

Efecto Protector de la Hidroxicloroquina sobre el Daño Renal en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: Datos extraídos de LUMINA (Cohorte de Pacientes con Lupus en Minorías Étnicas de Estados Unidos)

Guillermo J. Pons-Estel, MD¹, Maria I. Danila, MD, MS¹, Gerald McGwin, Jr, MS, PhD^{2,3}, Jie Zhang, MPH¹, Holly M. Bastian, MD, MSPH¹, John D. Reveille, MD⁴, Luis M. Vilá, MD⁵, y Graciela S. Alarcón, MD, MPH^{1,3}, por el grupo de estudio LUMINA.

Los citados autores participaron en representación del Departamento de Medicina (División de Inmunología Clínica y Reumatología)¹, Cirugía (División de Trauma y Cuidado Crítico)² y Epidemiología³, Facultades de Medicina y Salud Pública, Universidad de Alabama en Birmingham (UAB), Birmingham, Alabama; Departamento de Medicina (División de Reumatología), Centro de Ciencia de la Salud de la Universidad de Texas en Houston (UTH), Houston, Texas⁴ y Campo Ciencias Médicas de la Universidad Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico⁵.

El estudio fue subvencionado por el National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases P01 AR49084, General Clinical Research Centers M01-RR02558 (UTH) and M01-RR00032 (UAB) and from the National Center for Research Resources (NCRR/NIH) RCMI Clinical Research Infrastructure Initiative (RCRII) 1P20RR11126 (UPR) y por el STELLAR (Supporting Training Efforts in Lupus for Latin American Rheumatologists).

Correspondencia y pedidos de reimpresión a:

Graciela S. Alarcón, M.D., M.P.H.

830 Faculty Office Tower

510 20th Street South

Birmingham, Alabama 35294-3408

Telefono: 205-934-3883

Fax: 205-934-4602

E-mail: graciela.alarcon@ccc.uab.edu

Objetivo: Evaluar si el uso de la hidroxicloroquina (HCQ) puede retrasar la aparición de daño renal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Método: Se estudiaron pacientes con LES [con ≥ 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)] pertenecientes a LUMINA, Cohorte Multiétnica de Afroamericanos, Mestizos y Caucásicos de Estados Unidos de Norteamérica (USA); ≥ 16 años de edad; con ≤ 5 años de duración de la enfermedad al comienzo del estudio (T0). El daño renal fue definido según el Índice de Daño Systemic Lupus Collaborating Clinics Damage Index (SDI) como la presencia de: (1) una tasa de filtración glomerular $< 50\%$, y/o (2) proteinuria de 24-horas ≥ 3.5 g y/o (3) estadio terminal de la enfermedad renal. Fueron incluidos sólo los pacientes que presentaron daño renal después de T0. La asociación entre el uso de la HCQ y el daño renal fue calculada utilizando un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustado para evitar la aparición de potenciales factores de confusión. También se obtuvo una curva de supervivencia Kaplan-Meier, basada en el uso de la HCQ.

Resultados: Setenta y tres (12.5 %) de 582 pacientes presentaron daño renal con una duración media de la enfermedad (desvío estándar) de 5.5 (3.6) años. Hubo representatividad de todos los grupos étnicos de la cohorte. El daño renal más frecuente fue la proteinuria. Los pacientes tratados con HCQ (86,9%) tuvieron una enfermedad leve con respecto a aquellos que no fueron tratados con la misma. Los pacientes que no fueron tratados con HCQ presentaron una elevada frecuencia de compromiso renal, neurológico y de las serosas; una alta actividad de la enfermedad e índices de daño y recibieron altas dosis de glucocorticoides. Luego de haber realizado los ajustes por posible factores de confusión, se halló en modelos plenos (HR=0.382;

95% CI 0.191-0.765; $p=0.0066$) y reducidos (HR=0.309; 95%CI 0.167-0.572; $p=0.0002$) que la HCQ posee efectos protectores contra el daño renal. La probabilidad acumulativa de aparición de daño renal fue más elevada en los pacientes que no fueron tratados con HCQ comparada con aquellos que sí habían recibido dicha droga ($p < 0.0001$).

Conclusiones: Luego de haber realizado los respectivos ajustes por posibles factores de confusión, se concluye que es evidente que la utilización de HCQ, se concluye que la utilización de esta droga en pacientes con LES, retrasa el desarrollo del daño renal, siendo este dato de gran relevancia para el manejo de estos pacientes.

