

Eventos asociados a recaídas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en un centro de referencia de la ciudad de Medellín, Colombia

Yeison Santamaría-Alza¹, Luis A González-Naranjo¹, Joaquín Rodelo², Gloria Vásquez¹

1. Sección de reumatología, Universidad de Antioquia
2. Sección de nefrología, Universidad de Antioquia

Resumen

Introducción: El LES se caracteriza por periodos de actividad, remisión y recaídas. Herramientas para su diferenciación son una constante necesidad. La hipocomplementemia o elevaciones de anti DNA se ha utilizado previamente.

Objetivo: identificar las variables asociadas a recaídas en pacientes con lupus eritematoso sistémico y la creación de una herramienta clínica que permita predecir las recaídas

Métodos: Estudio tipo cohorte retrospectiva, que incluyó pacientes con diagnóstico de LES y que tuvieran al menos dos ingresos hospitalarios. El desenlace medido en la segunda visita fue tener una recaída. En la visita basal se determinaron variables independientes. Se realizó análisis descriptivo, de comparación bivariado y multivariado. Se creó un modelo de predicción, el cual se evaluó llevando a la generación de un índice clínico.

Resultados: Se incluyeron en total de 327 ingresos hospitalarios, de los cuales el 92,35% fueron en mujeres con una mediana de edad de 26 años. Hubo recaídas en el 61,26% de los pacientes. Los sistemas que con mayor frecuencia presentaron recaídas fueron el inmunológico, renal y hematológico. Se encontró asociación entre recaída y niveles de ácido fólico, hipocomplementemia C3, suspensión del tratamiento, antecedente de recaídas, delta de SLEDAI 2 K mayor o igual a 1 punto, uso de más de 3 medicamentos inmunosupresores y artralgia inflamatoria como manifestación clínica. Con dichas variables se creó el índice clínico, el cual mostró una adecuada evaluación. Se determinó como punto de corte 4 puntos, donde se encontró una sensibilidad de 83,5%, una especificidad de 72,5% y un área bajo la curva ROC de 0,886.

Conclusión: Las recaídas en la población estudiada tuvieron una alta frecuencia. Se creó una herramienta válida internamente y fácil de medir, que puede usarse en la práctica clínica para predecir recaída. La suplementación con ácido fólico podría ser una estrategia útil para prevención de recaídas.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico; brote de los síntomas; nefritis lúpica; complemento C3; ácido fólico.

Abstract

Introduction: SLE is characterized by periods of activity, remission, and flares. Tools for their differentiation are a constant necessity. Hypocomplementemia or elevations of anti-DNA has been used previously.

Objective: To identify the variables associated with flares in patients with systemic lupus erythematosus and the creation of a clinical tool that allows predicting flares

Methods: Retrospective cohort-type study, of patients with SLE and who had at least two hospital admissions. The outcome was to have a flare and was measured on the second visit. Independent variables were determined at the baseline visit. Descriptive, bivariate, and multivariate comparison analysis were performed. The prediction model was created, and its evaluation was carried out, then a clinical index was created.

Results: A total of 327 hospital admissions were included, 92.35% were female and, the median age was 26 years. There were flares in 61.26% of the patients. The systems that most frequently presented flares were immune, renal, and hematological. An association was found between flares and folic acid levels, C3 hypocomplementemia, discontinuation of treatment, history of flares, SLEDAI 2K-delta greater than or equal to 1 point, use of more than 3 immunosuppressive drugs, and arthralgia as a baseline clinical manifestation. With these variables, the clinical index was generated, which showed an adequate evaluation. Four points were determined as a cut-off point. A sensitivity of 83.5%, a specificity of 72.5%, and an area under the ROC curve of 0.886 were found.

Conclusion: Flares in the studied population had a high frequency. An internally valid and easy to measure tool was created that can be used in clinical practice. Supplementation with folic acid could be a useful strategy for flares prevention.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Symptom flare up; Lupus nephritis; Complement C3, Folic acid.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune multisistémica, en la que se producen autoanticuerpos que generan daño en diferentes órganos, disminuyendo la calidad y expectativa de vida¹. Esta enfermedad preferentemente afecta a mujeres en edad reproductiva, con una relación de 9 mujeres por cada hombre afectado².

