



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

T E S I S

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SEROLÓGICAS Y DEMOGRÁFICAS
ASOCIADAS A REMISIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

REUMATOLOGIA

PRESENTA

DR. ABIHAI LUCAS HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

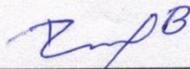
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

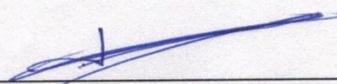
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SEROLÓGICAS Y DEMOGRÁFICAS ASOCIADAS A REMISIÓN
DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

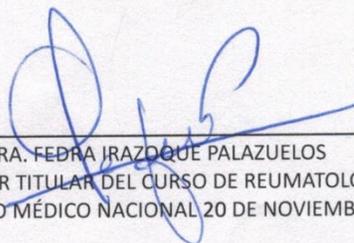
084.2023



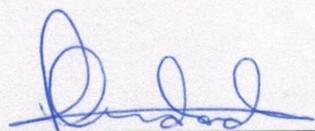
DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



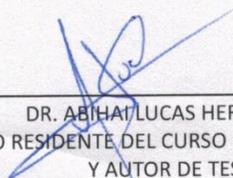
DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. FEDRA IRAZÓQUE PALAZUELOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA
TUTOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. ABIHAI LUCAS HERNÁNDEZ
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
Y AUTOR DE TESIS



GOBIERNO DE
MÉXICO



**NUEVO
ISSSTE**
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD SOCIAL DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

Oficio: No. **96.230.1.3.2/269/2023**
Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 03 de marzo del 2023

Dra. Lilia Andrade Ortega
Responsable del Proyecto
Servicio Reumatología.
Presente.

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Características clínicas serológicas y demográficas asociadas a remisión de lupus eritematoso sistémico.** El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **084.2023.**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Reumatología** el residente: **Dr. Abihai Lucas Hernández** que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

ATENTAMENTE


Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Vo. Bo.


Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.
PMT/yfc*



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229,
Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613 www.issste.gob.mx



2023
Francisco
VILLA
LA REVOLUCIÓN DEL PAÍS

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está dedicado a todas aquellas personas que han sido parte esencial en mi crecimiento personal, académico y espiritual: hermanos, familia y maestros.

Representa la culminación de toda una vida de trabajo, no mío, sino de mis padres, quienes dieron todo porque sus hijos tuviéramos mejores oportunidades. Gracias por enseñarnos todo lo que sabemos de la vida.

A Eryka, por todo y más.

ÍNDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO	3
AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
CRITERIOS CLASIFICATORIOS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	9
EPIDEMIOLOGÍA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	10
MANIFESTACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	11
TRATAMIENTO.....	13
TRATAMIENTO POR OBJETIVOS	13
ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.....	14
REMISIÓN Y ACTIVIDAD BAJA DE LA ENFERMEDAD	15
IMPLICACIÓN DE LA REMISION	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
OBJETIVO GENERAL.....	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
DISEÑO DE ESTUDIO.....	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	19
CÁLCULO DE LA MUESTRA	20
TABLA DE VARIABLES	21
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	47
ABREVIATURAS	48
REFERENCIAS	49

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con una gran repercusión en la supervivencia y en la calidad de vida. Los tratamientos actuales han mostrado eficacia en el control de la enfermedad y algunos pacientes logran remitir la enfermedad sin haberse identificado las características asociadas a ésta.

Objetivo: Determinar las características clínicas, serológicas y demográficas asociadas a remisión de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. **Material y Método:** Cohorte histórica mediante la revisión de los expedientes clínicos de pacientes atendidos en Reumatología del CMN “20 de noviembre” entre diciembre de 2021 y diciembre 2022. Registramos variables demográficas, puntaje SLEDAI, tratamiento utilizado y la remisión de la enfermedad.

Resultados: 290 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 143 se encontraban en remisión. Encontramos manifestaciones graves de la enfermedad (renales: 143 pacientes y anemia hemolítica en 35 pacientes) y atípicas como hemorragia alveolar (4 pacientes) y miositis (4 pacientes). Los pacientes en remisión fueron 130 mujeres (90.9%) y 13 hombres (9.1%). La mediana de tiempo en remisión fue de 4 años, 49% con más de un año de remisión y 20% en remisión sostenida (más de 5 años). Las comorbilidades (Hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, dislipidemia, osteoporosis y alergias) tuvieron una asociación negativa con la remisión. El uso prolongado de azatioprina, hidroxiquina, micofenolato y de esteroide tuvo una asociación negativa con la remisión. **Discusión:** La remisión de la enfermedad de nuestra población estudiada se encuentra por encima de la media de otros centros a pesar de la complejidad de las manifestaciones clínicas de los pacientes atendidos. Las comorbilidades asociadas de manera negativa a la remisión han sido descritas previamente como factores de mal pronóstico o relacionadas con actividad de la enfermedad. **Conclusiones:** Encontramos asociaciones negativas para alcanzar la remisión de la enfermedad. Los pacientes atendidos en nuestro centro presentan manifestaciones graves de LES. **Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, Remisión, DORIS, actividad de la enfermedad

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an inflammatory disease that significantly impacts survival and quality of life. Current treatments have shown efficacy in disease control, and some patients achieve disease remission without identifying associated characteristics. **Objective:** To determine the clinical, serological, and demographic characteristics associated with disease remission in patients with systemic lupus erythematosus. **Method:** Historical cohort through the review of medical records of patients treated in Rheumatology at the "20 de Noviembre" National Medical Center between December 2021 and December 2022. We recorded demographic variables, SLEDAI score, treatment used, and disease remission. **Results:** 290 patients met the inclusion criteria, and 143 were in remission. We found severe disease manifestations (renal: 143 patients and hemolytic anemia in 35 patients) and atypical manifestations such as alveolar hemorrhage (4 patients) and myositis (4 patients). The remission patients were 130 females (90.9%) and 13 males (9.1%). The average time in remission was 5 years, with 49% having more than one year of remission and 20% having sustained remission (over 5 years). Comorbidities (Systemic arterial hypertension, chronic kidney disease, dyslipidemia, osteoporosis, and allergies) had a negative association with remission. Prolonged use of azathioprine, hydroxychloroquine, mycophenolate, and steroids had a negative association with remission. **Discussion:** Disease remission in our studied population is above the average of other centers despite the complexity of clinical manifestations in treated patients. Comorbidities negatively associated with remission have been previously described as factors of poor prognosis or related to disease activity. **Conclusions:** We found negative associations to achieve disease remission. Patients treated at our center present severe SLE manifestations. **Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus, Remission, DORIS, disease activity.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una entidad que ha tenido una evolución paulatina en cuanto a su diagnóstico debido a las múltiples manifestaciones que presenta. La primera mención de la palabra lupus como una entidad nosológica se remonta al siglo X en la biografía de San Martín, sin embargo, durante todo el siglo XV y XVI esta enfermedad se asociaba directamente con la tuberculosis debido a la similitud de las manifestaciones cutáneas que se describieron en los distintos tratados médicos de la época. No fue sino a mediados del siglo XIX en el que se empezó a hacer una distinción entre las manifestaciones puramente cutáneas de la enfermedad de todas las otras alteraciones en diferentes órganos y hasta 1985 Sir William Osler describió el gran abanico de manifestaciones de ésta, sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad seguía siendo muy vago debido a las limitaciones en los auxiliares diagnósticos (1). Tuvieron que pasar más de 50 años para que aparecieran los primeros criterios diagnósticos de la enfermedad y con el advenimiento de nuevas técnicas de laboratorio se han podido refinar hasta lo que ahora conocemos como criterios clasificatorios de la enfermedad. (1,2)

La última actualización de los criterios de clasificación fue publicada en 2019 por parte de las dos grandes asociaciones mundiales de reumatología (*European League Against Rheumatism* (EULAR) y la *American College of Rheumatology* (ACR)) (2). En este reporte se realizaron importantes modificaciones, se comenzó a tomar en cuenta la presencia de Anticuerpos antinucleares (ANAs) positivos en una dilución mayor de 1:80 como un criterio de “entrada” para el estudio de un paciente con sospecha de LES. Con éstos, se ha llegado a una especificidad mayor del 80% debido a que tan solo la presencia de ANAs positivos tiene una sensibilidad del 99.5% aunque con una baja especificidad (19.4%), sin embargo, se puede estudiar a más pacientes que sí tengan la enfermedad y se eliminan a aquellos con baja probabilidad de esta (3).

Debido a que ahora contamos con criterios más claros y con una alta sensibilidad para sospechar de la enfermedad, el enfoque actual de investigación ha sido dirigido hacia el tratamiento de esta en sus diferentes manifestaciones. Se han intentado muchas alternativas con mecanismos de acción diferentes como por ejemplo recientemente el uso de CAR T cells en pacientes con enfermedad refractaria (4). Todo esto ha sido para poder tener un mejor pronóstico de la enfermedad y que el diagnóstico de LES no signifique la pérdida total del órgano afectado.

CRITERIOS CLASIFICATORIOS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Debido a que el lupus es una enfermedad con características clínicas heterogéneas y múltiples manifestaciones tanto clínicas como por laboratorio, en años anteriores no se podía indicar de manera certera a qué nos referimos cuando hablamos de esta enfermedad, y es precisamente por este motivo la confusión que se mantuvo durante siglos acerca de qué sí y qué no era parte de la enfermedad. En 1971 bajo la dirección de Cohen *et al*, la entonces American Rheumatism Association publicó los “criterios preliminares para para la clasificación de lupus eritematoso sistémico”, sin embargo estos eran aun vagos en determinar a los pacientes que tenían la enfermedad de aquellos que eran portadores de otra etiología por lo que en 1982 se realizó una revisión de los criterios (5). La principal diferencia que hubo entre los criterios preliminares de 1971 y los de 1982 fue, por ejemplo, la eliminación de las biopsias de piel y riñón, el fenómeno de Raynaud por su baja sensibilidad y la alopecia por el mismo motivo, entre otros. Con estos cambios, los criterios de 1982 terminaron obteniendo mayor sensibilidad y especificidad que los previos de 1971, con una sensibilidad de 83% y especificidad de 89% versus 78% y 87% respectivamente.

Los criterios de 1982 fueron utilizados por más de una década hasta su revisión en 1997 la cual fue utilizada por mucho tiempo debido a su buen rendimiento diagnóstico. Debido a los constantes cambios en el conocimiento médico, con nueva

evidencia y todas las nuevas tecnologías para realizar más y mejores diagnósticos se ha vuelto una necesidad el obtener mejores resultados a la hora de aplicar los criterios, tal es el caso que en 2012 se crearon unos nuevos criterios llamados Systemic Lupus International Collaborating Clinics en los que destaca la inclusión de criterios como las manifestaciones neuropsiquiátricas y mucocutáneas además de darle un mayor peso a la presencia de anticuerpos antinucleares con base en que el lupus es precisamente una enfermedad autoinmune, entre otros cambios, esto ayudó a clasificar a más pacientes con sospecha de la enfermedad, es decir una sensibilidad alta sin embargo la especificidad fue menor a los criterios de 1997 (2).