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un trastorno autoinmune que puede afectar múltiples órganos con diferentes grados de agresividad. La enfermedad renal en el LES puede variar desde una expresión asintomática a la insuficiencia renal severa. Se presenta en el 50-70% de los pacientes con Lupus, dependiendo de la población en estudio (1-3). A pesar de los avances terapéuticos, la morbimortalidad en pacientes con nefritis lúpica es elevada. La nefritis lúpica conduce a la enfermedad renal terminal en el 17-25% de los pacientes, reduce la supervivencia (7,8), y genera altos gastos de atención en el sistema de salud (9). Sin embargo, en la actualidad, ninguna de las terapias utilizadas para el tratamiento de la nefritis lúpica ha sido considerada definitiva.

La HCQ es un agente antimalárico, utilizado tradicionalmente para tratar manifestaciones mucocutáneas, músculo-esqueléticas, serosas y constitucionales de LES. Estudios previos de nuestros grupos y otros, han demostrado que el uso de la HCQ está relacionado con una reducción del daño (10), mejoría de la supervivencia (11,12), reducción de la actividad lúpica (13,14), alta probabilidad de remisión en aquellos pacientes con nefritis membranosa tratados en forma conjunta con micofenolato mofetilo (15), e incluso, si la droga fue suministrada previamente a la aparición de la nefritis lúpica, con una probable reducción de insuficiencia renal (16). Teniendo en cuenta estos efectos beneficiosos, podemos decir que el uso de la HCQ está posicionándose como una terapia esencial en el LES.

El objetivo del presente estudio fue investigar si la HCQ previene la aparición del daño renal (medido con el SDI en su dominio renal). La hipótesis de trabajo se basó en que la HCQ estaría asociada positivamente a la prevención de dicho suceso.

PACIENTES Y METODO

Pacientes

LUMINA (del acrónimo **L**Upus in **M**inority populations: **N**ature vs. nurture) es una cohorte longitudinal que fue creada en 1994 como un estudio multicéntrico de colaboración entre la Universidad de Alabama en Birmingham (UAB), el Centro de Ciencias de Salud de la Universidad de Texas en Houston (UTH) y el Campo de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico (UPR), con el propósito de observar las diferencias clínicas y genéticas detectadas en pacientes con LES en los diferentes grupos étnicos. La Junta de Revisión Institucional de los organismos participantes aprobó el presente trabajo en concordancia con la Declaración de Helsinki, la cual regula la investigación con seres humanos.

Previamente, la cohorte fue descrita en relación a las visitas de estudio y variables que constituyen esta base de datos (18,19). En el momento en que el estudio fue llevado a cabo, LUMINA estaba compuesta por un total de 635 pacientes Mestizos (de Texas y Puerto Rico), Afroamericanos y Caucásicos quienes cumplieron con, al menos, cuatro de los criterios actualizados para LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (20,21). Los pacientes incluidos tenían una edad de ≥ 16 años, y con una duración de la enfermedad de ≤ 5 años al ingreso a la cohorte. Cada paciente tuvo una visita basal (T0), seguida por una posterior visita a los 6 meses (T0.5) y visitas anuales subsecuentes. La fecha de diagnóstico (FD) fue definida como aquella en la cuál cada paciente reunió al menos 4 criterios del ACR. En cada una de estas visitas se realizaron los siguientes procedimientos: entrevista con el paciente, examen físico y análisis de laboratorio. Se obtuvo además, información adicional por revisión de las historias clínicas informatizadas cubriendo el período entre las visitas programadas.

Con el objetivo de llevar a cabo estos análisis, la duración de la enfermedad fue determinada como el período que cubrió el intervalo entre T0 y la última visita (UV). En aquellos pacientes que presentaron daño renal, la UV fue establecida como el momento en el cual se constató dicho daño. En los pacientes en los cuales no ocurrió ningún tipo de daño, la última consulta médica fue considerada como UV. Los pacientes que habían sufrido daño renal antes o durante la visita basal, no fueron incluidos en estos análisis.

El tratamiento con HCQ fue registrado hasta el momento en que apareció el daño renal o hasta la UV, si el daño no había ocurrido.

Variables

El daño renal, punto de interés de nuestro estudio, fue medido con el SDI como una o más de las siguientes manifestaciones presentes en un lapso de al menos seis meses: tasa de filtración glomerular calculada $<50\%$, proteinuria 24-horas ≥ 3.5 y/o enfermedad renal terminal (sin considerar diálisis o transplante). Considerando el SDI, el máximo de puntos dado para daño renal fue de 3. Para los pacientes en estadio terminal de la enfermedad renal, sin puntaje previo en el dominio renal, el máximo de puntaje fue de 3. La variable independiente para este estudio fue el uso acumulativo de HCQ previo al daño renal. Los pacientes fueron categorizados en consumidores (alguna vez) y no consumidores de la medicación.

