

**TRABAJO FINAL CARRERA DE ESPECIALIZACION EN  
CLINICA MÉDICA**

**INFLUENCIA DE LA ETNIA Y DEL USO DE DROGAS ANTI-  
MALARICAS EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL  
EN PACIENTES LUPICOS.**

**DATOS DE LA COHORTE GLADEL**

**(Grupo Latino Americano De Estudio de Lupus)**

**Autores:** Romina E. Nieto<sup>1</sup>, Guillermo J. Pons-Estel<sup>2</sup>, Leticia Hachuel<sup>3</sup>, Gabriela Boggio<sup>3</sup>, Graciela S. Alarcón<sup>4</sup> y Bernardo A. Pons-Estel<sup>5</sup>.

**Tutor:** Liliana Negro Marquinez<sup>6</sup>.

Alumno Carrera de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario<sup>1</sup>; Departamento de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, España<sup>2</sup>; Department of Medicine, Division of Clinical Immunology and Rheumatology, School of Medicine, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA<sup>4</sup>; Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina<sup>4</sup>; Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Argentina<sup>5</sup>; Docente de la II Cátedra de Clínica Médica, Carrera de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario<sup>6</sup>.

Correspondencia: [rominanieto@argentina.com](mailto:rominanieto@argentina.com)

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La prevalencia e incidencia de Enfermedad Renal (ER) en LES varía alrededor del mundo, con mayor riesgo en algunos grupos étnicos/raciales como Mestizos y Afro-americanos. Los pacientes de estos grupos étnicos presentan una mayor probabilidad incluso, de desarrollar el compromiso renal de manera más precoz y con peor resultado. Los antimalaricos como hidroxiclороquina y cloroquina, tradicionalmente utilizados para tratar las manifestaciones cutáneas, musculo-esqueléticas, serosas y constitucionales, han demostrado poseer un efecto protector sobre el desarrollo de daño renal en pacientes lúpicos.

### **Objetivos**

El objetivo del presente estudio fue analizar si existen diferencias en el tiempo de aparición de enfermedad renal entre distintos grupos étnicos, así como la influencia del tratamiento con antimalaricos sobre esta afección orgánica en la cohorte GLADEL.

### **Métodos**

Se reclutaron pacientes con diagnóstico reciente de LES (<2 años) en 34 centros distribuidos en 9 países de Latino América. Se incluyeron 1437 pacientes, de los cuales, 945 se encontraban libres de Enfermedad Renal al momento del diagnóstico. Enfermedad renal, fue definida según los criterios de ACR (proteinuria persistente superior a 0,5grs por día o superior a 3 + y/o la presencia de cilindros celulares).

### **Resultados**

De los 1437 pacientes reclutados, 265 (18,4%) desarrollaron ER luego de su ingreso en la cohorte. De estos, 88 (33,2%) desarrollaron proteinuria persistente y 44 (16,4%) cilindros celulares; 133 pacientes (50,2%) desarrollaron ambos. Doscientas treinta y tres (89,7%) fueron mujeres; su media (DS±) de edad al diagnóstico fue 28 (11,9) años; 12,8% fueron Afro-americanos, 52,5% Mestizos y 34,7% Caucásicos (p=0,0016). En el modelo final, la etnia Mestizo (HR 1.61, 95% CI 1.19–2.17), hipertensión (HR 3.99, 95% CI 3.02–5.26) y SLEDAI al momento del diagnóstico (HR 1.04, 95% CI 1.01–1.06) estuvo asociada con un menor tiempo hasta el desarrollo de enfermedad renal, mientras que el uso de anti-maláricos (HR 0.57, 95% CI 0.43–0.77), mayor edad al momento del diagnóstico

(HR 0.98, 95% CI 0.97–0.99) y la fotosensibilidad (HR 0.74, 95% CI 0.56–0.98) se asociaron con un mayor tiempo al evento.

### **Conclusiones**

Nuestros datos demuestran que los pacientes mestizos presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal en menor tiempo que otras etnias. Mientras que el uso de antimalaricos parece retrasar su aparición.

## INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida que presenta múltiples manifestaciones clínicas de variable severidad y curso impredecible. Se caracteriza por una desregulación del sistema inmunitario sobre el que actúan factores genéticos, hormonales y ambientales (1) que llevan a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos celulares. Estos autoanticuerpos forman, en el torrente circulatorio, complejos antígenos-anticuerpo que, al depositarse en el riñón, producirán la característica nefropatía lúpica (NL).

La prevalencia e incidencia del LES, así como de la NL varía a nivel mundial, con una mayor incidencia observada en algunos grupos raciales/étnicos incluyendo Mestizos y Afro-americanos (1-2). Los pacientes de estos grupos étnicos presentan una mayor probabilidad incluso, de desarrollar el compromiso renal de manera más precoz (3-4) y con peor resultado (3).

La afección renal continúa representando una de las mayores causas morbilidad y mortalidad en pacientes lúpicos, a pesar de contar en la actualidad con una terapéutica más efectiva (2). La prevalencia del desarrollo de enfermedad renal puede variar entre el 50-70% de los pacientes con LES, dependiendo de la población estudiada (1-5). La NL tiene un amplio espectro de presentación que va desde una forma clínica silente, que según diferentes estudios puede afectar hasta el aproximadamente 95% de los pacientes, hasta el desarrollo de enfermedad renal terminal en el 17-25% de los casos (6-7).

Por otro lado, los antimaláricos como hidroxicloroquina y cloroquina, tradicionalmente utilizados para tratar las manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas, serosas y constitucionales, han demostrado poseer un efecto protector sobre el desarrollo de daño renal en pacientes lúpicos. En estudios previos, se ha relacionado el uso de hidroxicloroquina con una reducción del daño (17), mejoría de la supervivencia (18-19) y reducción de la actividad (20-21). Además, se ha observado una alta probabilidad de remisión en pacientes con nefritis membranosa tratados conjuntamente con micofenolato mofetilo (15) e incluso lentificación de la progresión a insuficiencia renal en pacientes con NL (22).

El objetivo del presente estudio fue analizar si existen diferencias en el tiempo de aparición de enfermedad renal entre distintos grupos étnicos, así como la influencia del tratamiento con antimalaricos sobre esta afección orgánica en la cohorte GLADEL. Se plantea la siguiente hipótesis de trabajo: Los pacientes Mestizos y Afro-Latinoamericanos presentan un desarrollo más temprano de NL en relación con los pacientes caucásicos. Con respecto al tratamiento, la utilización de drogas anti-maláricas en pacientes con LES retrasa la aparición del enfermedad renal.

## **PACIENTES Y METODOS**

GLADEL (Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus); es una cohorte multiétnica, multinacional y multicéntrica de pacientes con LES. Fue establecida en 1997 con el fin de estudiar las características socio-demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes lúpicos de América Latina.

Está constituida por de 34 centros distribuidos en 9 países de Latino América (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, Perú, Venezuela, Guatemala y México). En Argentina participaron 10 centros distribuidos en las ciudades de Buenos Aires, La Plata, Mar del Plata, Córdoba, Granadero Baigorria y Rosario. En nuestra región los centros fueron el Hospital Escuela Eva Perón (HEEP), Hospital Provincial del Centenario y Hospital Provincial. En Rosario se reclutaron 124 pacientes, de los cuales 48 realizaron sus controles en el HEEP. Cada uno de estos centros siguió un protocolo común de recolección de datos (1). Todos los datos fueron ingresados en la base de datos ARTHROS (una base de datos desarrollada por reumatólogos Argentinos utilizando una plataforma de Windows, lenguaje de Visual Basic y Microsoft Access). Los datos fueron enviados vía internet al centro coordinador donde fueron revisados a fin de asegurar su calidad.

### **SELECCIÓN DE PACIENTES:**

Se reclutaron pacientes con diagnóstico reciente de LES (<2 años). El primer paciente ingresó a la cohorte en octubre de 1997. El diagnóstico de LES fue realizado en base a las características clínicas y de laboratorio presentes, y la experiencia del investigador

(reumatólogos o internistas calificados con experiencia en LES). La presencia de cuatro criterios de American Collage of Rheumatology (ACR) 1982 SLE (23-24) al momento del diagnóstico no fue estrictamente necesario, aunque sin embargo más del 90% de la totalidad de la cohorte cumplimentó con al menos 4 criterios de ACR durante el seguimiento.