EPIDEMIOLOGÍA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Debido a que el LES una enfermedad crónica que ha tenido una evolución paulatina en cuanto a su diagnóstico y a las múltiples manifestaciones que presenta, la incidencia y prevalencia de la enfermedad es muy variable de acuerdo con el lugar en donde se estudie. En algunos casos las limitantes en los recursos diagnósticos además de las diferentes presentaciones por edad, género y grupo étnico hacen que la estadística sea aún más variable entre poblaciones estudiadas. Estas diferencias se pueden contrastar al ver las variaciones a nivel mundial en cuanto a incidencia y prevalencia que van de 1.5 a 11 por 100 mil personas/año y 13 a 7713.5 por 100 mil personas, respectivamente (6).

En México no contamos con una estadística acerca de la incidencia y prevalencia, sin embargo, en 2011 se realizó un estudio epidemiológico de las enfermedades reumatológicas en el país basado en el Programa Orientado al Control de Enfermedades Reumáticas (CONCORD por sus siglas en inglés) en el que se encontró que el LUPUS tiene una prevalencia de 0.06% a nivel nacional (7). A pesar de que el estudio fue realizado solo en 5 regiones, éste nos da una idea de la magnitud de la enfermedad tomando en cuenta el último censo del Instituto

Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el que se reportan más de 126 millones de personas (7,8). En cuanto al género, las mujeres son más afectadas con una relación 9:1; por otro lado los hombres tienen un mayor riesgo de complicaciones o de una presentación más grave y predominantemente en pacientes de origen asiático, africano e hispanos (9,10)

El LES es una enfermedad inflamatoria con fuerte repercusión en la supervivencia y en la calidad de vida. Los tratamientos para esta enfermedad han mostrado eficacia en el control de la enfermedad y algunos pacientes llegan a remitir la enfermedad sin haberse identificado las características asociadas a esta remisión, por lo que se propone la presente investigación para conocer las características asociadas a la remisión de la enfermedad, para identificar áreas de oportunidad que permitan establecer estrategias de mejora de la atención en estos pacientes.

MANIFESTACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Los mecanismos patogénicos de LES son diversos y complejos activando diversos sistemas inmunológicos, esto explica la gran variedad de manifestaciones clínicas que va desde afección sólo mucocutánea hasta poner en riesgo la vida como en la hemorragia alveolar. De acuerdo con los criterios clasificatorios de 2019, son siete los sistemas que tienen un mayor peso para realizar el escrutinio de los pacientes con sospecha de LES (Constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutánea, renal, musculoesquelético y en serosas) (9). La frecuencia de estas manifestaciones es muy variada de acuerdo con el grupo de edad, se ha visto que aquellos pacientes menores de 50 años en general tienen manifestaciones cutáneas con rash malar y nefritis lúpica (NL) además de necesidad de mayor terapia inmunosupresora en comparación con los pacientes mayores de 50 años (11).

Las lesiones cutáneas del LES constituyen una de las manifestaciones más visibles y frecuentes de esta enfermedad, hasta el 90% de los pacientes las presentan

siendo el rash malar el más conocido y patognomónico, pero de las manifestaciones que se toman en cuenta como parte de clasificación son: alopecia no cicatricial, lupus cutáneo subagudo y lupus cutáneo agudo (rash malar) cuyas manifestaciones son también variadas por lo que el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia cutánea. En mucosas la manifestación típica es de úlceras orales no dolorosas. En el sistema hematológico se puede encontrar anemia hasta en un 80%, la etiología puede ser secundaria a enfermedad crónica o ser una anemia hemolítica microangiopática o anemia hemolítica autoinmune, entre otras. En cuanto a clasificación se toman en cuenta tres hallazgos de la citometría hemática leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune (11).

La nefritis lúpica ocurre en más del 50% de los pacientes a lo largo de la enfermedad y tiene una gran diversidad de presentaciones desde afección renal leve hasta compromiso más grave, que confiere un valor pronóstico en la enfermedad. La sospecha de afección renal puede iniciar desde la proteinuria en un examen general de orina y la confirmación es mediante la biopsia renal. Existen 6 clases de NL con características clínicas propias y algunas de ellas con subclases de acuerdo con los hallazgos histológicos. Los pacientes pueden estar asintomáticos al momento del diagnóstico por lo que el escrutinio es muy importante mediante la vigilancia de proteinuria y niveles de creatinina cada 6 a 12 meses (12).

El resto de los órganos afectados tienen presentaciones clínicas variadas y heterogéneas, como en el caso del sistema cardiovascular en el que puede haber afección en miocardio, pericardio o endocardio además de afectación a nivel valvular o alteraciones del ritmo por lo que la presencia de estas manifestaciones no ha sido considerada como parte de criterios clasificatorios. Esta misma situación sucede en caso de las manifestaciones gastrointestinales como diarrea, hematemesis, enteropatía perdedora de proteínas o la enteritis lúpica. Las manifestaciones en sistema nervioso central son igualmente variadas como cefalea o alteraciones cognitivas, síndrome desmielinizante, meningitis aséptica,

convulsiones, delirium, psicosis, entre otras, y las últimas tres son consideradas en los criterios clasificatorios (11)

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES debe ser multidisciplinario y está enfocado hacia las manifestaciones presentes y la evaluación del riesgo de pérdida de función del órgano afectado. En general se acepta que todos los pacientes deben ser tratados con hidroxicloroquina por los múltiples beneficios que aporta a la mejoría de los síntomas. En el caso de los glucocorticoides son utilizados por su función rápida y mejoría de los síntomas en agudo sin embargo el riesgo de manejo a largo plazo conlleva un riesgo elevado de efectos adversos conocidos. La terapia inmunosupresora se decide de acuerdo con los antecedentes clínicos del sujeto, edad, género, deseos de embarazo, entre otros debido a los efectos secundarios y riesgo de complicaciones con su uso. Actualmente se cuenta con terapias biológicas que pueden ser utilizado en casos específicos y como alternativa a una terapia previa, tal es el caso de rituximab y belimumab (11,13)

TRATAMIENTO POR OBJETIVOS

En 2009 se comenzó a utilizar un nuevo concepto en la reumatología, el manejo “treat-to-target” o manejo basado en objetivos en el que se valora la actividad de la enfermedad mensualmente con mediciones sistemáticas clinimétricas y de laboratorio con el fin de llegar a una meta previamente establecida por el tratante y el sujeto. Esta propuesta de tratamiento fue utilizada en primera instancia en pacientes con Artritis reumatoide y fue evolucionando hasta ser la norma en el manejo de los pacientes (14).

Debido a que contamos con nueva evidencia científica, actualmente también se ha propuesto la terapia enfocada en metas para el LES cuya meta es aumentar la supervivencia, prevenir el daño a órgano blanco y optimizar la calidad de vida

mediante el control de la actividad de la enfermedad y disminuyendo las comorbilidades y la toxicidad por fármacos. Estos principios se comenzaron a aplicar desde el año 2013 posterior a un “task-force” o grupo de trabajo en el que mediante la evidencia recolectada de múltiples ensayos clínicos se demostró que el tener una meta de tratamiento beneficia a los pacientes a largo plazo (15).

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Las diferentes guías internacionales para el tratamiento de LES recomiendan el uso de alguna de las escalas validadas para valorar la actividad de la enfermedad como BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*), SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) o ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*). Estas escalas han demostrado ser igual de eficientes en la práctica diaria por lo que la selección de alguna de ellas solo depende del centro en donde se haga la evaluación (15). La escala SLEDAI tuvo una revisión en el año 2002 y esta a su vez fue validada en el año 2011, actualmente conocida como SLEDAI-2K o simplemente SLEDAI, consta de 24 rubros en donde cada uno tiene un puntaje determinado (por ejemplo: artritis 4 puntos y alteraciones visuales 8 puntos), el puntaje va de 0 a 105 (16,17). Debido a que la escala SLEDAI no se encuentra validada con puntos de corte para decidir una actividad baja o alta, Polacheck *et al* realizaron un estudio en donde definieron una baja actividad como menor a 3 puntos en SLEDAI y actividad alta a un puntaje mayor a 6 puntos, sin embargo aún no se ha definido totalmente qué puntos de corte son los más ideales o con mayor valor predictivo (18).

En nuestro país, en 1992 se propuso una escala basada principalmente en datos clínicos debido a que en muchas ocasiones el acceso a auxiliares diagnósticos es limitado. Esta escala llamada MEX-SLEDAI ha demostrado una eficiencia similar al resto y no solo en población latinoamericana, por lo que su uso está justificado cuando no se cuenta con estudios inmunológicos (19). El uso de estas escalas nos ayuda a una interpretación más certera de lo que sucede con la enfermedad, es

decir, el coeficiente reportado traduce actividad o no de la enfermedad y esto dependiendo del punto de corte de cada una de las escalas.

REMISIÓN Y ACTIVIDAD BAJA DE LA ENFERMEDAD

Los esquemas terapéuticos actuales han logrado que un número importante de pacientes pueden estar se han sin actividad de la enfermedad durante tiempo prolongado por lo que la meta evidente de esta evolución fue el establecer la remisión de la enfermedad. Sin duda el poder llegar a un consenso de la definición de remisión de la enfermedad en LES fue complicado debido a la heterogeneidad implícita de la enfermedad, la epidemiología y la presentación clínica en cada grupo de edad, género y raza. Por este motivo en 2015 se creó el primer intento por definir qué es remisión en LES, llamado Estado Bajo de la Actividad en la Enfermedad de Lupus (LLDAS por sus siglas en inglés) (20). Esta definición ayudo a tener una meta objetiva en el manejo del LES sin embargo se demostró que a largo plazo las complicaciones a órgano blanco fueron similares a tener actividad de la enfermedad (21).

A consecuencia de lo anterior en 2016 fue publicada la Definición de Remisión en LES (DORIS) en la que se toman en cuenta cuatro dominios: actividad de la enfermedad, actividad serológica, duración y tratamiento, de igual manera fue un equipo de trabajo en el que participaron un gran número de especialistas que convergen en el manejo de LES (22). Esta definición fue utilizada durante 5 años hasta que, en 2021 basado en la experiencia con el uso de esta, se publicaron las recomendaciones finales de una terapia tratamiento por objetivos (“treat-to-target”) con la meta de remisión en LES. Los criterios para cumplir con definición son: tener una escala SLEDAI de 0 puntos, una valoración física global medica menor a 0.5 puntos, no se toman en cuenta la serología, el sujeto puede utilizar antimaláricos, dosis baja de esteroide (menor a 5 mg de prednisona al día) y estar en manejo estable con inmunosupresores, incluyendo biológicos (23). Con esta definición se espera que las complicaciones y daño a órgano blanco, sean cada vez menores.