Usando como referencia datos propios y de otros grupos previamente publicados (10,22,23), se evaluaron diferentes variables conocidas por diferir entre los consumidores y no consumidores de HCQ. Las variables socioeconómicas-demográficas, estudiadas al comienzo (T0) fueron: edad, género, identidad étnica, educación, pobreza (definida por el Gobierno Federal de Estados Unidos y ajustado de acuerdo al número de sujetos en la vivienda) (24) y cobertura médica.

Las variables clínicas (de acuerdo a los criterios del ACR) incluyeron: artritis, fotosensibilidad, eritema malar, serositis, compromiso renal, hematológico y neurológico (20,21); número de visitas a sala de emergencia y hospitalizaciones, así como también datos de mortalidad debido al LES. El índice de actividad de la enfermedad fue evaluado de acuerdo con el Systemic Lupus Activity Measure-Revised (SLAM-R) (25,26), mientras que el daño fue evaluado con el SDI (excluyendo el dominio renal), como se aclaró previamente. Todas las variables incluidas en este análisis fueron medidas a T0.

Las variables de tratamiento estudiadas incluyeron: exposición acumulativa a la ciclofosfamida, azatioprina y glucocorticoides (equivalente a prednisona).

Los anticuerpos estudiados en T0, incluyeron: anticuerpos ADN nativo [anti-dsDNA, por inmunofluorescencia contra *Crithidia luciliae* (normal <1:10)] (27) y anticuerpos antifosfolípidos [(aPL), anormal IgG anti-fosfolípidos >13 unidades/ml (GPL) y/o IgM anti-fosfolípido >13 unidades/ml (MPL), por técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA) o por un prueba positiva de anticoagulante lúpico (LAC, Staclot Test Diagnostica Stage 92600, Asnières-Sur-Seine, Francia)] (28).

En lo que respecta al campo al campo psicológico se evaluaron las conductas anormales relacionadas con la enfermedad [evaluadas con el Illness Behavior Questionnaire (IBQ)] (29).

Se examinaron los polimorfismos genéticos, previamente hallados y asociados con el consumo de HCQ (*HLA-DRB1*08*) (10) o con algún elemento relacionado con el daño renal (aumento de la proteinuria).

Análisis estadísticos

Como fuera explicitado, los pacientes que habían presentado daño renal antes o en T0 no fueron incorporados en estos análisis (n=53). Primero, todas las variables mencionadas con anterioridad fueron comparadas entre consumidores y no consumidores de HCQ, ya sea utilizando pruebas t Student o Chi cuadrado; las variables significativas, $p \leq 0.10$ o clínicamente relevantes (*HLA-DRB1*1503*), fueron incluidas en un modelo de regresión de Cox con daño renal como el evento en estudio. Los resultados son presentados como hazard ratio (HRs) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (95% CIs). HRs >1 indican un intervalo menor al evento (daño renal) mientras que los valores <1 indican un período mayor. Un modelo reducido fue diseñado a partir del modelo pleno luego que las variables significativas con $p \leq 0.05$ permanecieron en éste. Se estimó la curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier como función de consumo de HCQ, siendo el daño renal el evento.

Resultados

Un total de 582 sobre los 635 pacientes pertenecientes de la cohorte de LUMINA se incorporaron a este análisis; de ellos, 73 (12,5%) presentaron una o más manifestaciones de daño renal (según SDI) sobre una media (desviación estándar, DS) de 5.5 (3.6) años de duración de la enfermedad, siendo la incidencia acumulativa de 8.7% y 11.1% en 5 y 10 años, respectivamente. Como se preveía, los pacientes predominantes en este estudio fueron mujeres de mediana edad, con una media de (SD) 36.9 (12.6) años. Todos los grupos étnicos se encontraron representados: 107 (18.4%) Mestizos de Texas, 101 (17.4%) Mestizos de Puerto Rico, 202 (34.7%) Afroamericanos y 172 (29.5%) Caucásicos. La distribución étnica de los pacientes con enfermedad renal fue de: 35.6% para Mestizos de Texas, 2.7% para Mestizos de Puerto Rico,

