo 2 PDN <10 mg/día n= 30	Grupo 3 PDN 11-29 mg/día n= 114	Grupo 4 PDN >30 mg/día n=58	p
Asociado a glucocorticoides					
Ocular_n(%)	2(18)	4(13)	14(12)	9(16)	0.665
Cataratas_n(%)	2(18)	3(10)	10(9)	6(9)	
Musculoesquelético_n(%)	3(27)	2(7)	9(8)	8(5)	
Necrosis avascular_n(%)	1(9)	0	4(4)	3(6)	0.367
Atrofia muscular_n(%)	0	1(3)	0	0	0.184
Fractura por osteoporosis_n(%)	0	1 (3)	0	0	0.196
Diabetes_n(%)	0	0	4(4)	4(7)	0.540
Cardiovascular_n(%)	0	0	11(10)	0	0.162
Asociado a actividad de LEG					
Retinopatía_n(%)	0	1(3)	2 (2)	5 (8)	0.161
Pulmonar_n(%)	1(9)	1(3)	17(15)	5(9)	0.584
Gastrointestinal_n(%)	0	1(3)	9(8)	4(7)	0.587
Neuropsiquiátrico_n(%)	0	3(10)	13(11)	13(24)	0.04
Renal_n(%)	0	1(3)	32(28)	22(41)	0.004
IRC		1	14(12)	9(16)	0.31
Osteomielitis_n(%)	0	0	1	0	1.00
Vascular periférico_n(%)	2(18)	0	6(5)	4(7)	0.187
Piel_n(%)	2(18)	0	2(2)	3(5)	0.054
Falla gonadal_n(%)	0	0	7(6)	2(4)	0.044
Neoplasias_n(%)	0	2(7)	4(4)	0	0.271

Se observaron 41 muertes durante los 10 años de seguimiento, 28% en el grupo 4, con una tendencia al aumento en este grupo. Al analizar las causas de muerte se observó como causa más frecuente infecciones en el grupo 4. (Tabla 7)

Tabla 7. Causas de muerte por grupo.

	Grupo 1 Sin PDN n=11	Grupo 2 PDN <10 mg/día n= 30	Grupo 3 PDN 11-29 mg/día n= 114	Grupo 4 PDN >30 mg/día n=58	p
Muertes _n(%)	1(9)	6(20)	18(16)	16(28)	0.066
Causas de muerte					
Infecciones _n(%)	0	2(7)	5(4)	5(9)	0.578
Complicaciones crónicas de la enfermedad _n(%)	0	1(3)	6(5)	3(5)	0.855
Actividad de la enfermedad _n(%)	0	3(10)	4(4)	4(7)	0.398
Otros _n(%)	1(9)	0	3(3)	4(7)	0.205

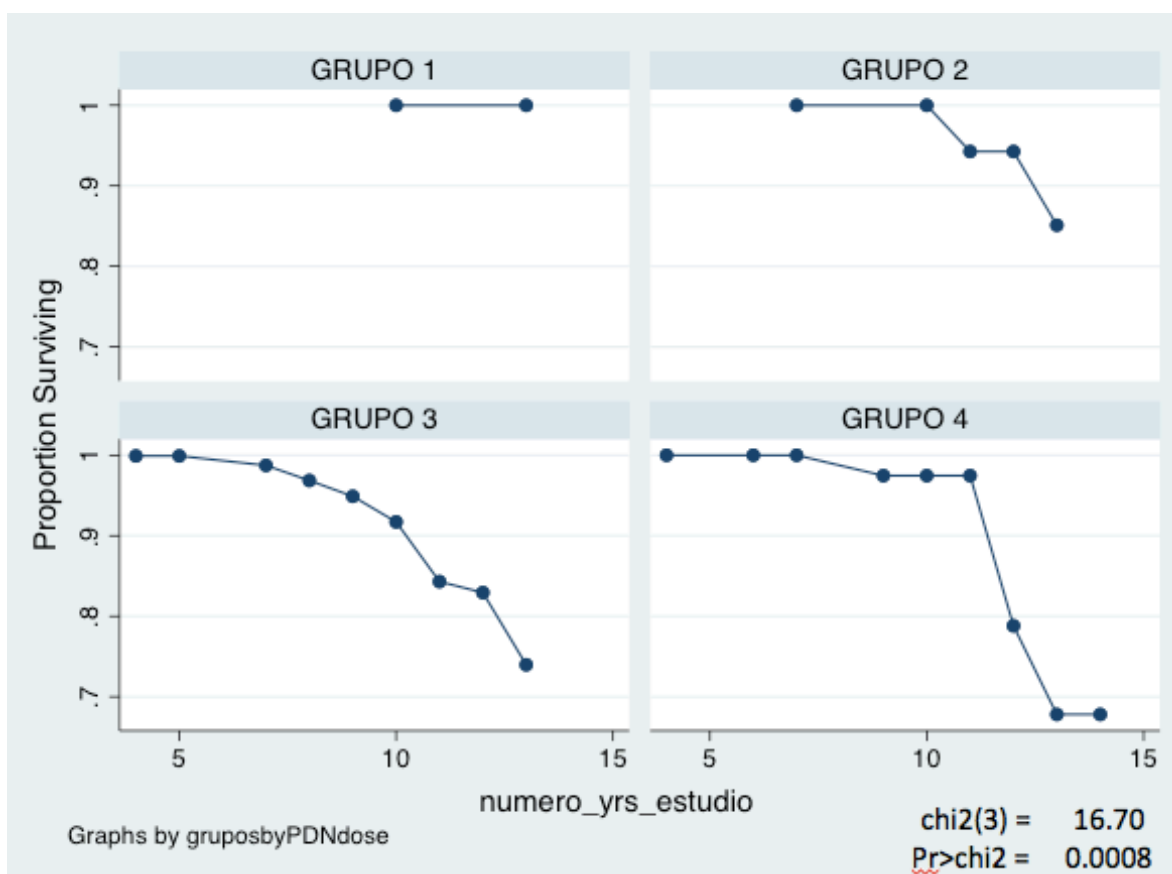
Al realizarse el análisis multivariado, tomando como variable dependiente muerte, se observó como efecto protector el uso de hidroxiclороquina y con aumento de riesgo la dosis acumulada de GCs. (Tabla 8)