#### INFORMACION CLINICA:

La recolección de datos se realizó mediante una entrevista y la revisión de la historia clínica fue validada anualmente. Dentro de los datos recolectados se destacan las fechas de comienzo y diagnóstico de la enfermedad, datos socio-demográficos y el cumplimiento de los criterios de ACR. Además, se registraron datos clínicos y de laboratorios para la determinación de la actividad de la enfermedad mediante el uso del Índice de Actividad de la Enfermedad (SLEDAI) (25), en todos los pacientes en el momento de ingreso y cada 6 meses. El Índice de Daño para LES de la American Collage of Rheumatology/Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC/ACR o SDI) (27) se midió anualmente. Se registró la terapéutica instaurada y para este trabajo en particular, la exposición a Anti-maláricos fue definida como el uso o no uso de dichos agentes.

#### DEFINICION DE LAS VARIABLES DEMOGRFICAS:

Grupo Étnico: Esta variable se determinó de acuerdo a la etnia de los padres y los 4 abuelos referida por el paciente, el lugar de nacimiento de los padres, abuelos y del paciente. Estos datos sirvieron para clasificar los siguientes grupos:

*Blancos:* individuos con todos sus ancestros blancos europeos.

*Mestizos:* individuos nacidos en Latino-América que tienen ancestros tanto blancos como amerindios.

*Afro-Latino Americanos:* individuos nacidos en Latino-América con al menos 1 ancestro Africano y otros ancestros blancos o amerindios.

*Amerindios puros:* aquellos individuos que tienen todos sus ancestros autóctonos.

#### Estado socio-económico:

El estado socio-económico se evaluó utilizando el método de Graffar (29), una escala validada previamente en Latino-América. Esta escala está constituida por 5 ítems:

ocupación de los padres, nivel de educación de los padres, principal fuente de ingresos, viviendas y características del vecindario. Cada variable posee 5 categorías. Finalmente el score clasifica a los pacientes en 5 categorías: alto, medio-alto, medio, medio-bajo y bajo.

#### Tipo de cobertura médica:

Fue dividido en 2 categorías:

*Institucional:* pacientes tratados principalmente en instituciones públicas. Con cobertura parcial: pacientes que reciben un limitado aporte para el gasto en el cuidado médico. Cobertura completa: pacientes que tienen todos sus gastos pagos por esta vía. Sin cobertura: pacientes que no poseen soporte económico y deben pagar todos sus gastos para el cuidado médico.

*Privado:* pacientes asistidos en instituciones privadas. Con cobertura: pacientes que poseen prepagas o seguros de salud. Sin cobertura: pacientes que deben pagar por su atención en instituciones privadas.

#### Educación:

Se evaluó en relación a los años de educación formal, categorizada desde 0 (analfabetos) hasta un máximo de 20 años de educación.

### **VARIABLES DE INTERES:**

La variable de interés (dependiente) para este estudio, enfermedad renal, fue definida según los criterios de ACR: proteinuria persistente (superior a 0,5grs por día o superior a 3 +) y/o la presencia de cilindros celulares (granulares, hemáticos, tubulares o mixtos). Las variables independientes consideradas, incluyeron las características socio-demográficas, las manifestaciones clínicas, los criterios de clasificación de ACR, los resultados de laboratorio, el score de actividad y daño y la medicación utilizada (antimalaricos). Estas variables fueron evaluadas antes del diagnóstico, al ingreso a la cohorte y luego, en cada visita programada.

La actividad de la enfermedad fue evaluada mediante el Índice de Actividad de Enfermedad (SLEDAI) (27) al ingreso a la cohorte y cada 6 meses; el Índice de Daño para LES de la American Collage of Rheumatology/Systemic Lupus International

Collaborating Clinics (SLICC/ACR o SDI) (28) se midió al ingreso y anualmente. La exposición a la medicación se distinguió en uso o no uso de los determinados agentes.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

De los 1437 pacientes que componen la cohorte GLADEL, 945 se encontraban libres de enfermedad renal en el momento del diagnóstico y fueron incluidos en el análisis. En una primera evaluación, se examinaron descriptivamente las características de los pacientes y de la enfermedad. Finalmente, aquellas variables significativas con  $P \leq 0.10$  se incluyeron en el análisis de tiempo-al-evento utilizando el modelo multivariado de Cox. Los resultados de dicho modelo se expresan en hazard ratios (HRs), con su correspondiente 95% intervalo de confianza (IC). HRs  $> 1$  indica un menor tiempo al evento (enfermedad renal), mientras que un valor  $< 1$  indica un mayor tiempo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SAS software, versión 9.1.3 (SAS Instituto, Cary, NC).