50.7% para Afroamericanos y 11.0% para Caucásicos, respectivamente ($p \leq 0.0001$). La edad media (SD) de los pacientes que presentaron daño renal fue de 31.1 (10.2) años, mientras que la duración de la enfermedad al momento de la UV fue de 4.0 (2.6) años. Considerando los elementos del dominio renal del SDI, la proteinuria de 24-horas ≥ 3.5 g fue registrada en 57.5% de los pacientes, mientras que la tasa de filtración glomerular calculada $< 50\%$ se detectó en un 17,8%, y la presencia de enfermedad renal terminal en el 6.9%. En el restante 17,8% de los pacientes, 2 (12.3%) ó 3 (5.5%) elementos del daño renal fueron registrados concomitantemente.

Uso de hidroxiclороquina

De un total de 582 pacientes evaluados, 86.9% fueron tratados con HCQ antes del evento o antes de la UV; mientras que el 13.1% nunca había consumido esta droga. En los pacientes que consumieron HCQ, tanto aquellos que presentaron daño renal como los que no lo presentaron, el promedio de dosis diaria fue de 200 mg. Por otro lado, la dosis máxima promedio fue mayor en aquellos pacientes que no presentaron daño renal versus aquellos que sí lo presentaron (375 mg vs 343 mg; $p=0.0008$). El período de consumo de HCQ fue comparado en ambos grupos. La tabla 1 muestra las diferentes características de los pacientes pertenecientes a LUMINA en base al consumo de HCQ.

Los pacientes que consumieron HCQ presentaron alta frecuencia de artritis, eritema malar, fotosensibilidad y una enfermedad menos severa en general. Aquellos que no consumieron la droga, presentaron una enfermedad más severa, con alta frecuencia de serositis, compromiso renal y neurológico, alto índice de actividad (SLAM-R) y daño (SDI), respectivamente y mayor mortalidad. A su vez, los pacientes pertenecientes a este último grupo recibieron una dosis superior de glucocorticoides.

Análisis multivariados

El uso de HCQ estuvo asociado con un período libre de daño renal mayor, ya sea en un modelo pleno (HR=0.382; 95% CI 0.191-0.765) o reducido (HR=0.309; 95% CI 0.167-0.572), luego de haber sido ajustado por factores de confusión como lo que se muestra en la Tabla 1. Estos datos son ejemplificados en la Tabla 2.

Análisis de supervivencia

Como lo demuestra la Figura 1, la probabilidad acumulativa de presentar daño renal en un período entre 5 y 10 años, en pacientes en tratamiento de HCQ, fue de un 10% y 20% comparado con el 18% y 42% en aquellos que no fueron tratados con la droga ($p \leq 0.0001$). Los cálculos realizados sobrepasando los 10 años, fueron obtenidos sobre un pequeño número de pacientes expuestos al riesgo y por lo tanto carecen de precisión, no pudiendo generalizarse.

Discusión

En el presente estudio, se demuestra, que luego de haber sido ajustado por las variables que afectan la indicación de HCQ, el uso de esta droga demora la aparición de daño renal en pacientes con lupus. Estos datos son relevantes en lo que respecta al cuidado de los pacientes con LES, ya que el daño renal, es una de las causas más importantes de morbimortalidad (18,31), implicando una carga para el paciente y la sociedad, siendo también responsable en gran parte de los elevados costos sanitarios relacionados con esta enfermedad (9). Mientras que la aparición de manifestaciones clínicas renales en el LES puede alcanzar una prevalencia de hasta el 75% durante el curso de la enfermedad, el daño renal (SDI) ha sido reportado hasta en un 20% de las

cohortes publicadas (33-35). Varios estudios han tratado de determinar sus posibles factores predictivos(30,36,37) y, actualmente, importantes trabajos se llevan a cabo para poder desarrollar mejores estrategias de tratamiento de las existentes en la actualidad. Hay, sin embargo, información limitada acerca de los fármacos que podrían retrasar la aparición de la nefritis lúpica (38) ó demorar el inicio de la insuficiencia renal secundaria al LES (16). Nuestros resultados refuerzan el estudio de Kasitanon y colaboradores, que reportan que al adicionar HCQ a pacientes lúpicos con nefritis membranosa tratados con micofenolato mofetilo, se logra con mayor frecuencia una remisión de la enfermedad (15); y datos recientes de Sisó y colaboradores que sugieren que el suministro de antipalúdicos, antes del inicio de la nefritis lúpica, puede prevenir la aparición del insuficiencia renal (16).