IMPLICACIÓN DE LA REMISION

Como se ha visto en muchas otras enfermedades fuera de la reumatología, el llegar a un estado de remisión conlleva un mejor pronóstico y un daño acumulado menor (15). Además de esto, se ha visto que la remisión prolongada se asocia a una mejor calidad de vida en los pacientes (24). Por esto mismo, se creó la definición de DORIS que implica una mayor sobrevida y tener una mejor calidad de vida. Esta definición ya se ha aplicado en pacientes latinoamericanos encontrando que el tener remisión tiene un factor protector de daño a órgano blanco además de tener un menor riesgo de hospitalización por cualquier motivo. El estado de remisión es muy variable de acuerdo a los diferentes estudios sin embargo se acepta que el mayor beneficio comienza posterior a 12 meses de remisión persistente y entre más tiempo el pronóstico es aún más favorable (23). Hasta el momento se han estudiado a aquellos pacientes que cumplen con criterios de definición, pero no se han establecido en una forma fehaciente los factores condicionantes que llevaron a este estado y cuáles fueron las diferencias con los pacientes que se mantienen persistentemente con actividad de la enfermedad. Por tal motivo la búsqueda de estos factores es un área de oportunidad para el estudio de la población atendida en esta unidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad inflamatoria con fuerte repercusión en la supervivencia y en la calidad de vida. Los tratamientos para esta enfermedad han mostrado eficacia en el control de la enfermedad y algunos pacientes llegan a remitir la enfermedad sin haberse identificado las características asociadas a esta remisión. Basado en esto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas, serológicas y demográficas asociadas a remisión de pacientes con lupus eritematoso sistémico?

JUSTIFICACIÓN

El LES es una enfermedad inflamatoria con gran repercusión en la supervivencia y en la calidad de vida. Los tratamientos para esta enfermedad han mostrado eficacia en el control de la enfermedad y algunos pacientes llegan a remitir la enfermedad sin haberse identificado las características asociadas a esta remisión, por lo que se propone la presente investigación para conocer las características asociadas a la remisión de la enfermedad, para identificar áreas de oportunidad que permitan establecer estrategias de mejora de la atención en estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas, serológicas y demográficas asociadas a remisión de pacientes con lupus eritematoso sistémico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico conocer:

- Las características demográficas
- La tasa de remisión.
- Conocer los tratamientos aplicados
- Los valores serológicos
- La actividad inicial de la enfermedad

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Realizamos una cohorte histórica de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con los criterios EULAR /ACR 2019 atendidos en la consulta externa del servicio de reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de diciembre de 2021 a diciembre de 2022. Realizamos el estudio durante 3 meses desde que se aprobó el estudio (marzo 2023) hasta que se recabaron todos los datos y realizaron análisis de estos (junio 2023). Se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, comorbilidades, escala de actividad por SLEDAI y MEX-SLEDAI, tratamiento utilizado (inmunodepresor) y la existencia o no de remisión de la enfermedad. Toda la información se recolectó en una base de datos de Excel.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Nuestros criterios de inclusión fueron: Hombres y mujeres mayores de 18 años, diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico de al menos 12 meses de tratamiento, contar con laboratorios completos para poder definir el estatus de la enfermedad al momento del ingreso al estudio.

Criterios de exclusión: Pacientes con antecedentes de quimioterapia.

Criterios de eliminación: Se eliminaron aquellos pacientes con expediente clínico incompleto o que fallecieron durante el seguimiento.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

El tipo de muestreo fue por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección. Se calculó una muestra de 91 pacientes asumiendo una remisión del 40% observada en la literatura mundial y utilizando una fórmula para proporciones, para una confianza de 95%. La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$n = (z^2pq)/d^2$$

En donde:

$$z = 1.96, \quad p = 40\%, \quad q = 1 - p, \quad d = 10\%$$

TABLA DE VARIABLES			
Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Es el tiempo en años, transcurrido desde el nacimiento del encuestado	Cuantitativa discreta	Años
Género	Es el concepto social que se refiere a las funciones, conductas y atributos por los que se identifican a hombres y mujeres.	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Comorbilidades	Enfermedades que se encuentran presentes en un mismo momento en el mismo sujeto con una enfermedad de base y que contribuyen de manera sinérgica a la pérdida de la salud. Diabetes tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad Renal Crónica, Psoriasis, Dislipidemia, Enfermedad tiroidea, Enfermedad cardiovascular, Hepatopatía crónica, Osteopenia, Osteoporosis, Alergias, Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	Sí No
Escala SLEDAI	Escala que estratifica la actividad de la enfermedad en LES. Toma en cuenta 24 ítems con una ponderación individual que da como total un máximo de 97 puntos y mínimo de 0 puntos.	Cuantitativa discreta	0 a 97 puntos
Análisis de laboratorios	Conjunto de pruebas o exámenes realizados en muestras biológicas, como sangre, suero o plasma, con el propósito de evaluar diferentes parámetros de salud y detectar posibles enfermedades o desequilibrios en el organismo. Anti-La, Anti-Ro, Anti-DNA, Anti-SM, Anti-RNP, Anticardiolipinas, Hemoglobina, Volumen Corpuscular Medio, Hemoglobina Corpuscular Media, Leucocitos, neutrófilos, linfocitos,	Cuantitativa continua	Anti-La: UI/mL Anti-Ro: UI/mL Anti-DNA: UI/mL Anti-SM: UI/mL Anti-RNP: UI/mL Anticardiolipinas IgM e IgG: UI/mL Complemento C3 y C4: mg/dL Hemoglobina: g/dL Volumen Corpuscular Medio: fL

	plaquetas, Creatinina, Proteinuria, Complemento,		Hemoglobina Corpuscular Media: pg Leucocitos: células/mm ³ Neutrófilos: células/mm ³ Linfocitos: células/mm ³ Plaquetas: x10 ³ /mm ³ Creatinina: mg/dL Proteína C Reactiva: mg/L Velocidad de Sedimentación Globular: mm/hr
Inmunodepresor	Medicamentos con diferentes mecanismos de acción que se utiliza para disminuir la respuesta inmunológica en los pacientes tratados. Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Deflazacort, Hidroxicloroquina, Micofenolato, Prednisona, Sulfasalazina	Cualitativa dicotómica	Sí No
Remisión	Estado de salud que se cumple cuando el sujeto permanece sin actividad de la enfermedad y con un tratamiento sin modificación y dosis bajas de esteroide.	Cualitativa dicotómica	Sí No

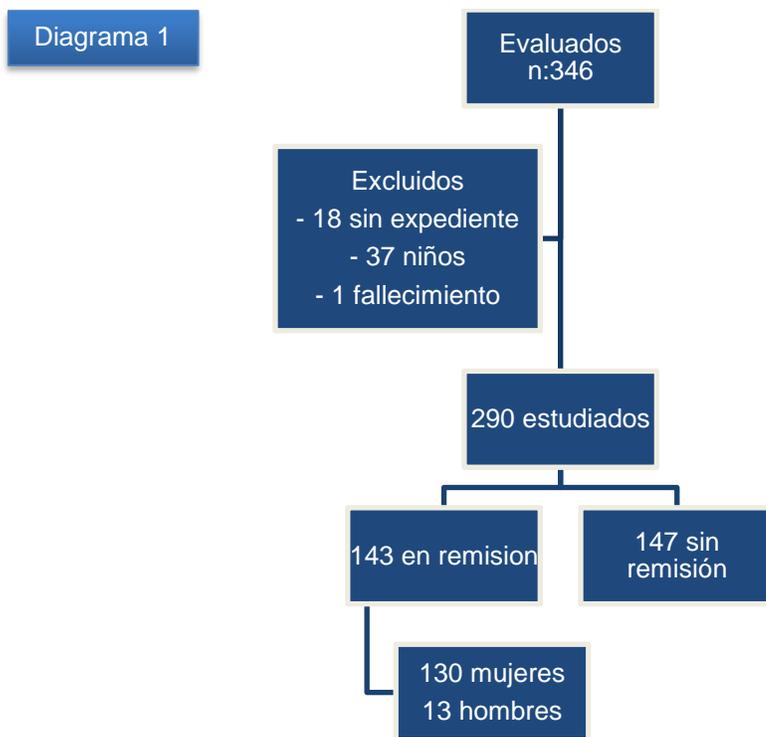
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describen como mediana y rango intercuartil (RIC) (cuartil 1 y cuartil 3) y las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje. Las comparaciones cuantitativas entre pacientes en remisión y sin remisión se hicieron por la prueba U de Mann-Whitney, y para las variables cualitativas se usó la prueba de Chi cuadrado, en aquellas variables cualitativas donde hubiera una frecuencia menor a 5 en alguna categoría, se usó la prueba exacta de Fisher, para las comparaciones. Para determinar las variables asociadas con la remisión realizamos un análisis de regresión de Cox. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. Para el análisis de los datos utilizamos el Software de análisis estadístico SPSS 26.

RESULTADOS

En el presente estudio encontramos que durante el periodo comprendido entre diciembre 2021 y diciembre 2022 se atendieron a 346 pacientes con diagnóstico de LES. De estos pacientes; 18 no contaban con el expediente completo para su valoración, 37 fueron niños y 1 paciente falleció durante el seguimiento. Se ingresaron al estudio a 290 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales 259 (89.3%) fueron mujeres y 31 (10.7%) hombres. La mediana de edad al momento del estudio fue de 51 años (RIC: 36-61) y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 38.8 (RIC: 24.5-44.4). La mediana de tiempo de inicio de síntomas hasta el diagnóstico de LES fue de 2.9 meses (RIC: 1.1-8.9). Los pacientes han tenido un seguimiento continuo en nuestra unidad con una mediana de 166 meses es decir 13.8 años (RIC: 86.1-249.1).

De los pacientes estudiados encontramos que 143 (49.3%) cumplieron con criterios de remisión de acuerdo con DORIS de los cuales 130 (90.9%) fueron mujeres y 13 (9.1%) hombres. De estos pacientes 137 (95.8%) se encontraron en remisión con tratamiento y 6 (4.2%) en remisión completa sin tratamiento es decir sin terapia inmunosupresora ni esteroide. El diagrama 1 muestra el esquema de CONSORT de la muestra.