### **RESULTADOS:**

Del total de pacientes de la cohorte GLADEL (n=1437), doscientos sesenta y cinco pacientes (18.4%) desarrollaron enfermedad renal luego de ingresar a la cohorte. Ochenta y ocho pacientes (33.2%) desarrollaron proteinuria persistente y 44 (16.4%) cilindros celulares; 133 pacientes (50.2%) desarrollaron ambas. Doscientos treinta y tres de los casos (87.9%) eran mujeres; su edad media ( $\pm$  SD) al diagnóstico era 28.0 (11.9) años; con una duración media de la enfermedad [Q3-Q1 rango intercuartilo] al momento del evento fue 21.6 meses [Q3-Q1: 36.7]. Ciento treinta y nueve (52.5%) de los casos eran Mestizos, 92 (34.7%) Caucásicos y 34 (12.8%) eran Afro-Latinoamericanos.

#### **Análisis univariado:**

La tabla 1 muestra los resultados del análisis univariado para el tiempo a la enfermedad renal. Con respecto a las variables socioeconómicas/demográficas, se encontraron



asociadas a un mayor tiempo a la enfermedad renal el sexo femenino, mayor edad al momento del diagnóstico y un mayor nivel de educación, mientras que la pertenencia a la etnia Mestizo y Afro-Latino-americanos, residencia rural y bajo nivel socio-económico se asociaron con un menor tiempo al evento. Dentro de las características clínicas, la presencia de hipertensión arterial se asoció con un menor tiempo hasta el desarrollo de ER, mientras que algunos criterios de ACR como rash discoide, fotosensibilidad y alteraciones inmunológicas y anticuerpos antinucleares, se asociaron con un mayor tiempo al evento. Un alto nivel de actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico medido por SLEDAI se asoció con un menor tiempo hasta el desarrollo de la enfermedad. Para las variables de tratamiento, las drogas anti-hipertensivas y los pulsos de glucocorticoides se encontraron asociados con un menor tiempo; contrariamente, los anti-maláricos, DAINes no selectivos y una baja dosis de glucocorticoides ( $\leq 20$ mg) fueron asociados con un mayor tiempo a la enfermedad renal.

#### **Análisis Multivariado:**

Los resultados del análisis multivariado con su correspondiente HRs y el 95% IC se muestran en la Tabla 2. En el modelo final, la etnia Mestizo (HR 1.61, 95% CI 1.19–2.17), hipertensión (HR 3.99, 95% CI 3.02–5.26) y SLEDAI al momento del diagnóstico (HR 1.04, 95% CI 1.01–1.06) estuvieron asociadas con un menor tiempo hasta el desarrollo de enfermedad renal, mientras que el uso de anti-maláricos (HR 0.57, 95% CI 0.43–0.77), mayor edad al momento del diagnóstico (HR 0.98, 95% CI 0.97–0.99) y la fotosensibilidad (HR 0.74, 95% CI 0.56–0.98) se asociaron con un mayor tiempo al evento.

#### **DISCUSION:**

En el presente estudio se demuestra que los pacientes Mestizos poseen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal en un menor tiempo en comparación con otras etnias, mientras que el uso de Anti-maláricos se asocia de manera independiente con un tiempo más prolongado hasta el comienzo de la enfermedad renal. Estos datos presentan implicancias prácticas en el manejo de pacientes lúpicos en América Latina, ya que el

daño renal es una de las causas de más importantes de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes.

Estudios previos han reportado una mayor frecuencia de NL en pacientes Hispánicos y Afro-americanos comparados con caucásicos (2-10). En estos pacientes se ha observado una mayor actividad de la enfermedad, mayor riesgo de recaída, de insuficiencia renal crónica y de mortalidad temprana (10-11). Además, la etnia puede influir en la respuesta a la terapéutica de la NL (12) que, junto con la pobreza, es un factor crucial en la progresión de la NL al daño renal (11-13).