Estos hallazgos pueden ser respaldados por la variedad de efectos que presentan los antipalúdicos. Primero, estas drogas tienen propiedades inmuno reguladoras; dada su habilidad de interferir con la acidificación endosomal, ellos inhiben los receptores toll-like (TLRs), y el tráfico de material nuclear hacia las células, impidiendo la formación de autoanticuerpos y la activación de células plasmocíticas, disminuyendo así la producción de interferón alpha (α), el cual es una de las principales citoquinas relacionadas con la actividad de la enfermedad (39-42). Consecuentemente, esto resulta en una reducción de la secreción de citoquinas proinflamatorias (e.g. TNF, IL1, IL6) y moléculas de adhesión celular (ICAM-1) (41,43,44), inhibición mediada por células citotoxicidad (45), y niveles bajos de inmunocomplejos circulantes (46). Segundo, los antipalúdicos ejercen propiedades anticoagulantes leves, inhibiendo la agregación y adhesión y reduciendo la viscosidad sanguínea y el tamaño de los trombos (23,47,48). Tercero, los agentes antipalúdicos tienen también efectos favorables sobre las concentraciones de lípidos séricos, evitando la degradación del receptor LDL y de la HMG-CoA reductasa (49-51). Por último, los

antipalúdicos poseen efectos hipoglicemiantes(52,53). En resumen, debido a que los antipalúdicos previenen la formación de anticuerpos e inmunocomplejos, disminuyen la inflamación y previenen el daño vascular endotelial, retrasando la aparición del daño renal, es que representan una terapia adecuada para pacientes con nefritis lúpica. Este estudio no pudo determinar la dosis precisa de HCQ o el período de tiempo necesario para obtener los efectos positivos ya que estos datos no fueron obtenidos con la suficiente precisión en las visitas. Cabe aclarar, sin embargo, que la dosis promedio de HCQ fue comparable entre aquéllos que no habían presentado daño renal y los que sí lo habían hecho; siendo la dosis máxima promedio mayor en el primer grupo, ratificando así el papel protector de la droga.

Cabe mencionarse algunas limitaciones que aparecieron en el análisis. Primero, no se pudo incluir los casos prevalentes de daño renal, ya que la relación temporal exacta entre el daño renal y el uso de la HCQ no pudo ser deducida de los datos obtenidos. Segundo, polimorfismos FCGR relacionados con estado terminal de la enfermedad no pudieron ser analizados, ya que esos datos no se encontraban disponibles en cantidad suficiente en nuestros pacientes. Tercero, todos los autoanticuerpos fueron analizados solamente una vez (T0); esto puede tener un impacto significativo sobre la posible relación entre el daño renal y la presencia de anticuerpos aPL que tienden a variar con el tiempo. Por último, a pesar de que las identidades étnicas fueron incorporadas en el análisis de multivariado y los datos suministrados corresponden probablemente a pacientes con características similares a los que pertenecen a LUMINA, no podemos concluir con certeza que ellos son aplicables a pacientes de cada grupo étnico individualmente, ya que debido al tamaño de la muestra no se pudo realizar análisis específicos de cada grupo étnico.

En resumen, utilizando análisis de tipo multivariado para ajustar los factores de confusión por indicación, hemos demostrado que la HCQ demora el comienzo del daño renal en pacientes con lupus. Aunque es posible que no todos los factores de confusión hayan sido eliminados, basados en el conocimiento actual y datos previamente publicados, se considera que el residual de confusión ha sido disminuido al mínimo. Aunque la mejor forma posible de lograrlo es realizar un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, dado los incontables efectos beneficiosos de la HCQ en pacientes con lupus, un estudio de tales características no sería posible de realizar; pudiendo ser considerado anti-ético. Estos resultados, al igual que los previamente publicados (15,16), sugieren que si se desea prevenir el daño renal, la HCQ debería ser indicada a todos los pacientes con lupus al comienzo de la enfermedad. Esta práctica no sólo tendría un impacto directo sobre la calida de vida, sino también sobre los costos, directos e indirectos, asociados con la aparición del daño renal en estos pacientes (9).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los pacientes pertenecientes a LUMINA, sin quienes este estudio no hubiera sido posible. A nuestro personal (Jigna Liu, M.P.H. y Ellen Sowell, A.A. en UAB, Carmine Pinilla-Díaz, M.T.en UPR y Robert Sandoval B.A. en UTH) por su esfuerzo en el control de nuestros pacientes y la ejecución de otras actividades relacionadas con el grupo LUMINA; y finalmente María Tyson por su ayuda en la redacción de este trabajo. También agradecemos inmensamente a los doctores William J. Koopman y Vineeta Kumar por el interesante aporte de sus comentarios durante la realización de este estudio.