El tiempo desde el diagnóstico de LES hasta la remisión actual es de una mediana de 9 años (RIC: 4-16). El tiempo en remisión (desde la última remisión) hasta el momento del estudio fue de una mediana de 4 años (RIC: 1-8), 49% durante al menos 1 año y 20% por más de 5 años. No encontramos significancia estadística entre los dos grupos con y sin remisión en cuanto al sexo, escolaridad, otro antecedente reumatológico, comorbilidades como el tabaquismo (antecedente de consumo, años de consumo e índice tabáquico), diabetes e hipertensión. Así mismo valoramos la edad de inicio de síntomas, edad del diagnóstico y el tiempo transcurrido entre ambos y no se demostró significancia estadística en alguno de ellos. En la tabla 1 se muestran las características demográficas de pacientes con y sin remisión de LES.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con LES con y sin remisión

	Total n= 290	Sin remisión n= 147	Remisión n= 143	Valor de p*
Edad (años)	51 (36-61)	49 (37-58)	53 (36-63)	0.15
Mujer	259 (89.3)	129 (87.8)	130 (90.9)	0.45
Hombre	31 (10.7)	18 (12.2)	13 (9.1)	0.45
Escolaridad				
Secundaria o menor	44 (15.2)	20 (13.6)	24 (16.8)	0.98
Bachiller/ preparatoria	52 (17.9)	28 (19)	24 (16.8)	
Técnico superior	22 (7.6)	13 (8.8)	9 (6.3)	
Licenciatura	159 (54.8)	81 (55.1)	78 (54.5)	
Posgrado	13 (4.5)	5 (3.4)	8 (5.6)	
Otros antecedentes reumatológicos				
SAF	56 (19.3)	33 (22.4)	23 (16.1)	0.95
Artritis Reumatoide	21 (7.2)	13 (8.8)	8 (5.6)	
Fibromialgia	16 (5.5)	5 (3.4)	11 (7.7)	
Síndrome de Sjögren	15 (5.2)	6 (4.1)	9 (6.3)	
Esclerosis sistémica	4 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	
Comorbilidades				
DT2	25 (8.6)	13 (8.8)	12 (8.4)	0.89
HAS	93 (31.7)	50 (34)	43 (30.1)	0.50
ERC	99 (34.1)	58 (39.5)	41 (28.7)	0.05
Psoriasis	2 (0.7)	2 (1.4)	0 (0)	0.95
Dislipidemia	61 (21)	35 (23.8)	26 (18.2)	0.31
Enfermedad tiroidea	49 (16.9)	28 (19)	21 (14.7)	0.32
Enfermedad cardiovascular	63 (21.7)	36 (24.5)	27 (18.9)	0.25
Hepatopatía crónica	20 (6.9)	9 (6.1)	11 (7.7)	0.60
Osteopenia	46 (15.9)	19 (12.9)	27 (18.9)	0.17
Osteoporosis	65 (22.4)	34 (23.1)	31 (21.7)	0.77
Alergias	80 (27.6)	41 (27.9)	39 (27.3)	0.91
Tabaquismo	79 (27.2)	39 (26.5)	40 (28.0)	0.79
Tabaquismo (años)	12 (5-20)	15.0 (5.0-20.0)	10 (3.25-20.0)	0.58
índice Tabáquico	2 (0.61-5.36)	3.0 (0.97-6.0)	1.52 (0.46-4.43)	0.18
Tiempo de evolución de enfermedad hasta diagnóstico				
Edad al inicio de síntomas (años)	33.9 (24.0-44.3)	33.1 (23.7-45.5)	34.6 (24.8-43.3)	0.89
Edad al diagnóstico (años)	38.8 (24.5-44.4)	34.1 (23.9-45.6)	36.0 (25.2-44.3)	0.91
Tiempo desde inicio de síntomas hasta diagnóstico (meses)	2.9 (1.1-8.9)	2.75 (1.05-8.41)	3.02 (1.05-10.02)	0.73

* Analizado por U de Mann Whitney para variables cuantitativas, Chi cuadrado para variables cualitativas y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas con frecuencia menor de 5. La información se presenta como frecuencia (porcentajes) para variables cualitativas y mediana (primer cuartil - tercer cuartil) para variables cuantitativas. SAF: Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos. DT2: Diabetes tipo 2. HAS: Hipertensión arterial Sistémica. ERC: Enfermedad Renal Crónica

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En cuanto a las manifestaciones en orden de frecuencia fueron: 202 pacientes presentaron manifestaciones mucocutáneas, 200 pacientes manifestaciones articulares, 143 pacientes cursaron con nefritis, 50 pacientes constitucionales, 75 pacientes tuvieron alguna manifestación neuropsiquiátrica, 45 pacientes cursaron con serositis y en cuanto a las manifestaciones hematológicas; 198 pacientes presentaron leucolinfopenia, 61 trombocitopenia y 35 anemia hemolítica, las manifestaciones menos frecuentes fueron hemorragia alveolar y miositis con 4 pacientes cada una. En este último rubro se encontró que hubo un mayor número de pacientes sin remisión y que presentaron leucolinfopenia (110 de 198) o trombocitopenia (38 de 61) siendo esto estadísticamente significativo, con un valor de p de 0.02 y 0.04 respectivamente.

De los 143 pacientes con nefritis lúpica; 4 pacientes presentaron clase I, 27 clase II, 50 clase III, 45 clase IV y 17 clase V. Al comparar las frecuencias entre la manifestación clínica, clase de nefritis y los índices de actividad y cronicidad, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En la figura 1 se muestran las frecuencias por manifestación clínica. La tabla 2 muestra las manifestaciones encontradas por grupo de pacientes de remisión y no remisión.

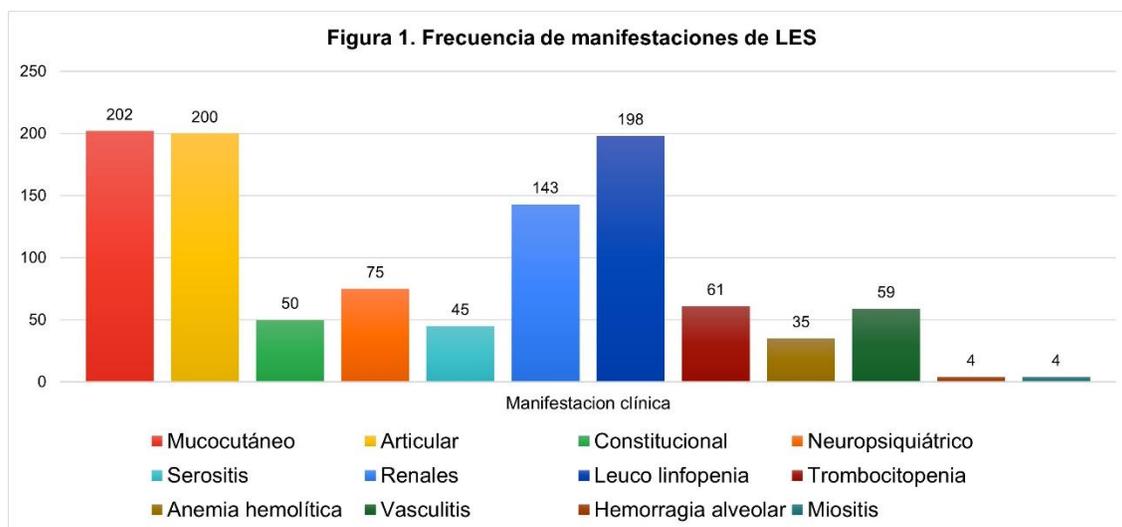


Tabla 2. Manifestaciones clínicas

	Total n=290	Sin remisión n=147	Remisión n=143	Valor de p*
Mucocutánea	202 (69.7)	103 (70.1)	99 (69.2)	0.88
Articular	200 (69)	95 (64.6)	105 (73.4)	0.10
Constitucional	50 (17.2)	25 (17)	25 (17.5)	0.92
Neuropsiquiátrico				
Convulsiones	8 (2.8)	3 (2.0)	5 (3.5)	0.49
Psicosis	6 (2.1)	3 (2.0)	3 (2.1)	0.99
Mental	4 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.36
Visual	8 (2.8)	2 (1.4)	6 (4.2)	0.17
Neuropatía	33 (11.4)	12 (8.2)	21 (14.7)	0.08
Cefalea	16 (5.5)	9 (6.1)	7 (4.9)	0.66
Manifestaciones hematológicas				
Leuco linfopenia	198 (68.6)	110 (74.8)	88 (61.5)	0.02
Trombocitopenia	61 (21)	38 (25.9)	23 (16.1)	0.04
Anemia hemolítica	35 (12.1)	23 (15.6)	12 (8.4)	0.06
Nefritis Lúpica				
Total	143 (48.6)	76 (51.7)	67 (45.5)	0.29
Clase I	4 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	
Clase II	27 (9.3)	13 (8.8)	14 (9.8)	
Clase III	50 (17.2)	24 (16.3)	26 (18.2)	0.15
Clase IV	45 (15.5)	25 (17.7)	20 (14.0)	
Clase V	17 (5.9)	12 (8.2)	5 (3.5)	
Índice actividad	4 (2-7)	5.0 (2.0-9.0)	4.0 (2.0-6.0)	0.63
Índice cronicidad	2 (1-3)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.87

* Analizado por U de Mann Whitney para variables cuantitativas, Chi cuadrado para variables cualitativas y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas con frecuencia menor de 5. La información se presenta como frecuencia (porcentajes) para variables cualitativas y mediana (primer cuartil - tercer cuartil) para variables cuantitativas.

Al momento de la primera valoración en nuestra unidad se realizaron laboratorios iniciales a los pacientes con toma de perfil de lupus en el que se reportan niveles de complemento, anticuerpos (ANAs, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-SM, anti-RNP) así como anticardiolipinas y laboratorios generales. Encontramos que la frecuencia de anemia por niveles bajos de hemoglobina, los niveles de complemento, el patrón cromosoma positivo en ANAs por IFI (Inmunofluorescencia indirecta) y los niveles de anticardiolipinas IgG tuvieron diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 3 se muestran estos resultados.