Como fue descrito previamente en la cohorte multiétnica LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture), la NL ocurre más frecuentemente en Hispánicos y Afro-Americanos (8-9). En dichos grupos étnicos también se ha reportado una peor evolución clínica en comparación con pacientes Caucásicos a pesar de la terapéutica instaurada (5-8). La explicación precisa de esta diferencia permanece poco clara. Se ha evaluado la influencia de factores genéticos (16) así como también la categoría histopatológica, los hallazgos de laboratorio, la presencia concomitante de hipertensión arterial, la falta de respuesta al tratamiento y factores socio-económicos como la pobreza y el tabaquismo (5-11-13). En un reporte posterior de la misma cohorte LUMINA, se observó que los pacientes Hispánicos y Afro-americanos desarrollan enfermedad renal en menor tiempo, comparado con pacientes Blancos (4).

En otra cohorte multiétnica, PROFILE, constituida por 4 centros de EEUU, se evaluaron pacientes blancos, hispanos y afro-americanos. En concordancia con otros estudios, se observó que los pacientes Blancos poseen un mejor estado socio-económico. Además se vio que los pacientes blancos presentaron menor tasa de enfermedad renal, pero mayor riesgo de fotosensibilidad y rash malar. Los hispanos poseen un mayor riesgo de compromiso renal (8) con peor evolución y disminución de función renal.

En un trabajo posterior de esta misma cohorte, PROFILE, se analizó el tiempo hasta la enfermedad renal e Insuficiencia Renal Terminal (30). Se encontró nuevamente que la etnia (afro-americanos e hispanos) ( $p < 0,001$ ), menor edad ( $p < 0,001$ ), el género masculino ( $p < 0,001$ ), la hipertensión arterial ( $p < 0,001$ ) y la mayor cantidad de criterios de ACR ( $p < 0,001$ ), estuvieron asociados con un menor tiempo hasta la ocurrencia del compromiso renal. Estos datos concuerdan con nuestros resultados.

En nuestro estudio se observó además la influencia del nivel socio-económico; donde los pacientes con nivel socio-económico alto y medio-alto mostraron un mayor tiempo hasta el desarrollo de enfermedad renal. Contrariamente la presencia de hipertensión arterial influyó positivamente en el desarrollo más precoz de la enfermedad renal. Estos dos puntos fueron evaluados por Contreras y col, quienes realizaron un análisis retrospectivo a fin de identificar los predictores independientes que influyen en la evolución de los pacientes hispanos y afro-americanos con NL (3). Se evaluaron 93 afro-americanos, 100 hispanos y 20 blancos con una media de edad de 28 años (+/- 13). Se observaron importantes diferencias basales entre los diferentes grupos étnicos. Mayor presión arterial media en pacientes afro-americanos comparado con hispanos y blancos ( $107\pm 19$ ,  $102\pm 15$ ,  $99\pm 13$  mmHg respectivamente,  $p < 0,05$ ), mayor creatinina sérica ( $1.6\pm 1.4$ ,  $1.25\pm 1$ ,  $1.3\pm 1$  mg/dl,  $p < 0.025$ ) y menor ingreso anual ( $30.8\pm 14.9$ ,  $33.1\pm 15.9$ ,  $42.2\pm 29.3$  en \$1000;  $p < 0.05$ ). Una menor prevalencia de Nefritis Lúpica Clase IV se observó en pacientes blancos (30%) comparada con hispanos (57%,  $p = 0.03$ ) y con afro-americanos (51%,  $p = 0.09$ ). El desarrollo de enfermedad renal terminal y eventos renales fue mayor en pacientes afro-americanos e hispanos comparado con pacientes blancos. Estos resultados sugirieron que tanto factores biológicos como socio-económicos influyen en la peor evolución de los pacientes hispanos y afro-americanos, comparados con blancos.