Tabla 1. Valores iniciales Socioeconómico-demográficos, Clínicos, Serológicos, Genéticos y características del tratamiento en pacientes pertenecientes a LUMINA, como función acumulativa del uso de HCQ*.

Variables	Uso de la Hidroxicloroquina		Valor <i>p</i>
	Si (n=506)	No (n=76)	
Edad, años*	37.2 (12.5)	35.1 (13.4)	0.1658
Femenino, %	90.9	93.4	0.4706
Etnia, %			
Mestizos de Texas (n=118)	16.4	31.6	
Afroamericanos (n=233)	33.8	40.8	
Caucásicos (n=181)	31.4	17.1	0.0011
Mestizos de Puerto Rico (n=102)	18.4	10.5	
Nivel de Educación, años*	13.2 (3.1)	12.1 (2.9)	0.0068
Seguro médico, %	81.4	71.6	0.0491
Bajo la línea de pobreza †, %	31.6	41.2	0.1165
Manifestaciones clínicas, %			
Artritis	87.0	67.8	<0.0001
Fotosensibilidad	71.5	50.0	0.0002
Eritema malar	67.6	46.1	<0.0001
Serositis	48.0	61.8	0.0247
Enfermedad Renal	31.8	55.3	<0.0001
Enfermedad hematológica	77.9	84.2	0.2078
Enfermedad Neurológica	9.1	17.1	0.0309
SLAM-R*‡	8.0 (4.8)	10.5 (6.7)	<0.0001
SDI*§	0.5 (0.9)	0.8 (1.4)	0.0167
Anticuerpos Anti-dsDNA, %	60.7	59.2	0.8080
Anticuerpos aPL ¶, %	37.9	39.5	0.7980

<i>HLA-DRB1*08, %</i>	15.4	19.4	0.3829
<i>HLA-DRB1*1503, %</i>	13.8	8.3	0.1966
IBQ ††	18.5 (6.8)	17.7 (5.9)	0.3158
Hospitalizaciones por LES, %	38.1	46.0	0.2301
Visitas a sala de emergencia por LES, %	41.3	46.0	0.4749
Medicación			
Uso de Azatrioprina, %	22.7	18.7	0.4297
Glucocorticoides, dosis *‡‡	7.9 (9.7)	13.1 (19.2)	0.0002
Uso de ciclofosfamida, %	14.8	18.4	0.4163
Muerte durante el estudio, %	10.3	35.5	<0.0001

*Los valores son la media (SD). LUpus in MInorities: NAture vs Nurture; † según guía general del gobierno federal de USA, ajustado por el número de sujetos por vivienda; ‡ SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure-Revised); § SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Índice de Daño; ¶ IgG y/r IgM anticuerpos antifosfolípidos y/o el lupus anticoagulante †† evaluado con el Illness Behavior Questionnaire; ‡‡ como dosis de prednisona (por mg).