Tabla 3. Laboratorios al momento de la primera valoración

	n=290	Sin remisión n=147	Remisión n=143	Valor de p*
Patrón por Inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos antinucleares (ANAs)				
Moteado fino	70 (24.1)	35 (23.8)	35 (24.5)	0.89
Moteado grueso	23 (7.9)	13 (8.8)	10 (7.0)	0.56
Homogéneo difuso	184 (63.4)	96 (65.3)	88 (61.5)	0.51
Citoplasmático	19 (6.6)	11 (7.5)	8 (5.6)	0.51
Cromosoma	62 (21.4)	41 (27.9)	21 (14.7)	0.006
Granular fino	3 (1.0)	0 (0)	3 (2.1)	0.11
Musculo liso	5 (1.7)	5 (3.4)	0 (0)	0.06
Mitocondrial	19 (6.6)	9 (6.1)	10 (7.0)	0.81
Lineal periférico	13 (4.5)	6 (4.1)	7 (4.9)	0.74
Nucleolar	10 (3.4)	7 (4.8)	3 (2.1)	0.33
Centrómero	3 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0.99
Anticuerpos para LES				
Anti-La (UI/mL)	6.7 (2.0-19.4)	6.7 (2.53-20.5)	6.28 (1.5-16.9)	0.45
Anti-Ro (UI/mL)	18.9 (9.7-100.9)	35.6 (7.9-106.7)	10 (10.0-88.3)	0.59
Anti-DNA (UI/mL)	278.4 (99.8-500.0)	277.25 (99.4-500.0)	279.4 (99.0-500.0)	0.85
Anti-SM (UI/mL)	10.0 (5.5-56.6)	10 (5.5-71)	10 (5.70-56)	0.88
Anti-RNP (UI/mL)	10.0 (5.9-80.0)	10 (6.5-81.7)	10 (5.8-80)	0.96
Anticuerpos antifosfolípidos				
Anticardiolipinas IgM (UI/mL)	11.0 (5.0-35.0)	13.9 (6-38.2)	9.05 (2.4-24.9)	0.08
Anticardiolipinas IgG (UI/mL)	6.8 (2.1-29.6)	10.21 (2.82-40.4)	4.4 (1.5-18.5)	0.04
Complemento				
C3 (mg/dL)	79.3 (54.8-99.5)	72.6 (51.3-93.1)	84.9 (58.8-107.0)	0.01
C4 (mg/dL)	10.0 (6.0-15.8)	8.7 (5.4-13.1)	12.3 (7.0-18.5)	<0.0001
Citometría hemática				
Hemoglobina (g/dL)	12.6 (10.5-14.3)	11.8 (10.2-14.0)	13.4 (10.9-14.6)	0.003
VCM (fL)	85 (85 - 88.9)	85 (85 - 89)	85 (85 - 88.6)	0.69
HCM (pg)	30 (30 - 30)	30 (30 - 30)	30 (30 - 30)	0.89
Leucocitos (/mm ³)	5400.0 (4022.5-7175)	5170 (3760-7600)	5600 (4300-6950)	0.29
Neutrófilos (/mm ³)	3545 (2505 - 5177.55)	3200 (2397.5-5355)	3800 (2792.5-4982)	0.26
Linfocitos (/mm ³)	1060 (700-1600)	1000 (670-1560)	1155 (747-1640)	0.13
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	240 (161.8-310)	234 (136-306)	247 (176 -327)	0.26
Otros				
Creatinina (mg/dL)	0.72 (0.61-0.99)	0.77 (0.63-1.01)	0.7 (0.60-0.90)	0.13
PCR (mg/L)	3.0 (0.78-12.2)	3.85 (0.85-11.9)	2.2 (0.73-13.3)	0.31
VSG (mm/hr)	33 (19-45)	34 (19.0-45.8)	33 (20-43)	0.46

* Analizado por U de Mann Whitney para variables cuantitativas, Chi cuadrado para variables cualitativas y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas con frecuencia menor de 5. La información se presenta como frecuencia (porcentajes) para variables cualitativas y mediana (primer cuartil - tercer cuartil) para variables cuantitativas. ANAs: Anticuerpos antinucleares.
Valores normales: Anti-La: <40 UI/mL, anti-Ro: <40 U/mL, anti-DNA: <200 UI/mL, anti-SM: <20 UI/mL, anti-RNP: <20 UI/mL. Anticardiolipinas IgM e IgG: <40 UI/mL. Complemento C3: 90-180 mg/dL, C4:10-40 mg/dL. Hb: 14-18 g/dL. VCM: Volumen Corpuscular Medio (N: 84-100 fL). HCM: Hemoglobina Corpuscular Media (N: 26-32 pg). Leucocitos: 4500-11000/mm³, neutrófilos: 1400-8000/mm³, linfocitos: 900-5200/mm³, plaquetas: 150-500 X10³/mm³. Creatinina: 0.7-1.3 mg/dL. PCR: Proteína C Reactiva (N: 0-3 mg/L). VSG: Velocidad de Sedimentación Globular (N: <10 mm/hr)

Con respecto a la actividad de la enfermedad inicial se tomaron en cuenta los valores descritos en los expedientes y en estos encontramos que la mediana de actividad de la enfermedad inicial fue de 15 puntos por SLEDAI con un rango de 2 a 57 puntos (RIQ: 11-22). Realizamos una comparación entre cada rubro de dicha escala comparando los dos grupos encontrando que los valores de complemento entre los dos grupos de remisión y no remisión tuvieron una diferencia estadísticamente significativa. En el resto de los rubros que se valoran en la escala SLEDAI, a pesar de que existieron frecuencias distintas para cada grupo de remisión y no remisión, no encontramos significancia estadística entre ellos. La figura 2 representa los puntajes de SLEDAI por paciente estudiado. En la tabla 4 se muestran los resultados de SLEDAI por rubros.

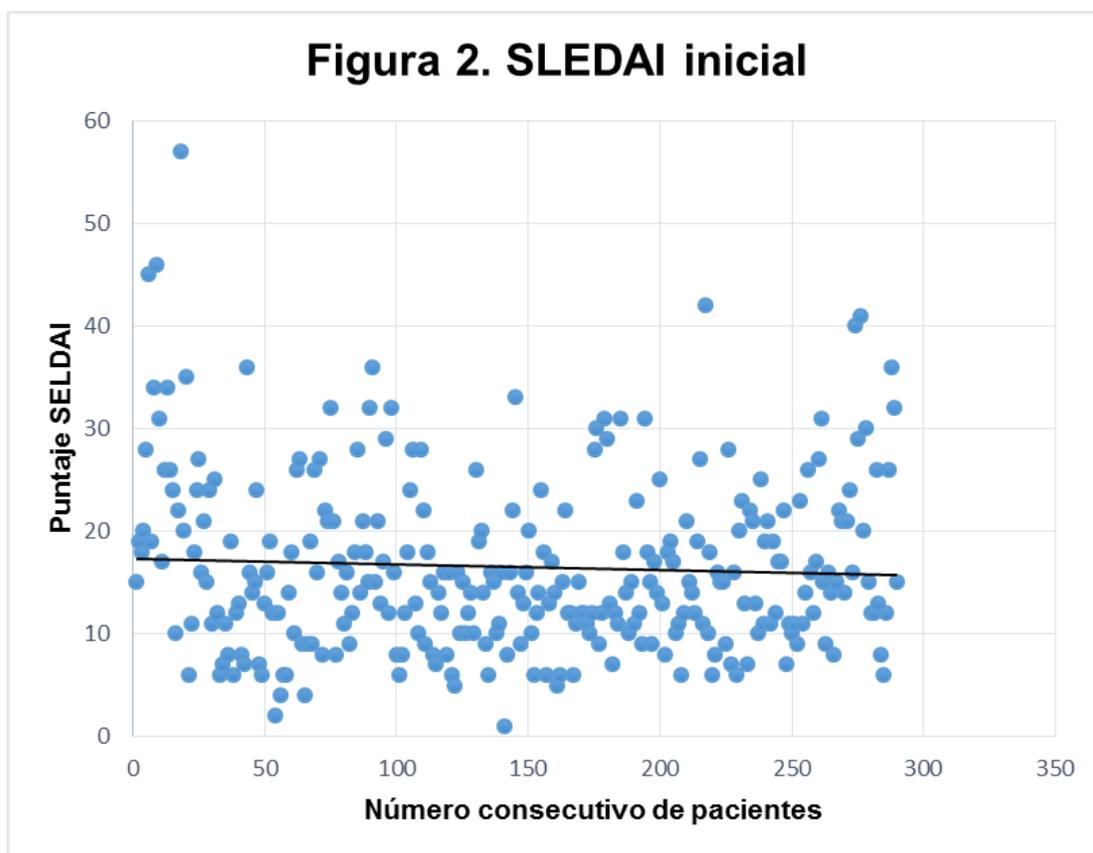


Tabla 4. Escala SLEDAI inicial por rubro

	Total n=290	Sin remisión n=147	Remisión n=143	Valor de p
Clínicos				
Rash inflamatorio	193 (66.6)	96 (65.3)	97 (67.8)	0.65
Alopecia	93 (32.1)	46 (31.3)	47 (32.9)	0.74
Ulceras nasales u orales	138 (47.6)	63 (42.9)	75 (52.4)	0.10
Artritis	200 (69.0)	95 (64.6)	105 (73.4)	0.10
Psicosis	6 (2.1)	3 (2.0)	3 (2.1)	0.99
Alteraciones mentales	4 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.36
Alteraciones visuales	8 (2.8)	2 (1.4)	6 (4.2)	0.17
Neuropatía	33 (11.4)	12 (8.2)	21 (14.7)	0.08
Cefalea lúpica	16 (5.5)	9 (6.1)	7 (4.9)	0.66
Evento vascular cerebral	4 (1.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	0.62
Convulsiones	8 (2.8)	3 (2.0)	5 (3.5)	0.49
Vasculitis	59 (20.3)	32 (21.8)	27 (18.9)	0.54
Miositis	4 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99
Serositis	45 (15.5)	20 (13.6)	25 (17.5)	0.36
Pericarditis	12 (4.1)	7 (4.8)	5 (3.5)	0.77
Fiebre	97 (33.4)	45 (30.6)	52 (36.4)	0.29
Laboratorios				
Sedimento activo (EGO)	27 (9.3)	12 (8.2)	15 (10.5)	0.49
Piuria	59 (20.3)	36 (24.5)	23 (16.1)	0.08
Proteinuria (g/L)	0.3 (0.08-0.50)	0.3 (0.08-0.50)	0.4 (0.08-0.82)	0.79
Complemento C3 (mg/dL)	79.3 (54.8-99.5)	72.6 (51.3-93.1)	84.9 (58.8 -107)	0.01
Complemento C4 (mg/dL)	10.0 (6.0-15.8)	8.7 (5.4-13.1)	12.3 (7.0-18.5)	<0.0001
Anti-DNA (UI/mL)	278.4 (99.8-500)	277.25 (99.4 - 500)	279.4 (99 - 500)	0.85
Plaquetas (X10 ³ /mm ³)	240 (161.8-310)	234 (136 - 306.0)	247 (176 - 327)	0.26
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	5.4 (4.022-7.175)	5.17 (3.76 - 7.6)	5.6 (4.3 - 6.95)	0.29

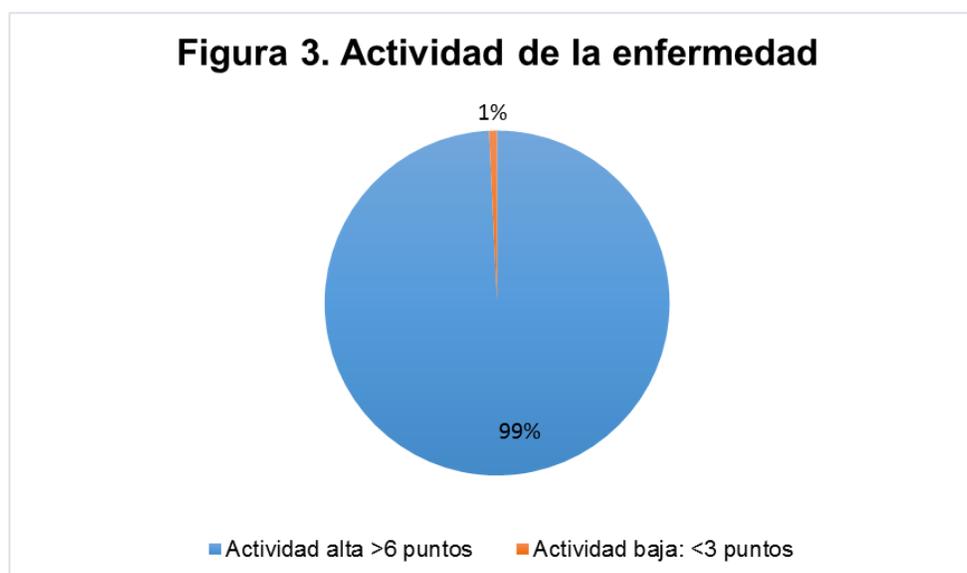
* Analizado por U de Mann Whitney para variables cuantitativas, Chi cuadrado para variables cualitativas y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas con frecuencia menor de 5. La información se presenta como frecuencia (porcentajes) para variables cualitativas y mediana (primer cuartil - tercer cuartil) para variables cuantitativas. EGO: Examen General de Orina. Los rubros clínicos, el sedimento y piuria se valoraron como presentes (Sí) o ausentes (No). Para proteinuria, complemento, anti-DNA, plaquetas y leucocitos se registraron los niveles de laboratorio reportados. Valores normales: Proteinuria: negativo. Complemento C3: 90-180 mg/dL, C4:10-40 mg/dL, anti-DNA: <200 UI/mL. Plaquetas: 150-500 X10³/mm³, leucocitos: 4.5-11 x10³/mm³