El curso de la enfermedad está caracterizado por periodos de remisión y recaídas, siendo estas últimas los periodos en los que se genera más daño orgánico³. En estudios previos se ha determinado que hasta el 40,8% de los pacientes con LES tienen alguna recaída durante el curso de la enfermedad⁴, siendo las recaídas renales, mucocutáneas, hematológicas y musculoesqueléticas las más frecuentes⁵. La incidencia de recaídas varía según la población evaluada, pero se estima que se encuentra entre 0,24 y 1,8 recaídas persona/año⁶.

La definición de recaída en pacientes con LES no ha sido fácil de obtener, esto debido a la heterogeneidad de la enfermedad. En el 2011 hubo un consenso de expertos para definir este evento, llegando a la conclusión de que “una recaída es una medida de incremento en la actividad de la enfermedad en uno o más órganos con signos, síntomas o mediciones de laboratorio con hallazgos nuevos o agravados. Estos deben ser clínicamente significativos y usualmente deben conducir a que al menos se considere el cambio o incremento en la terapia”⁷.

En Europa, el costo anual per cápita de la atención médica de un paciente con lupus se encuentra alrededor de 5037 dólares^{8,9}, mientras que en Estados Unidos es de 6269

dólares¹⁰ y en China de 5103 dólares¹¹. De este total de dinero requerido para el tratamiento anual de los pacientes, más de la mitad corresponde a atenciones hospitalarias (recaídas), siendo de importancia el aumento en el costo en pacientes no adherentes al tratamiento¹¹. Cada recaída aumenta el costo anual de atención en 1200 dólares⁹. En Latinoamérica no se cuenta con estadísticas al respecto.

Además del costo generado por las recaídas, es más preocupante que los pacientes que las presentan aumentan el daño orgánico acumulado, el cual es irreversible generando una carga de comorbilidad importante que empeora la calidad de vida de los pacientes^{12,13}, y además aumenta la probabilidad de tener una muerte temprana a causa de la recaída¹⁴. También se ha reconocido que durante los episodios de recaídas, los pacientes tienen elevación del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, lo que genera un estado aterogénico, que a largo plazo podría llevar a la ocurrencia de eventos cardiovasculares, los cuales son una causa importante de mortalidad en pacientes con LES¹⁵.

Se han tratado de identificar variables que hagan predicción de las recaídas, encontrando que la hipocomplementemia C3 o C4, elevación de títulos de anti-DNA de doble cadena, índice VSG/PCR mayor a 15, índice neutrófilo/linfocito, hemoglobina, recuento de plaquetas, puntaje de la escala SLICC Damage Index, y el bajo grado educativo de los pacientes aumenta el riesgo de presentar recaídas^{5,16-21}. Por su parte, el uso de antimaláricos se ha reconocido ampliamente como un factor protector para recaídas²⁰.

También se han realizado exploraciones de recaídas órgano específicas. En el caso de las recaídas renales se encontró una prevalencia del 39,8% y se reconocen como factores de

riesgo para recaídas el tratamiento de mantenimiento con azatioprina, altos valores de creatinina al inicio, tener una nefritis lúpica clase IV + V y elevados valores del índice histológico de cronicidad²². En relación con las recaídas neuropsiquiátricas, éstas se encontraron en un 15,2% y los factores de riesgo para su aparición fueron hipocomplementemia C4 y haber tenido una manifestación neuropsiquiátrica previa¹⁸.

En Latinoamérica, en un estudio de casos y controles de datos tomados de la cohorte GLADEL (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus), Ugarte Gil y cols. reportaron que una mayor edad al diagnóstico y el uso de antimaláricos fueron protectores contra la aparición de recaídas mientras que el uso de azatioprina y una alta actividad fueron predictores de recaídas²³.