Con respecto al uso de anti-maláricos, estos demostraron un efecto protector de la ocurrencia de enfermedad renal. Además, este efecto parece más evidente entre los pacientes Mestizos y Afro-americanos. Estas drogas tienen propiedades inmunoregulatoras, interfiriendo en la presentación de antígenos, la formación de autoanticuerpos, la producción de factor de necrosis tumoral alfa y reducen la producción de interferon; esta última una de las claves moleculares en la patogénesis del LES (32-33). Además, los antipalúdicos ejercen propiedades anticoagulantes leves, inhibiendo la agregación y adhesión plaquetaria, y reduciendo la viscosidad sanguínea y el tamaño de los trombos (34-35-36). Poseen también efectos favorables sobre las concentraciones de lípidos séricos, evitando la degradación del receptor LDL y de la HMG-CoA reductasa (37-39). Por último, los antipalúdicos poseen efectos hipoglucemiantes (40-41). En resumen, previenen la formación de anticuerpos e inmunocomplejos, disminuyen la inflamación y previenen el daño vascular endotelial, retrasando la aparición del daño renal.

Este posible efecto protector de los anti-maláricos en la enfermedad renal ha sido previamente observado en la literatura. Kasitanon y colaboradores, demostraron en la cohorte Hopkins (16), que los pacientes con nefritis membranosa lúpica tratados con micofenolato mofetilo tuvieron mayor probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad luego de un año de tratamiento que los pacientes con formas mixtas o proliferativas; y además, que los pacientes que fueron tratados con hidroxicloroquina también demostraron una mayor posibilidad de alcanzar la remisión (64%) comparados con los pacientes no tratados (22%)  $p=0,036$ . Por otro lado, Barber y col estudiaron 35 pacientes con compromiso renal y examinaron los factores asociados con una remisión sostenida (31); aquellos pacientes que lograron esta remisión fueron más probablemente los tratados con hidroxicloroquina que aquellos no tratados con esta (93.8% vs 52.6%,  $p=0,01$ ). En términos de Daño Renal, el posible efecto protector de los antimalaricos fue examinado por Sisó y col (23). Estudiaron 206 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Nefritis Lúpica. Se realizó un seguimiento de los mismos entre 1970 a 2006. Cincuenta y seis pacientes (27%) recibieron antimalaricos antes del diagnóstico de NL; en estos pacientes el valor de creatinina sérica se mantuvo dentro de parámetros normales y la evolución a Enfermedad Renal Terminal fue menor comparado con aquellos pacientes que nunca fueron tratados. Nuevamente, este efector protector de los anti-maláricos, en término de daño renal, fue claramente demostrado en pacientes de la cohorte LUMINA, en la cual de un total de 635 pacientes, se incluyeron en el análisis 203 pacientes con Nefritis Lúpica. Entre estos últimos, sesenta y tres (31%) desarrollaron daño renal. El daño renal más frecuente fue la proteinuria. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina (86,9%) tuvieron una enfermedad más leve comparada con los no tratados. Los pacientes no tratados evidenciaron una alta frecuencia de compromiso renal, neurológico y de serosas; una alta actividad de la enfermedad e índices de daño y debieron recibir dosis altas de glucocorticoides. La probabilidad de aparición de daño renal fue más elevada en los pacientes que no fueron tratados con HCQ ( $p<0,0001$ ). Concluyéndose que el uso de hidroxicloroquina fue asociado con un retraso en la presentación del daño renal (32).

Sin embargo, nuestro estudio posee muchas limitaciones. Primero, es un estudio observacional en el cual las drogas anti-maláricas fueron prescriptas según el criterio del médico tratante, y no bajo las normas estrictas de un estudio randomizado y controlado. Segundo, no se pudo incluir información histopatológicas en el estudio, ya que no todos

los pacientes poseían biopsia renal y la inclusión de esta variable hubiera implicado una significativa reducción del tamaño de la muestra. Tercero, no se pudo determinar la dosis exacta y la duración del tratamiento con anti-maláricos que se requiere para lograr el efector protector renal, aunque vale aclarar que la mayoría de los pacientes recibieron entre 200 y 400mg por día y no fue suspendido desde su indicación. Cuarto, debieron excluirse algunos datos clínicos y de laboratorio ya que no fueron uniformemente obtenidos. Quinto, no pudieron incluirse los casos prevalentes de enfermedad renal ya que no podría inferirse la relación entre el comienzo de la enfermedad y los predictores.