SLEDAI INICIAL

En cuanto al puntaje de la escala SLEDAI inicial, se decidió realizar un análisis de regresión de Cox que toma en cuenta el tiempo hasta llegar al desenlace. Se tomaron en cuenta los puntajes propuestos por Polacheck con menos de 3 puntos actividad baja y más de 6 puntos actividad alta. De esta manera encontramos que la probabilidad del desenlace, es decir la remisión no se encuentra asociada al puntaje inicial de SLEDAI ni con la presencia de actividad baja o actividad alta al inicio de la enfermedad. La tabla 5 muestra los resultados del análisis de Cox y la figura 3 muestra la frecuencia de actividad baja y alta de acuerdo con la clasificación que utilizamos.

Tabla 5. Análisis de regresión de Cox de la escala SLEDAI al momento del diagnóstico.

	B	Hazard Ratio	Intercuartil inferior	Intercuartil superior	Valor de p
SLEDAI inicial	-0.01	0.99	0.97	1.00	0.14
SLEDAI < 3 puntos	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
SLEDAI 3-6 puntos	-0.06	0.94	0.12	7.42	0.95
SLEDAI >6 puntos	-0.01	0.99	0.14	7.12	0.99



TRATAMIENTO EMPLEADO

Con relación al tratamiento, registramos el antecedente de haber cursado con alguna de las terapias inmunosupresoras, biológico y esteroide, posterior a esto se registró a aquellos pacientes que se encontraban en el momento de la valoración con alguno de estos tratamientos y por último realizamos un registro del tiempo de uso de estos. Con esto, encontramos diferencia estadísticamente significativa para llegar al desenlace (remisión) en los siguientes rubros: tiempo de uso de hidroxiclороquina con una p de 0.03, el uso actual o pasado de tacrolimus con una p de 0.007. Respecto a la inmunoglobulina realizamos una comparación entre los gramos utilizados en pacientes con y sin remisión encontrando una diferencia estadísticamente significativamente con una p de 0.02. Por último, también observamos que el uso actual de prednisona, la dosis menor o mayor a 5 mg presentan una diferencia estadísticamente significativa con una p de <0.0001 . Hasta el momento de nuestra evaluación ningún paciente se encontraba con tratamiento a base de Belimumab. La tabla 6 muestra el resultado de cada uno de los tratamientos empleados por grupo de pacientes con y sin remisión.

Tabla 6. Tratamiento empleado durante la evolución de la enfermedad

	n=290	Sin remisión n=147	Remisión n=143	Valor de p*
Metotrexato (MTX)	109 (37.6)	52 (35.4)	57 (39.9)	0.43
MTX actualmente	40 (13.8)	21 (14.3)	19 (13.3)	0.41
Tiempo de uso MTX	3.01 (0.61-10.19)	3.56 (0.49-11.25)	2.89 (0.86-9.07)	0.94
Leflunomida (LFN)	22 (7.6)	9 (6.1)	13 (9.1)	0.34
LFN actualmente	8 (2.8)	3 (2.0)	5 (3.5)	0.99
Tiempo de uso LFN	2.09 (0.49-8.69)	8.19 (0.53-12.06)	1.94 (0.35-3.09)	0.24
Hidroxicloroquina (HCQ)	240 (82.8)	120 (81.6)	120 (83.9)	0.61
HCQ actualmente	135 (46.6)	68 (46.3)	67 (46.9)	0.90
Tiempo de uso HCQ	7.25 (2.43-13.49)	5.57 (1.73-12.3)	8.98 (3.42-14.56)	0.03
Azatioprina (AZA)	201 (69.3)	102 (69.4)	99 (69.2)	0.98
AZA actualmente	70 (24.1)	38 (25.9)	32 (22.4)	0.46
Tiempo de uso de AZA	6.48 (2.70-12.08)	5.92 (2.19-12.44)	6.77 (2.95-11.82)	0.54
Sulfasalazina (SFS)	14 (4.8)	9 (6.1)	5 (3.5)	0.41
SFS actualmente	6 (2.1)	5 (3.4)	1 (0.7)	0.30
Tiempo de uso SFS	5.02 (0.99-14.28)	4.23 (1.20-15.38)	7.49 (0.82-11.96)	0.74
Tacrolimus (Tac)	33 (11.4)	24 (16.3)	9 (6.3)	0.007
Tac actualmente	24 (8.3)	17 (11.6)	7 (4.9)	0.69
Tiempo de uso Tac	1.92 (0.96-3.75)	1.83 (0.82-2.89)	2.74 (1.06-5.88)	0.18
Micofenolato (MFN)	173 (59.7)	91 (61.9)	82 (57.3)	0.43
MFN actualmente	126 (43.4)	70 (47.6)	56 (39.2)	0.16
Tiempo de uso MFN	7.38 (3.15-11.78)	7.43 (3.20-12.16)	7.22 (3.02-11.56)	0.45
Ciclofosfamida (CFM)	120 (41.4)	64 (43.5)	56 (39.2)	0.48
CFM actualmente	2 (0.7)	2 (1.4)	0 (0)	0.49
CFM dosis acumulada	6.0 (6.0-9.0)	6.0 (4.8-10.5)	6.0 (6.0-9.0)	0.29
Tiempo de uso CFM	0.49 (0.41-1.01)	0.49 (0.41-1.29)	0.50 (0.41-0.98)	0.98
Ciclosporina (CyA)	14 (4.8)	6 (4.1)	8 (5.6)	0.55
CyA actualmente	4 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99
Tiempo de uso CyA	3.58 (1.89-6.06)	4.81 (2.28-7.76)	3.58 (1.69-4.13)	0.37
Inmunoglobulina (Ig)	22 (7.6)	12 (8.2)	10 (7.0)	0.69
Gramos de Ig	27.0 (6.0-62.5)	12.0 (6.0-36.0)	65.0 (6.0-81.0)	0.02
Rituximab (RTX)	123 (42.4)	64 (43.5)	59 (41.3)	0.66
RTX actualmente	74 (25.5)	40 (27.2)	34 (23.8)	0.58
Tiempo de uso RTX	3.98 (1.91-6.59)	3.83 (1.82-6.23)	4.26 (1.92-7.80)	0.56
Prednisona (PDN)	281 (96.9)	145 (98.6)	136 (95.1)	0.08
PDN actualmente	178 (61.4)	114 (77.6)	64 (44.8)	<0.0001
Tiempo de uso de PDN	10.72 (5.23-16.77)	10.72 (5.31-16.69)	10.71 (4.78-16.86)	0.78
Dosis inicial PDN	30.0 (15.0-50.0)	30.0 (15.0-50.0)	27.5 (15.0-50.0)	0.42
Dosis actual PDN	5.0 (0.0-5.0)	10.5 (5.0-17.0)	0.0 (0.0-5.0)	<0.0001

* Analizado por U de Mann Whitney para variables cuantitativas, Chi cuadrado para variables cualitativas y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas con frecuencia menor de 5. La información se presenta como frecuencia (porcentajes) para variables cualitativas y mediana (primer cuartil - tercer cuartil) para variables cuantitativas.

La dosis empleada de inmunoglobulina y dosis acumulada de ciclofosfamida se reportan en gramos.

VARIABLES ASOCIADAS A LA REMISION

Al analizar las variables demográficas, uso de terapia inmunosupresora, uso de esteroides, comorbilidades, tiempo de evolución de la enfermedad y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de LES encontramos lo siguiente: La hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, dislipidemia, antecedente de alergias y osteoporosis se asocian a una disminución en la probabilidad de llegar a remisión, todas estas variables tuvieron significancia estadística con p menor de 0.05. Así mismo, la edad mayor al momento de la valoración presentó un HR de 0.98 lo cual traduce que existe un 2% menos probabilidad de que estos pacientes lleguen a la remisión. En cuanto a las variables de edad al inicio de síntomas, edad al momento del diagnóstico y la diferencia entre ambos tiempos, es decir el retraso en el diagnóstico de LES, no encontramos asociación para la remisión siendo el HR de esta última de 1.01 pero con una p de 0.08. En la tabla 7 se muestran los resultados para todas las variables demográficas, comorbilidades y tiempos de diagnóstico.

Tabla 7. Análisis de regresión de Cox de las variables demográficas

	B	Hazard Ratio	Intercuartil inferior	Intercuartil superior	Valor de <i>p</i>
Sexo	0.16	1.17	0.66	2.08	0.59
Edad	-0.02	0.98	0.97	0.99	0.0002
Escolaridad					
Secundaria o menor	-0.09	0.91	0.41	2.04	0.82
Bachiller/ preparatoria	-0.26	0.77	0.34	1.71	0.52
Técnico superior	-0.36	0.70	0.27	1.82	0.46
Licenciatura o superior	-0.13	0.87	0.42	1.82	0.72
Comorbilidades					
Otra enfermedad reumatológica	-0.48	0.62	0.23	1.68	0.34
DT2	-0.14	0.87	0.48	1.57	0.65
HAS	-0.38	0.68	0.47	0.98	0.04
ERC	-0.44	0.64	0.45	0.92	0.02
Dislipidemia	-0.57	0.57	0.36	0.88	0.01
Enfermedad tiroidea	-0.12	0.88	0.56	1.41	0.61
Enfermedad cardiovascular	-0.02	0.98	0.64	1.49	0.91
Hepatopatía crónica	0.17	1.19	0.64	2.20	0.58
Osteopenia	-0.27	0.76	0.50	1.17	0.21
Osteoporosis	-0.48	0.62	0.41	0.93	0.02
Alergias	-0.42	0.66	0.45	0.96	0.03
Tabaquismo	-0.21	0.81	0.56	1.17	0.26
Tabaquismo (años)	-0.01	0.99	0.96	1.01	0.30
Índice tabáquico	-0.02	0.98	0.92	1.04	0.49
Tiempo de evolución de enfermedad hasta diagnóstico					
Edad al inicio de síntomas	0.01	1.01	0.99	1.02	0.24
Edad al diagnóstico (años)	0.01	1.01	0.99	1.02	0.29
Tiempo desde inicio de síntomas hasta diagnóstico (meses)	0.01	1.01	1.00	1.03	0.08

SAF: Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos. DT2: Diabetes tipo 2. HAS: Hipertensión arterial Sistémica. ERC: Enfermedad Renal Crónica

Por lo que corresponde a las manifestaciones clínicas iniciales (al momento del diagnóstico) que son valoradas por la escala SLEDAI no se encontró asociación con mayor o menor probabilidad de presentar remisión. La tabla 8 muestra los resultados de la regresión de Cox por manifestación clínica.