Aunque en población latinoamericana se disponen de los datos previamente mencionados, el propósito del presente estudio fue determinar las variables que se encuentran asociadas con la presencia de recaídas en pacientes con LES y como valor agregado se generó una herramienta clínica con estas variables que permitió predecir las recaídas lúpicas globales en estos pacientes.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva que incluyó pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico que consultaron al Hospital San Vicente Fundación en al menos dos ocasiones en el periodo comprendido entre 2012 y 2019. Se realizó cálculo de tamaño de muestra usando el software open Epi, teniendo como supuestos un OR de 4,08 de riesgo de recaídas en pacientes con reducción del complemento C3 por debajo del 10% del valor basal, un nivel de significancia del 95%, una potencia estadística de 80% y una relación expuesto: no expuesto de 1. El número calculado de visitas fue de 234 visitas, pero en total se incluyeron 327 visitas.

Pacientes

Se incluyeron pacientes que cumplieran criterios clasificatorios de LES (cualquiera de los siguientes criterios: ACR 1997, SLICC 2012 o ACR/EULAR 2019). Debido a la naturaleza del estudio (cohorte retrospectiva), solo se incluyeron pacientes que tuvieran al menos dos ingresos hospitalarios. De la primera visita se tomaron las variables independientes que incluían datos generales, comorbilidades asociadas, manifestaciones en la presentación inicial, laboratorios basales, actividad y daño acumulado basal, tratamiento usado previamente y antecedente de recaídas. Además, se calcularon índices, porcentajes de

cambio y deltas de algunas variables cuantitativas, y en la siguiente visita se determinó la presencia o ausencia del desenlace. En caso de que el paciente tenga más de dos ingresos, cada uno, a partir del tercer ingreso, se contará como un evento diferente y sus datos basales serán los correspondientes a la hospitalización inmediatamente anterior, por lo que un mismo paciente podrá aportar información en más de una ocasión. Se excluyeron pacientes menores de 16 años, mujeres embarazadas y pacientes con pérdida de más del 20% de las variables.

Desenlace

El desenlace primario fue la presencia de recaída, lo cual fue definido según el consenso de recaídas en LES del año 2011: incremento en la actividad de la enfermedad en uno o más órganos con signos, síntomas o mediciones de laboratorio nuevos o agravados. Estos deben ser clínicamente significativas y usualmente deben al menos considerar el cambio o incremento en la terapia. Se determinaron 11 posibles categorías de recaída: renal, neurológica, vascular, hematológica, mucocutánea, en serosas, musculoesquelética, inmunológica, pulmonar, cardíaca y gastrointestinal.

Análisis estadístico

- Estadística descriptiva: las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas, primero se realizó imputación de datos por método de KNN (K-Nearest-Neighbor), teniendo en cuenta que ninguna de las variables tuvo más del 20% de pérdidas en la información, luego fueron evaluadas con el test de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de las

mismas, luego, según la distribución se expresaron en medidas de tendencia central (medias o medianas) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), según corresponda a cada variable

- Comparación: se realizó comparación de aquellos pacientes con y sin recaída. Las variables cuantitativas se compararon con las pruebas de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher según la cantidad de observaciones en cada categoría. Las variables cuantitativas se compararon con T-test o prueba U de Mann-Whitney según la distribución de cada variable.
- Análisis de asociación: se realizó análisis de regresión logística entre el desenlace primario y cada una de las variables independientes. Se calculó el odds ratio, valor de p e intervalo de confianza del 95%
- Creación del modelo: se extrajeron aquellas variables que en el análisis de asociación tuvieron un valor de p menor a 0,2. Luego se realizó una correlación por método Spearman, en la cual se determinó cuales variables iban a entrar al modelo final; se toleró una correlación por debajo de 0,4. La eliminación de las variables también tuvo como criterio la plausibilidad biológica. Luego por método backward se fueron eliminando una a una las variables hasta obtener un modelo en el que todas sus variables cumplieran la significancia estadística. En este punto se calcularon los coeficientes beta, valor de p e intervalo de confianza del 95%.
- Evaluación del modelo: se realizó evaluación de bondad de ajuste por prueba de Pearson y de Hosmer-Lemeshow. Se evaluó la capacidad discriminatoria del modelo con curva ROC y las estadísticas clasificatorias (sensibilidad, especificidad, valor

predictivo positivo y valor predictivo negativo). Luego se realizó análisis de residuales para definir si había valores extremos que interfirieran con el desempeño del modelo