Tabla 8. Análisis multivariado ajustado para actividad del LEG

	OR	IC 95%	p
SLEDAI-2 K grave, meses	0.97	0.94-1.00	0.084
Prednisona prom1er año, mg	1.02	0.99- 1.05	0.14
Tiempo de uso de antimalàricos, meses	0.98	0.97-0.99	0.007

Las gráficas de sobrevida ajustadas por actividad se muestran en Figura 1.

Grafica 1. Probabilidad libre de muerte por grupo



DISCUSIÓN

Es importante resaltar que nuestra población es distinta en cuanto a las características del LEG, con un curso de la enfermedad más grave que requiere dosis más altas de GCs. También con una media de inicio de la enfermedad de 27 años y más del 50% con afección renal en comparación con población caucásica donde la media de edad es de 38 años, y con afección renal del 10%.²³

En la mayoría de los estudios el uso de glucocorticoides es del 83%, mientras que en nuestra población del 95%.^{12, 7}

La actividad renal en nuestra población fue la indicación más frecuente para dosis altas de esteroides (30 mg cada 24 horas) en más del 60% de los casos, en la mayoría de los estudios para valorar daño no se desglosa el tipo de actividad solo el puntaje SLEDAI, siendo >5 puntos asociado a dosis mayores solo en el 14% de los pacientes.²⁴ En otros estudios, como la cohorte Cruces, se reportó actividad renal en 20% de los pacientes.²⁵ El objetivo principal de dosis altas en este tipo de actividad es evitar el desenlace de enfermedad renal crónica, en nuestros resultados no hubo diferencia en el desarrollo de enfermedad renal crónica en los pacientes con dosis medianas vs altas de GCs. Joo y cols, en Corea del Sur, reportaron mayor daño asociado a esteroides como necrosis avascular y osteoporosis en pacientes con nefritis lúpica en comparación con LEG sin actividad renal.¹⁵

Actualmente ya existen estudios que recomiendan dosis reducidas de esteroides en nefritis con respuesta similares al esquema previamente conocido, la mayoría de estos protocolos incluyen bolos de metilprednisolona. En la cohorte Cruces, la dosis reducida de GCs se evaluó a los 12 meses, y 47% de los pacientes tuvieron remisión completa y 30% de los pacientes de la cohorte histórica, la toxicidad global atribuida a glucocorticoides se presentó en 7% de cohorte cruces en comparación 67% de cohorte histórica.¹⁴ Reportes similares se han observado en otras poblaciones.^{17, 20}

Como ya se ha descrito en la literatura encontramos un efecto protector para mortalidad con el tiempo de uso de hidroxiclороquina (OR 0.98, IC95% 0.97-0.99, p 0.007), ya se ha descrito un beneficio sustancial en la sobrevida de pacientes con LEG en relación al tiempo de uso durante el seguimiento.²⁶

El porcentaje de pacientes con actividad moderada y grave, basándose en el puntaje del SLEDAI, en otras cohortes ha sido de 30%, 23% e incluso 9%.^{24,12,25}

En nuestra población la presencia de actividad moderada y grave por SLEDAI fue del 74% y 79% en los grupos 3 y 4 respectivamente, con una media de meses en esta actividad mayor de 16 meses.