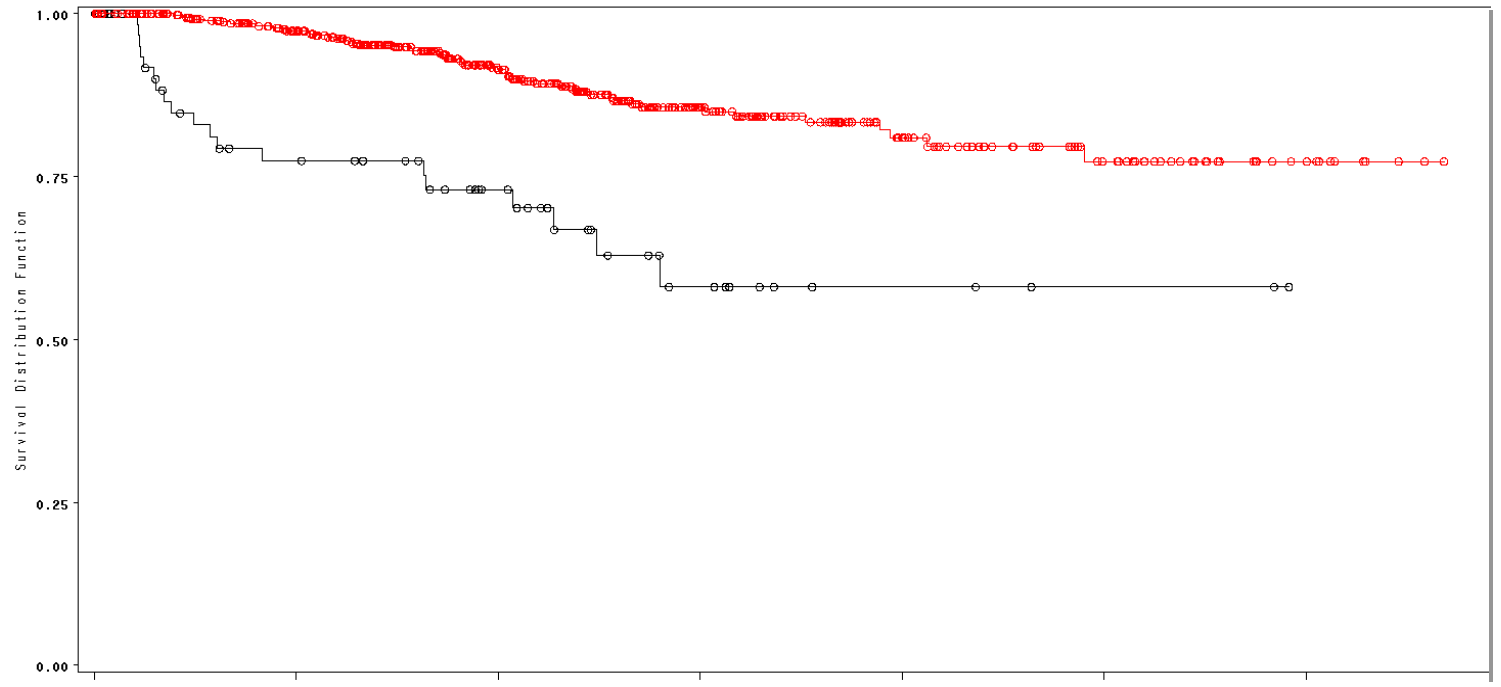
Tabla 2. Efecto protector de la HCQ sobre el daño renal por Modelo de Regresión de Cox.

Modelo	Hazard Ratio	Intervalos de confianza de 95%	Valor <i>p</i>
Pleno	0.382	0.191-0.765	0.0066
Reducido	0.309	0.167-0.572	0.0002

*Ajustado por edad, género, etnia, seguro médico, educación, pobreza, manifestaciones clínicas ACR (artritis, fotosensibilidad, eritema malar, serositis, enfermedad renal y desorden neurológico), SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure-Revised), SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), Índice de Daño (dominio renal excluido), *HLA-DRB1*1503*, y uso glucocorticoides.

Texto de las figuras

Figura 1. Probabilidad acumulativa de aparición de daño renal en pacientes pertenecientes a LUMINA en función del consumo de HCQ a través de un análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. La siguiente tabla muestra el número de pacientes en riesgo en cada marca de tiempo.



Tiempo (años)	0	2.5	5	7.5	10	12.5	15
Consumidores de HCQ	506	415	265	135	66	32	10
No consumidores de HCQ	76	41	27	11	4	2	0

REFERENCIAS

- (1) Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: Role of race and socioeconomic status. *Am J Med.* 1991;91:345-53.
- (2) Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Jr., Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus.* 2002;11:152-60.
- (3) Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine.* 2004;83:1-17.
- (4) Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med.* 1992;152:2082-88.
- (5) Adler M, Chambers S, Edwards C, Neild G, Isenberg D. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1144-47.
- (6) Williams W, Sargeant LA, Smikle M, Smith R, Edwards H, Shah D. The outcome of lupus nephritis in Jamaican patients. *Am J Med Sci.* 2007;334:426-30.
- (7) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine.* 2003;82:299-308.
- (8) Zonana-Nacach A, Yanez P, Jimenez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16:997-1000.
- (9) Clarke AE, Panopalis P, Petri M, Manzi S, Isenberg DA, Gordon C et al. SLE patients with renal damage incur higher health care costs. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:329-33.
- (10) Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Roseman J, Bastian HM, Friedman AW et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1473-80.
- (11) Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxoa A et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:577-83.