- Creación de índice clínico: una vez se determinó que el modelo cumpliera con los requisitos de validez, se pasó a la creación de un índice clínico que fuera más fácil de aplicar en la práctica diaria. Se dividió cada coeficiente beta por el coeficiente beta más bajo de las variables del modelo, tal como se realizó en el trabajo de Adamichou y colaboradores²⁴. De esta manera cada variable se le asignó un puntaje específico, según su peso en la predicción del desenlace. Luego se le calculó el puntaje total del índice a cada paciente y se determinó el punto de corte con mejor desempeño diagnóstico.

Consideraciones éticas

El proyecto de investigación se realizó siguiendo los lineamientos bioéticos nacionales e internacionales (principios de bioética, declaración de Helsinki, reporte de Belmont, pautas éticas internacionales para la investigación en seres humanos, resolución 8430 de 1993 de MinSalud de Colombia y lineamientos de buenas prácticas ambientales) y cuenta con aprobación del comité de ética médica del Hospital San Vicente Fundación

Resultados

Análisis descriptivo

Se incluyeron en total 327 ingresos hospitalarios. Del total de ingresos, el 92,35% de los pacientes corresponden al sexo femenino y la mediana de la edad fue de 26 años (RIQ: 19 – 34). La mediana de la duración de la enfermedad fue de 48 meses (RIQ: 24 – 84). El 73,4% de los pacientes tenía antecedente de recaídas del LES, con una mediana de 3 recaídas por paciente (RIQ: 2 -5). En la tabla 1 se muestran las características basales de la población

Las manifestaciones del LES más frecuentemente encontradas en la visita basal fueron inmunológicas (91,44%), mucocutáneas (83,18%), renales (81,96%) y hematológicas (81,35%). En la gráfica 1 se muestran las prevalencias de las manifestaciones clínicas basales del LES en los pacientes estudiados.

En relación con los laboratorios de la visita basal, se encontró una mediana de C3 de 80 mg/dL (RIQ: 51 – 97) y una mediana de C4 de 14 mg/dL (RIQ: 7,8 -22). El 50,2% de los pacientes tuvieron positividad para los anticuerpos anti-DNA de doble cadena. Los anticuerpos anti-RNP fueron positivos en el 52,23%, los anti-Sm en el 52,42%, los anti-Ro en el 39,92% y los anti-La en el 10,66%.

Se realizó medición de la actividad usando tres escalas: SLEDAI-2K, ECLAM y MEX-SLEDAI; las medianas de los puntajes fueron 6 (RIQ: 1-13), 2 (RIQ: 1-4) y 4 (RIQ: 0 -8) respectivamente. Así mismo, el daño acumulado se calculó usando el SLICC Damage Index (SDI), encontrando un valor mediano de 1 (RIQ: 0 -2).

Los medicamentos más frecuentemente usados para el tratamiento del LES son los glucocorticoides, con una mediana de la dosis de 10 mg de prednisolona, o equivalentes, al día (RIQ: 5 – 20). Otros tratamientos usados frecuentemente fueron los antimaláricos (70,34%) y micofenolato mofetil (42,2%). Para el tratamiento de recaídas previas o el debut de la enfermedad el 71,87% había recibido pulsos de metilprednisolona y la mediana de la dosis acumulada era de 1500 mg (RIQ: 1500 – 2500). Así mismo el 62,39% había recibido ciclofosfamida, con una mediana de la dosis acumulada de 3950 mg (RIQ: 2000 – 6550).