En conclusión, en el presente trabajo que analiza una cohorte Latino-Americana de 1437 pacientes lúpicos, se evidencia que los pacientes Mestizos poseen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal en un tiempo menor con respecto a pacientes Caucásicos. Por otro lado, se observó que el uso de anti-maláricos posee un efecto protector, retrasando el desarrollo de la enfermedad renal. Estos datos, evidenciados en estudios previamente publicados, confirman la importancia del uso de anti-maláricos en el manejo de pacientes lúpicos, tanto disminuyendo la morbilidad (compromiso renal) como la mortalidad.

**Tabla 1.** Variable socioeconómicas-demográficas, clínicas, serológicas y de tratamiento asociadas con el tiempo hasta el desarrollo de enfermedad renal\*. Análisis univariado.

<i>Características</i>	<i>Tiempo hasta la enfermedad renal</i>		
	<i>Hazard ratio</i>	<i>IC</i>	<i>valor P</i>
Genero, Femenino	0.64	0.44-0.93	0.0181
Edad al comienzo de la enfermedad	0.99	0.97-0.99	0.0053
Edad al diagnóstico	0.98	0.97-0.99	0.0016
Grupo Étnico,			
Blancos		Grupo de referencia	
Mestizo	1.80	1.39-2.35	<0.0001
Afro-Latino American	1.66	1.12-2.46	0.0121
Estado socioeconómico,			
Alto/medio-alto			
Medio	1.50	0.90-2.50	0.1170
Bajo/medio-bajo	2.11	1.31-3.38	0.0020
Años de Educación,			
Más de 12		Grupo de referencia	
8-12	1.15	0.84-1.57	0.7984
0-7	1.37	0.98-1.91	0.0651
Cobertura Médica,			
Sin cobertura			
Cobertura parcial	0.99	0.70-1.41	0.9757
Cobertura completa	1.28	0.86-1.91	0.2273
Diabetes,	1.41	0.53-3.79	0.4930
Hipertensión,	3.78	2.97-4.81	<0.0001
Criterios de ACR,			
Rash malar	0.87	0.68-1.11	0.2551
Rash Discoide	0.47	0.29-0.78	0.0037

Fotosensibilidad	0.65	0.51-0.82	0.0004
Ulceras Orales	1.07	0.83-1.38	0.6100
Artritis	1.16	0.86-1.56	0.3409
Serositis	1.25	0.92-1.71	0.1526
Alteración Neurológica	0.77	0.46-1.30	0.3228
Alteración Hematológica	0.95	0.74-1.20	0.6551
Alteración Inmunológica	1.51	1.02-2.24	0.0398
Anticuerpos antinucleares	0.47	0.24-0.92	0.0275
SLEDAI al diagnóstico	1.05	1.02-1.07	<0.0001
Medicación,			
Antihipertensivos	1.86	1.06-3.24	0.0295
DAINEs	0.66	0.49-0.89	0.0064
Antimalaricos †	0.56	0.43-0.72	<0.0001
Azatioprina	0.55	0.25-1.24	0.1496
Pulsos de Glucocorticoides	1.65	1.02-2.66	0.0415
Glucocorticoides orales ‡			
Bajo ( $\leq 20$ mg)	0.61	0.44-0.85	0.0011
Medio ( $>20 - <60$ mg)	0.90	0.65-1.23	0.4911
Alto ( $\geq 60$ mg)	0.84	0.59-1.20	0.3410
Ciclofosfamida	1.39	0.57-3.36	0.4667
*La enfermedad renal fue determinada por los criterios de ACR (proteinuria persistente y/o cilindros celulares). † Agente antimalaricos (cloroquina y/o hidroxiclороquina); ‡ dosis de esteroides. HR = hazard ratio; 95% CI = 95% intervalo de confianza.			