- (12) Alarcon GS, McGwin G, Jr., Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alen J, Bastian HM et al. Effect of hydroxychloroquine in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. Data from LUMINA, a multiethnic us cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1168-72.
- (13) The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991;324:150-154.
- (14) Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senecal JL, Cividino A et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus*. 1998;7:80-85.
- (15) Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15:366-70.
- (16) Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, Brito-Zeron P, Soria N, Munoz S et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008;17:281-88.
- (17) Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363-69.
- (18) Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus in Minority populations: NAture vs. Nurture*. *Lupus*. 1999;8:197-209.
- (19) Vila LM, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Friedman AW, Baethge BA, Bastian HM et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:358-63.
- (20) 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*. 1982;25:1271-77.
- (21) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
- (22) Wallace DJ. Antimalarials---the 'real' advance in lupus. *Lupus*. 2001;10:385-87.
- (23) Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*. 1996;1:S16-S22.

- (24) U.S. Department of Commerce, Bureau of the Census. Current population reports, Series P-23, No. 28 and Series P-60, No. 68 and subsequent years. Washington, DC: Housing and Household Economic Statistics Division. 1995.
- (25) Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1107-18.
- (26) Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D et al. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: International validation. *J Rheumatol.* 1994;21:1468-71.
- (27) Aarden LA, De Groot ER, Feltkamp TE. Immunology of DNA. III. *Crithidia luciliae*, a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence technique. *Ann NY Acad Sci.* 1975;254:505-15.
- (28) Harris EN. Special report. The second international anti-cardiolipin standardization workshop/the Kingston anti-phospholipid antibody study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:476-84.
- (29) Pilowsky I. Dimensions of illness behavior as measured by the Illness Behavior Questionnaire: A replication study. *J Psychosom Res.* 1993;37:53-62.
- (30) Bastian HM. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XLII: Factors predictive of new and worsening proteinuria. *Rheumatology.* 2007;683-89.
- (31) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550-2557.
- (32) Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus.* 1997;6:248-53.
- (33) Petri M. Hopkins lupus cohort: 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:199-213.
- (34) Rivest C, Lew RA, Welsing PM, Sangha O, Wright EA, Roberts WN et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:680-684.
- (35) Mok CC, Ho CT, Wong RW, Lau CS. Damage accrual in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1513-19.
- (36) Austin HA, 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney International.* 1994;45:544-50.
- (37) Esdaile JM, Federgreen W, Quintal H, Suissa S, Hayslett JP, Kashgarian M. Predictors of one year outcome in lupus nephritis: The importance of renal biopsy. *Q J Med.* 1991;295:907-18.

- (38) Duran S, McGwin G, Jr., Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Results from LUMINA: a multiethnic US cohort. *Rheumatol.* 2008;In Press.
- (39) Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum.* 2006;54:3068-70.
- (40) Smith KD. Lupus nephritis: toll the trigger! *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3273-75.
- (41) Karres I, Kremer JP, Dietl I, Steckholzer U, Jochum M, Ertel W. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol.* 1998;274:R1058-R1064.
- (42) Baccala R, Hoebe K, Kono DH, Beutler B, Theofilopoulos AN. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med.* 2007;13:543-51.
- (43) Picot S, Peyron F, Vuillez JP, Polack B, Ambroise-Thomas P. Chloroquine inhibits tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro. *J Infect Dis.* 1991;164:830.
- (44) Fox RI, Kang HI. Mechanism of action of antimalarial drugs: Inhibition of antigen processing and presentation. *Lupus.* 1993;2:S9-S12.
- (45) Goldman FD, Gilman AL, Hollenback C, Kato RM, Premack BA, Rawlings DJ. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. *Blood.* 2000;95:3460-3466.
- (46) Segal-Eiras A, Segura GM, Babini JC, Arturi AS, Fraguera JM, Marcos JC. Effect of antimalarial treatment on circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1985;12:87-89.
- (47) Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 1987;30:1435-36.
- (48) Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol.* 1996;25:191-93.
- (49) Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med.* 1990;89:322-26.
- (50) Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: A longitudinal data analysis. *Am J Med.* 1994;96:254-59.
- (51) Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol.* 1999;26:325-30.

- (52) Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonyleureas--a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;55:209-19.
- (53) Bevan AP, Krook A, Tikerpae J, Seabright PJ, Siddle K, Smith GD. Chloroquine extends the lifetime of the activated insulin receptor complex in endosomes. *J Biol Chem.* 1997;272:26833-40.
- (54) Alarcon GS, McGwin G, Jr., Petri M, Ramsey-Goldman R, Fessler BJ, Vila LM et al. Time to renal disease and end-stage renal disease in PROFILE: a multiethnic lupus cohort. *PLoS Med.* 2006;3:e396.