Tabla 8. Regresión de Cox para las manifestaciones clínicas iniciales

	B	Hazard Ratio	Intercuartil inferior	Intercuartil superior	Valor de p
Convulsiones	0.31	1.37	0.56	3.35	0.49
Psicosis	0.22	1.25	0.40	3.92	0.71
Alteraciones mentales	0.90	2.46	0.78	7.74	0.13
Alteraciones visuales	-0.22	0.80	0.32	1.97	0.63
Neuropatía	0.19	1.21	0.75	1.94	0.43
Cefalea lúpica	-0.17	0.84	0.39	1.80	0.65
Evento vascular cerebral	-0.81	0.44	0.06	3.17	0.42
Vasculitis	-0.31	0.73	0.48	1.12	0.15
Artritis	0.08	1.08	0.75	1.57	0.67
Miositis	-1.39	0.25	0.03	1.80	0.17
Rash inflamatorio	-0.15	0.86	0.60	1.22	0.40
Alopecia	0.03	1.03	0.72	1.46	0.88
Ulceras nasales u orales	0.05	1.05	0.75	1.46	0.79
Serositis	0.39	1.47	0.95	2.27	0.08
Pericarditis	-0.15	0.86	0.35	2.10	0.74
Fiebre	0.15	1.16	0.82	1.64	0.39

En los laboratorios iniciales encontramos que el patrón granular fino aumenta hasta tres veces la posibilidad de cursar con remisión de la enfermedad, sin embargo este dato debe tomarse con cautela debido a que en algunas ocasiones no se reportaron diluciones mayores de 1:80 por lo que probablemente no exista asociación. Por otro lado los niveles de complemento y plaquetas, cuando se encontraron con tendencia a la normalidad tuvieron asociación con la remisión, aunque esta sea muy modesta con un HR de 1.008, 1.030 y 1.001 para C3, C4 y plaquetas respectivamente. Esto significa que cada aumento de la unidad de C3, C4 y plaquetas incrementa la probabilidad de lograr remisión en un 0.8%, 3% y 0.1%, respectivamente. En algunos pacientes cuyas manifestaciones iniciales fueron articulares se realizaron factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP (anti péptido citrulinado cíclico) y los niveles de factor reumatoides elevados tuvieron un porcentaje de <1% de asociación negativa con llegar a la remisión. La tabla 9 presenta el resto de los resultados.

Tabla 9 Análisis de Cox de los laboratorios iniciales

	B	Hazard Ratio	Intercuartil inferior	Intercuartil superior	Valor de p
Patrón por Inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos antinucleares (ANAs)					
Moteado fino	0.186	1.204	0.820	1.768	0.34
Moteado grueso	-0.135	0.874	0.444	1.720	0.70
Homogéneo difuso	-0.372	0.689	0.490	0.969	0.03
Citoplasmático	0.463	1.589	0.776	3.256	0.21
Cromosoma	-0.289	0.749	0.471	1.192	0.22
Granular fino	3.154	23.418	6.993	78.417	<0.0001
Musculo liso	-3.019	0.049	0.000	99.288	0.44
Mitocondrial	0.374	1.453	0.759	2.781	0.26
Lineal periférico	0.303	1.354	0.632	2.901	0.44
Nucleolar	-0.303	0.739	0.235	2.321	0.60
Centrómero	-0.879	0.415	0.058	2.972	0.38
Anticuerpos para LES					
Anticuerpos anti-La	0.003	1.003	0.998	1.007	0.27
Anticuerpos anti-Ro	0.001	1.001	0.998	1.004	0.61
Anticuerpos anti-DNA	0.000	1.000	1.000	1.000	0.90
Anticuerpos anti-SM	0.000	1.000	0.999	1.002	0.63
Anticuerpos anti-RNP	-0.001	0.999	0.995	1.003	0.69
Perfil de Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos					
B2 glucoproteína IgM	-0.030	0.971	0.935	1.007	0.11
B2 glucoproteína IgG	-0.010	0.990	0.971	1.009	0.31
Anticoagulante lúpico	0.001	1.001	0.982	1.020	0.91
Anticardiolipinas IgM	-0.004	0.996	0.987	1.004	0.30
Anticardiolipinas IgG	-0.006	0.994	0.986	1.002	0.12
Complemento					
C3	0.008	1.008	1.003	1.014	0.004
C4	0.030	1.030	1.009	1.052	0.004
Citometría hemática					
Hemoglobina	0.042	1.042	0.977	1.112	0.21
Hemoglobina 10-13 g/dL	0.147	1.158	0.703	1.908	0.56
Hemoglobina 8-9-9 g/dL	-0.464	0.629	0.232	1.706	0.36
Hemoglobina 6-7.9 g/dL	-0.749	0.473	0.116	1.922	0.30
VCM	0.013	1.013	0.988	1.038	0.31
HCM	0.020	1.020	0.941	1.105	0.63
Leucocitos	0.000	1.000	1.000	1.000	0.23
Neutrófilos	0.000	1.000	1.000	1.000	0.20
Linfocitos	0.000	1.000	1.000	1.000	0.71
Plaquetas	0.001	1.001	1.000	1.002	0.03
Otros					
Factor reumatoide	-0.006	0.994	0.990	0.999	0.02
Anticuerpos anti-CCP	-0.042	0.959	0.885	1.038	0.30
Creatinina	-0.234	0.792	0.591	1.061	0.12
VSG	0.004	1.004	0.993	1.014	0.49
PCR	0.004	1.004	1.000	1.007	0.07

ANAs: Anticuerpos antinucleares. VCM: Volumen Corpuscular Medio (N: 80-100 fL). HCM: Hemoglobina Corpuscular Media (N: 27-31 pcg). PCR: Proteína C Reactiva (N: <1 mg/dL). VSG: Velocidad de Sedimentación Global (N: <10 mm/hr)

De acuerdo con el análisis inicial que realizamos para los distintos tratamientos, encontramos que existía diferencias entre grupos de remisión y no remisión para algunos inmunosupresores. El antecedente de uso de azatioprina y micofenolato, así como el tiempo de tratamiento con estos y el tiempo de uso de hidroxicloroquina está asociado a una disminución en la probabilidad de presentar remisión. Todas estas variables tuvieron un HR con significancia estadística. En el caso del uso de prednisona, encontramos que un tiempo prolongado de uso de este medicamento disminuye en un 10% la probabilidad llegar a remisión, es decir que entre los pacientes que ameritaron uso prolongado de esteroide hubo una menor frecuencia de remisión. En la tabla 10 se encuentran los resultados para el resto de las terapias utilizadas.

Tabla 10. Análisis de regresión de Cox de los diferentes tratamientos utilizados

	B	Hazard Ratio	Intercuartil inferior	Intercuartil superior	Valor de p
Metotrexato (MTX)	0.14	1.14	0.82	1.61	0.43
Tiempo de uso MTX	-0.04	0.97	0.92	1.01	0.11
Leflunomida (LFN)	0.16	1.17	0.66	2.07	0.59
Tiempo de uso LFN	-0.10	0.90	0.78	1.04	0.16
Hidroxicloroquina (HCQ)	-0.07	0.93	0.59	1.46	0.76
Tiempo de uso HCQ	-0.03	0.97	0.95	1.00	0.02
Azatioprina (AZA)	-0.39	0.68	0.48	0.97	0.03
Tiempo de uso de AZA	-0.03	0.97	0.94	0.99	0.02
Sulfasalazina (SFS)	-0.38	0.69	0.28	1.68	0.41
Tiempo de uso SFS	-0.04	0.96	0.85	1.08	0.52
Tacrolimus (Tac)	-0.67	0.51	0.26	1.01	0.05
Tiempo de uso Tac	-0.02	0.98	0.86	1.12	0.80
Micofenolato (MFN)	-0.12	0.89	0.64	1.24	0.49
Tiempo de uso MFN	-0.06	0.94	0.90	0.97	0.001
Ciclofosfamida (CFM)	-0.23	0.80	0.57	1.12	0.19
CFM dosis acumulada en gramos	-0.04	0.96	0.92	1.01	0.14
Tiempo de uso CFM	-0.21	0.81	0.63	1.04	0.10
Ciclosporina (CyA)	-0.25	0.78	0.38	1.59	0.49
Tiempo de uso CyA	-0.24	0.79	0.54	1.14	0.21
Inmunoglobulina (Ig)	-0.08	0.92	0.48	1.76	0.81
Gramos de Ig	0.01	1.01	1.00	1.02	0.06
Rituximab (RTX)	-0.05	0.95	0.68	1.33	0.78
Tiempo de uso RTX	-0.04	0.96	0.90	1.02	0.22
Prednisona (PDN)	-0.52	0.59	0.27	1.29	0.19
Dosis inicial PDN	0.00	1.00	0.99	1.00	0.50
Tiempo de uso de PDN	-0.10	0.91	0.88	0.93	<0.0001

La dosis empleada de inmunoglobulina se reporta en gramos totales

DISCUSIÓN

La remisión de lupus eritematoso sistémico es un objetivo que se debe buscar en todos los pacientes debido a la clara implicación que tiene sobre la calidad de vida y pronóstico a largo plazo (24). Con lo que respecta a los factores relacionados a lograr remisión de la enfermedad, algunos de estos ya son conocidos por estar asociados con un mal pronóstico como lo son; la edad menor al momento del diagnóstico, manifestaciones graves de la enfermedad como nefritis lúpica, manifestaciones neurológicas y también se ha visto que la trombocitopenia al momento del diagnóstico se asocia a una mayor mortalidad (25). Sin embargo, debido a que DORIS fue publicado hace poco más de 3 años, aun no contamos con información suficiente para poder pronosticar la remisión en los pacientes de reciente diagnóstico, es ahí donde nuestro estudio cobra relevancia.