**Tabla 2:** Modelo multivariado de riesgos proporcionales (COX) para el tiempo hasta la Enfermedad Renal\*

<i>Variable</i>	<i>Modelo Completo</i>			<i>Modelo reducido</i>		
	<i>HR</i>	<i>IC</i>	<i>valor p</i>	<i>HR</i>	<i>IC</i>	<i>valor p</i>
Genero, % Femenino	0.81	0.53-1.24	0.3383			
Edad al comienzo de enfermedad	0.98	0.97-0.99	0.0012	0.98	0.97-0.99	0.0003
Grupo Étnico, %						
Blanco	Grupo de referencia					
Mestizo	1.54	1.13-2.12	0.0068	1.61	1.19-2.17	0.0019
Afro-Latino Americano	1.43	0.91-2.24	0.1203	1.35	0.88-2.07	0.1749
Estado Socioeconómico, %						
Alto/medio-alto	Grupo de referencia					
Medio	1.70	0.93-3.10	0.0822			
Bajo/medio-bajo	1.71	0.92-3.15	0.0880			
Educación, años, %						
Más de 12	Grupo de referencia					
8-12	0.96	0.64-1.42	0.8247			
0-7	0.93	0.60-1.46	0.7621			
Hipertensión	3.98	2.97-5.32	<0.0001	3.99	3.02-5.26	<0.0001
Rash Discoide	0.59	0.35-1.01	0.0554			
Fotosensibilidad	0.76	0.57-1.01	0.0558	0.74	0.56-0.98	0.0349
SLEDAI al diagnóstico	1.04	1.01-1.06	0.0022	1.04	1.01-1.06	0.0010
DAINEs	0.83	0.59-1.16	0.2744			
Antimalaricos	0.66	0.47-0.91	0.0114	0.57	0.43-0.77	0.0002
Pulsos de Glucocorticoides	1.01	0.56-1.84	0.9650			
Glucocorticoides orales						
No	Grupo de referencia					
Bajo ( $\leq 20$ mg)	0.75	0.50-1.13	0.1718			
Medio ( $>20$ – $<60$ mg)	0.83	0.57-1.21	0.3309			
Alto ( $\geq 60$ mg)	0.70	0.45-1.08	0.1054			
Ver tabla 1 para definiciones adicionales.						



## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1- Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A, Abadi I, Careiro F, Alvarellos A, Alarcon-Segovia D. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, 2004; 83:1-17.
- 2- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XII. Risk Factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002; 11:152-160.
- 3- Contreras G, Lenz O, Pardi V, Borja E, Cely C, Iqbal K, Nahar N, et al. Outcomes in african americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney International*, 2006; 69:1846-1851.
- 4- Burgos PI, McGwin G, Jr., Pons-Estel GJ, Reveille JD, Alarcon GS, Vila LM. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul 13.
- 5- 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.
- 6- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10- years period: European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*. 2003; 82:299-308.
- 7- 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.
- 8- Alarcon GS, McGwin G, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus*. 2002; 11:95-101.
- 9- 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 characteristic early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus in Minority populations: Nature vs. Nurture*. *Lupus*. 1999; 8:197-209.
- 10- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002; 112:726-9.

- 11- Goulet JR, MacKenzie T, Levinton C, et al. The longterm prognosis of lupus nephritis: the impact of disease activity. *J Rheumtol* 1993; 20: 59-65.
- 12- Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: The Alms study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 128-40.
- 13- Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Oct; 18(10):2039-2046.
- 14- Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus*, 2005; 14:39-44.
- 15- Burgos PI, McGwin G, Jr., Pons-Estel GJ, Reveille JD, Alarcon GS, Vila LM. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul 13.
- 16- 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.
- 17- Alarcon GS, Bastian HM, Beasley TM, Roseman JM, Tan FK, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic cohort (LUMINA) XXXII: [corrected] contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus.* 2006; 15(1):26-31.
- 18- 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.
- 19- 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.
- 20- 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.
- 21- 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.

- 22- 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.
- 23- 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.
- 24- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep; 40(9):1725.
- 25- 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 Nov; 25(11):1271-1277.
- 26- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun; 35(6):630-640.
- 27- Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992; 19:1551-1558.
- 28- 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 Mar; 39(3):363-369.
- 29- Grafar M. Une methode de classification sociale d'echatillons de population. *Currier VI*. 1956: 445-459.
- 30- 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(10):e396.
- 31- Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(2):94-101.
- 32- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):830-9.
- 33- Jang CH, Choi JH, Byun MS, Jue DM. Chloroquine inhibits production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):703-10.

- 34- Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, McCauliffe DP, Sysa-Jedrzejowska A. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2006;15(5):268-75.
- 35- Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*. 1996;1:S16-S22.
- 36- Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 1987;30:1435-36.
- 37- Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol*. 1996;25:191-93.
- 38- 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.
- 39- 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.
- 40- 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.
- 41- Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;55:209-19.
- 42- 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.