La presencia de daño en los pacientes con dosis >30 mg al día fue del 93% a 10 años de seguimiento, similar a lo reportado en otros estudios, incluso con dosis mayores de 7.5 mg al día por 5 años con un aumento del daño asociado a glucocorticoides.¹⁰

En esta población se observó mayor incidencia de necrosis avascular con dosis mayores de 10 mg/día (grupo 3 y 4), no hubo asociación con el uso de bolos de metilprednisolona. En estudios previos se ha atribuido principalmente la presencia de dosis acumuladas altas de GCs, ya se múltiple exposición a 60 mg cada 24 horas por dos meses o en más del 80% del tiempo de seguimiento con dosis menores de 10 mg al día.^{12, 13}

Otras complicaciones asociadas al uso de GCs como cataratas y fractura por osteoporosis se observó con dosis <10 mg/día, igual a lo observado en población caucásica y asiática.^{12, 13}

Los avances en el tratamiento inmunosupresor del LEG a mejorado la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, algunos tratamientos se asocian con una tasa de infecciones aumentada, así como morbilidad y mortalidad. Las infecciones contribuyen al 30 % de las muertes en los primeros 5 años de diagnóstico de la enfermedad.²⁷ En nuestros resultados observamos una tendencia al aumento de la mortalidad en el grupo con dosis más alta de glucocorticoides (grupo 4), ya que

en este grupo se presentaron 28% de las muertes, y la causa más frecuente fueron infecciones. En estudios previos de sobrevida se ha identificado como factor de riesgo para mortalidad dosis de PDN mayores 0.6 mg/kg/día por un mes, con 12% de muertes y de estas 44% por procesos infecciosos.²⁸

CONCLUSIONES

La indicación más frecuente para dosis altas de esteroides fue la afección renal en más del 60%, probablemente secundario al nivel de proteinuria, sin cambios en el desarrollo de insuficiencia renal crónica. Se encontró también efecto protector del tiempo de uso de hidroxicloroquina para mortalidad.

Se acumuló más daño en el grupo con dosis promedio de >30 mg al día, a los 10 años de seguimiento. En esta población se observó mayor incidencia de necrosis avascular con dosis mayores de 10 mg/día (grupo 3 y 4), no hubo asociación con el uso de bolos de metilprednisolona. Otras complicaciones asociadas al uso de GCs como cataratas y fractura por osteoporosis se observaron con dosis <10 mg/día.

Se observó una tendencia a mayor mortalidad en el grupo 4 (PDN >30 mg cada 24 horas) con infecciones como principal causa de muerte.

BIBLIOGRAFIA

1. Palmowski Y, Buttgereit T, Buttgereit F. The 70th anniversary of glucocorticoids in rheumatic diseases: The second youth of an old friend. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(4):580-587. doi:10.1093/rheumatology/key169
2. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M. Glucocorticoids in the Treatment of Rheumatic Diseases An Update on the Mechanisms of Action. 2004;50(11):3408-3417. doi:10.1002/art.20583
3. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(7):1145-1153. doi:10.1093/rheumatology/ker410
4. Davies G, Buttgereit F, Burmester G, Lipworth B. Rapid Review Optimised glucocorticoid therapy : the sharpening of an old spear. 1865;44(0):0-3.
5. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-967. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205139
6. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(6):370-377. doi:10.1053/sarh.2002.50003
7. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(8):1470-1476. doi:10.1093/rheumatology/keu148
8. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;1. doi:10.1097/bor.0000000000000527
9. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4021-4028. doi:10.1002/art.34672
10. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care Res*. 2018;70(4):582-591. doi:10.1002/acr.23322
11. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;28(9):1101-1110. doi:10.1177/0961203319860579
12. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1801-1808. doi:10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O
13. Chen HL, Shen LJ, Hsu PN, Shen CY, Hall SA, Hsiao FY. Cumulative burden of glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: Findings from a 12-year longitudinal study. *J Rheumatol*. 2018;45(1):83-89. doi:10.3899/jrheum.160214
14. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisone in lupus nephritis: How

- much is enough? *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):206-214. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.013
15. Joo YB, Won S, Kwon HH, Choi C-B, Bae S-C. SAT0329 Lupus Nephritis Is Associated with More Corticosteroid-Associated Organ Damage but Less Corticosteroid Non-Associated Organ Damage. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):786.2-786. doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.5212
 16. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, et al. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):826-832. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.017
 17. Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20(14):1484-1493. doi:10.1177/0961203311418269
 18. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;736-745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089
 19. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. Comment on: The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults: reply. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1502-1503. doi:10.1093/rheumatology/key170
 20. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: How much is enough? *Autoimmun Rev.* 2006;5(2 SPEC. ISS.):111-113. doi:10.1016/j.autrev.2005.08.003
 21. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):904-913. doi:10.1093/ndt/gfv102
 22. Danza A, Borgia I, Narváez JI, et al. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immune-mediated diseases: how much, how long? *Lupus.* 2018;27(7):1177-1184. doi:10.1177/0961203318768888
 23. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care Res.* 2018;70(4):582-591. doi:10.1002/acr.23322
 24. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol.* 2009;36(3):560-564. doi:10.3899/jrheum.080828
 25. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(8):1470-1476. doi:10.1093/rheumatology/keu148
 26. Jorge A, McCormick N, Lu N, et al. Hydroxychloroquine and Mortality Among Patients with Systemic Lupus Erythematosus in the General Population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;0-2. doi:10.1002/acr.24255
 27. Rianthavorn P, Prurapark P. Risk factors of infection-associated mortality in children with lupus nephritis in under-resourced areas. *Lupus.*

- 2019;28(14):1727-1734. doi:10.1177/0961203319882498
28. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus*. 2018;27(5):722-727. doi:10.1177/0961203317739129