El 61,16% de los ingresos hospitalarios fueron debidos a recaída. Las recaídas órgano-específicas más comunes fueron: inmunológicas (32,72%), renales (29,97%) y hematológicas (27,52%). En la gráfica 2 se muestran las recaídas presentadas en el estudio y en la tabla 3 se muestran las recaídas específicas de cada sistema comprometido. El porcentaje de la mediana de cambio de los niveles séricos de C3 fue del 6,18% (RIQ: -7,5 – 41), y de C4 del 8,26% (RIQ: -19,01 – 78). El delta del SLEDAI 2K fue de 0 puntos (RIQ: -2 – 5).

Como una posible causa de recaída se encontró suspensión del tratamiento en el 23,85%, falta de adherencia al tratamiento en el 18,65%, y problemas administrativos para

administración de medicamentos en el 20,18%. EL desenlace de muerte se encontró en el 5,81% de los eventos y la mediana de la estancia hospitalaria fue de 7 días (RIQ: 1 – 15).

El desenlace primario se presentó en el 61,16% de los casos. Las recaídas más frecuentemente encontradas fueron las inmunológicas (32,72%), seguida de recaídas renales (29,97%) y hematológicas (27,52%). En la gráfica 2 se muestra la frecuencia de las recaídas, y en la tabla 2 se mencionan las recaídas específicas en cada sistema.

En la segunda evaluación, se tomaron los mismos laboratorios que se obtuvieron en la visita basal; con esto se pudo calcular los porcentajes de cambio de cada laboratorio y los deltas en las escalas de actividad y daño acumulado. En la tabla 3 se muestran estos hallazgos.

Del total de ingresos, 19 terminaron en mortalidad. La principal causa de mortalidad fue la infección, la cual correspondió al 57,89% de las muertes, seguido por recaídas (26,3%), la concomitancia de recaídas e infección (10,5%) y otras causas (5,26%).

Comparación de grupos

Al separar los pacientes entre los que tenían y no tenían recaídas, se encontraron 127 sin recaída y 200 con recaídas. Cuando se realizó la comparación se encontró que los pacientes con recaídas tenían mayor prevalencia con diferencia estadísticamente significativa de antecedente de recaídas, uso de glucocorticoides, exposición a pulsos de esteroides y suspensión de tratamiento; así mismo, los títulos de anti-dcDNA, los valores de los índices VSG/C3, ferritina/C4, neutrófilo/C3, neutrófilo/C4, plaqueta/C3, plaqueta/C3, puntaje de índices de actividad de enfermedad (SLEDAI 2K, ECLAM, MEX-SLEDAI) y número de

medicamentos inmunosupresores fueron más altos en estos pacientes con diferencia estadísticamente significativa.

Por otra parte, los valores basales de complemento C3, complemento C4, ácido fólico, vitamina B12, C3/VSG, C3/PCR y C4/PCR fueron significativamente más bajos en los pacientes con recaídas.

Cuando se compararon los valores de las variables de porcentajes de cambio de los paracrínicos y escalas de actividad se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable porcentaje de cambio de plaquetas, las cuales aumentaron en el grupo de pacientes sin recaída y disminuyeron en los pacientes con recaída. También hubo diferencia en las variables de delta de actividad de la enfermedad (SLEDAI 2K, ECLAM y MEX-SLEDAI), ya que los pacientes con recaídas tuvieron deltas positivos más altos. De la misma forma, los pacientes con recaídas tuvieron un delta positivo más alto en la variable delta SDI, comparado con los que no tuvieron recaída. En las tablas 1 y 3 se muestran los resultados del análisis comparativo

Análisis de asociación

Se realizó análisis de regresión logística y se encontró aumento del riesgo de recaídas con las variables ácido fólico menor a 7,5 ng/mL, número de inmunosupresores usados, antecedente de recaídas, manifestación artralgia inflamatoria o inmunológica, elevación de Anti-dcDNA, hipocomplementemia C3 o C4, antecedente de pulsos de glucocorticoides, delta de SLEDAI 2K, delta ECLAM, delta MEX-SLEDAI, índiceC3/VSG, neutrófilo/C3, neutrófilo/C4, plaqueta/C3, plaqueta/C4 y suspensión del tratamiento.

En contraste, hubo disminución del riesgo en los pacientes con mayores valores del índice C3/VSG. En la tabla 4 se muestran las variables que muestran asociación con recaídas en pacientes con LES.