En el presente estudio encontramos que el 49% de los pacientes que acudieron a nuestro centro durante el periodo diciembre 2021 a diciembre 2022 presentaron criterios de remisión durante al menos 1 año (49.3%) mientras que el 20% se ha encontrado en remisión por más de 5 años, es decir remisión sostenida. Tomando en cuenta que nuestro hospital es un centro de alta especialidad con una población de pacientes de alta complejidad y con manifestaciones graves de la enfermedad (sustentado por la mediana de SLEDAI de 15 puntos), los porcentajes de remisión son elevados y aún más altos que los reportados en algunos otros estudios en los que se ha encontrado 45% de remisión o en el caso del estudio de Romo *et al* el 12.9% de remisión (26,27). Por otro lado también existen reportes de estudios multicéntricos como el realizado por Saccon *et al* en donde reportan que el 69.2% de su población cumple con criterios de DORIS por al menos 1 año y el 12.4% por más de 5 años (28).

En el grupo total de pacientes con y sin remisión encontramos que las principales manifestaciones de nuestra población son nefritis lúpica (clase III y IV),

manifestaciones hematológicas, articulares y mucocutáneas. Esto concuerda con lo conocido previamente en el que la población hispana presenta en su mayoría LES con manifestaciones graves de la enfermedad, concordando con otra población hispana como la reportada por Acosta *et al* (29). En cuanto a la nefritis lúpica, las clases proliferativas fueron las más prevalentes (clase III: 50 pacientes, clase IV: 45 pacientes). Estas dos clases son las más frecuentemente reportadas como en el estudio de Hocaoglu *et al* en el que encontraron que de su cohorte, 71% presentaron nefritis lúpica siendo la más común la clase IV seguida de la clase III (30).

Al evaluar los posibles factores que puedan influir en que un paciente logre remisión encontramos lo siguiente: las manifestaciones hematológicas principalmente leucolinfopenia y trombocitopenia tuvieron diferencias estadísticamente significativas, esto es, un mayor número de pacientes que tuvieron estas alteraciones al inicio de la enfermedad no llegaron a remisión. También encontramos que la edad juega un papel preponderante al momento de evaluar la presencia de remisión, los pacientes con mayor edad al momento de la evaluación tuvieron un 2% menor probabilidad de llegar a remisión lo cual pudiera ser explicado por el mayor número de comorbilidades en esta población.

Es justamente cuando evaluamos las comorbilidades en donde nos damos cuenta de que se encuentran relacionadas con una menor probabilidad de llegar a remisión. Tal es el caso de la hipertensión arterial sistémica, que si bien es una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con LES, por si sola es un factor de riesgo cardiovascular pero también se ha encontrado asociación a otros desenlaces como alteraciones cognitivas y predictor de daño por LES (31,32). En nuestro estudio encontramos que esta variable junto con la enfermedad renal crónica, osteoporosis, dislipidemia y alergias presentan asociación negativa de llegar a la remisión sin importar el momento de diagnóstico de éstas. En el caso de la dislipidemia ya se ha reportado que se presenta en un porcentaje mayor en

pacientes sin remisión de la enfermedad y ahora con nuestro estudio se corrobora que dicha comorbilidad tiene una mayor probabilidad de no llegar remisión (27). Una probable explicación que puede justificar estos hallazgos es que la dislipidemia ha sido reportada como causa de inflamación persistente y se ha asociado a actividad de la enfermedad y daño orgánico. (33)

En cuanto a los laboratorios iniciales de los pacientes, encontramos que los niveles de complemento normales o con tendencia a la normalidad tuvieron una asociación positiva con la probabilidad de llegar a la remisión. Esto puede ser explicado debido a que los pacientes con mayor actividad de la enfermedad en general presentan niveles bajos de complemento y viceversa (34).

Respecto a los tratamientos utilizados, encontramos que el tiempo de uso de diferentes inmunosupresores como micofenolato, hidroxicloroquina y azatioprina se asocian a no llegar a remisión. Esto puede ser explicado debido a que los pacientes que se encuentran con actividad persistente de la enfermedad ameritan manejos más prolongados de terapias inmunosupresoras lo cual habla de la gravedad de las manifestaciones y del tipo de población que se trata en nuestro centro.

Esta tendencia también la observamos con el uso prolongado de esteroide. Lo anterior cobra sentido debido a que el manejo con esteroide en general se utiliza en aquellos pacientes que se encuentran con algún dato de actividad de la enfermedad y como fue reportado por Peschken *et al*, los pacientes que se encuentran con una actividad alta al inicio de la enfermedad, en general continúan con actividad posterior a 1 año de seguimiento y generalmente se encuentran en manejo con prednisona (35).

Consideramos que las limitaciones de nuestro estudio se deben a que realizamos el análisis de un solo centro de atención aunado a la inherente limitación de un estudio retrospectivo. Además de esto, el estudio se centró en encontrar a los

pacientes en remisión de acuerdo a la última consulta realizada sin tomar en cuenta remisiones pasadas y que actualmente estuvieran con actividad de la enfermedad. En estudios futuros se pueden tomar en cuenta estas limitaciones para que el diseño sea prospectivo tomando en cuenta a los pacientes que se encuentran en este momento en remisión de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En el presente estudio encontramos que el porcentaje de remisión en nuestra población es elevado (40.3% a un año y 20% con remisión sostenida a 5 años) aun con las características especiales de nuestros pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad como nefritis lúpica y manifestaciones hematológicas.

La terapia inmunosupresora durante periodos prolongados se asocia a menor probabilidad de remisión. Así mismo el uso prolongado de esteroides se asoció a menor probabilidad de remisión. Esto traduce que los pacientes se encuentran con actividad de la enfermedad persistente por las manifestaciones graves. Las comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, dislipidemia, osteoporosis y las alergias se asocian a menor probabilidad de llegar a remisión.

La remisión de LES es un tema que en los últimos años ha cobrado relevancia en los diferentes centros que atienden a esta población sin embargo no se han encontrado que factores contribuyen a llegar a remisión de la enfermedad. Nuestro estudio fue realizado en un centro de referencia nacional en donde se atienden a pacientes con una complejidad mayor y que ameritan tratamientos más agresivos en algunas ocasiones. Este estudio es el primero en México en donde se toman en cuenta a todos los pacientes con diagnóstico de LES que acuden regularmente a consulta y de los que podemos hacer comparaciones entre población en remisión y sin remisión. El grupo estudiado es grande con 290 pacientes por lo que el peso que tiene es aún mayor. Con los hallazgos encontrados se pueden proponer diferentes estudios con el fin de mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

ABREVIATURAS

LES: lupus eritematoso sistémico

EULAR: European League Against Rheumatism

ACR: American College of Rheumatology

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

ANAs: Anticuerpos Antinucleares

NL: Nefritis Lúpica

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measurement

LLDAS: Lupus Low Disease Activity State

DORIS: Definition Of Remission In SLE

SAF: Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos

DT2: Diabetes tipo 2

HAS: Hipertensión arterial Sistémica.

ERC: Enfermedad Renal Crónica

IFI: Inmunofluorescencia Indirecta

VCM: Volumen Corpuscular Medio

HCM: Hemoglobina Corpuscular Media

PCR: Proteína C Reactiva

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

EGO: Examen General de Orina

REFERENCIAS

1. Benedek T. G. History of Lupus. En: Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 9th edition. St Louis, MO: Elsevier; 2018. p. 1–14.
2. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. el 1 de septiembre de 2019;78(9):1151.
3. Aringer M, Brinks R, Dörner T, Daikh D, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Annals of the Rheumatic Diseases*. el 1 de junio de 2021;80(6):775–81.
4. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. octubre de 2022;28(10):2124–32.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. noviembre de 1982;25(11):1271–7.
6. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. septiembre de 2021;17(9):515–32.
7. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology Supplement*. el 1 de enero de 2011;86:3–8.
8. Geografía (INEGI) IN de E y. Censos y conteos. Población y Vivienda. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI; 1910 [citado el 2 de noviembre de 2022]. Población. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>
9. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. el 1 de septiembre de 2019;78(9):1151–9.
10. Fatoye F, Gebrye T, Mbada C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic

review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* el 1 de diciembre de 2022;42(12):2097–107.

11. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* octubre de 2022;14(10):e30330.
12. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* el 23 de enero de 2020;6(1):1–25.
13. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* junio de 2019;78(6):736–45.
14. Rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [citado el 19 de julio de 2023]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519103/>
15. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* junio de 2014;73(6):958–67.
16. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford).* mayo de 2011;50(5):982–8.
17. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* febrero de 2002;29(2):288–91.
18. Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining Low Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* julio de 2017;69(7):997–1003.
19. Uribe AG, Vilá LM, McGwin GJ, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* octubre de 2004;31(10):1934–40.
20. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2016;75(9):1615–21.

21. Golder V, Tsang-A-Sjoe MWP. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatology*. el 5 de diciembre de 2020;59(Supplement_5):v19–28.
22. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. marzo de 2017;76(3):554–61.
23. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. noviembre de 2021;8(1):e000538.
24. Poomsalood N, Narongroeknawin P, Chaiamnuay S, Asavatanabodee P, Pakchotanon R. Prolonged clinical remission and low disease activity statuses are associated with better quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. el 1 de septiembre de 2019;28(10):1189–96.
25. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)*. abril de 2000;39(4):399–406.
26. Tani C, Vagelli R, Stagnaro C, Carli L, Mosca M. Remission and low disease activity in systemic lupus erythematosus: an achievable goal even with fewer steroids? Real-life data from a monocentric cohort. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000234.
27. Romo-Tena J, la Garza RR de, Bartnicki-Navarrete I, Alcocer-Varela J, Gómez-Martin D. Factors associated with remission in patients with systemic lupus erythematosus: new insights into a desirable state. *Clin Rheumatol*. noviembre de 2018;37(11):3033–42.
28. Saccon F, Zen M, Gatto M, Margiotta DPE, Afeltra A, Ceccarelli F, et al. Remission in systemic lupus erythematosus: testing different definitions in a large multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. julio de 2020;79(7):943–50.
29. Acosta-Colman I, Morel Z, Ayala Lugo A, Jolly V, De Guillén I, Langjahr P, et al. Clinical features and genetic biomarkers associated with different phenotypes of systemic lupus erythematosus in Paraguayan patients. *Reumatismo*. el 17 de julio de 2023;75(2).
30. Hocaoglu M, Valenzuela-Almada MO, Dabit JY, Osei-Onomah SA, Chevet B, Giblon RE, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of Lupus Nephritis: A Population-Based Study Over Four Decades Using the Lupus Midwest Network. *Arthritis Rheumatol*. abril de 2023;75(4):567–73.

31. Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Mendez Martinez S, et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev.* octubre de 2019;18(10):102371.
32. Taylor EB, Ryan MJ. Understanding mechanisms of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* el 15 de marzo de 2016;11(1):20–32.
33. Huang S, Zhang Z, Cui Y, Yao G, Ma X, Zhang H. Dyslipidemia is associated with inflammation and organ involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* junio de 2023;42(6):1565–72.
34. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A Review of Complement Activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep.* el 10 de febrero de 2021;23(3):16.
35. Peschken CA, Wang Y, Abrahamowicz M, Pope J, Silverman E, Sayani A, et al. Persistent Disease Activity Remains a Burden for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* febrero de 2019;46(2):166–75.