Creación del modelo

Todas las variables que en el análisis bivariado mostraron un valor de p menor a 0,2 ingresaron al análisis de correlación, donde aquellas con un valor de r mayor a 0,4 fueron eliminadas. También se tuvo en cuenta criterios de plausibilidad biológica.

Las variables que entraron al análisis para la creación del modelo fueron: C3/VSG, PCR/C3, ferritina/C3, neutrófilo/C4, neutrófilo/linfocito, plaqueta/C3, delta SLEDAI 2K mayor a 1 punto, suspensión del tratamiento, C3 basal menor 85 mg/dL, antecedente de recaídas, manifestación hematuria, artralgia inflamatoria, eritema malar, alopecia, Anti dc-DNA positivo basal, neumonitis lúpica, más de 3 medicamentos inmunosupresores usados y ácido fólico menor a 7,5 ng/mL.

Luego aplicando el método backward se creó un modelo de predicción de recaídas globales que incluyó 7 variables: delta de SLEDAI 2K mayor a 1 punto, suspensión de tratamiento, complemento C3 basal menor a 85 mg/dL, antecedente de recaídas, artralgia inflamatoria, más de 3 medicamentos inmunosupresores usados y ácido fólico menor a 7,5 mg/dL. En la gráfica 3 se muestra la matriz de correlación de las variables finalmente incluidas en el modelo. En la tabla 5 se muestran las características del modelo predictivo creado.

Evaluación del modelo

Lo primero que se evaluó fue la bondad de ajuste. Esta medición se realizó con las pruebas de Pearson y de Hosmer-Lemeshow. Ambas pruebas arrojaron un valor de p mayor a 0,05, lo que indica que no hay diferencia entre los valores predichos y los valores obtenidos en el modelo, indicando que hay buena bondad de ajuste del modelo.

Luego se evaluó la capacidad discriminatoria del modelo. Se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,8736, sensibilidad de 86,5, especificidad de 68,5, valor predictivo positivo de 81,22% y valor predictivo negativo de 75,32. En la gráfica 4 se muestra la curva ROC del modelo, y en la gráfica 5 se graficó la sensibilidad y la especificidad del modelo.

Posteriormente se evaluó el error de especificación con la prueba link. Se obtuvo un valor de p de 0,733, con lo que se concluye que el modelo no tiene error de especificación. Finalmente se calcularon los residuales estandarizados de Pearson, donde no se encontraron valores atípicos que puedan influir en el desempeño del modelo.

Creación del índice clínico

Finalmente, para darle aplicabilidad al modelo predictivo, luego de que se demostrara su validez interna, se creó un índice clínico a partir del modelo inicial. Se ponderó cada una de las variables dividiendo cada coeficiente beta de la regresión logística, por el coeficiente más bajo de las variables incluidas en el modelo (antecedente de recaídas).

Luego teniendo el puntaje ponderado para cada variable, se le realizó el cálculo del índice a cada paciente y se realizó el análisis predictivo para encontrar el mejor punto de corte que permita discriminar los pacientes que desarrollarán recaídas en el futuro, de los que no

las desarrollarán. El índice clínico tiene un área bajo la curva ROC de 0,866 y se encontró que el mejor punto de corte para el índice es 3,8, donde se tiene una sensibilidad del 83,5% y una especificidad de 72,5%. Teniendo en cuenta que en el índice solo se pueden obtener valores múltiplos de 0,5, se tomará como punto de corte para la práctica clínica de 4,0 puntos. En la gráfica 6 se muestra la curva ROC del índice clínico y en la tabla número 6 se muestra el índice clínico, con su respectivo puntaje.

Discusión

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, en la que pueden verse afectados cualquier órgano o sistema. El curso de la enfermedad está dado por periodos de inactividad y periodos de recaídas. En Latinoamérica se realizó un estudio por Ugarte-Gil y colaboradores, donde se encontró que, a menor edad al diagnóstico, la actividad posterior a la visita basal (SLEDAI 2K), el compromiso renal, neurológico, digestivo, hematológico, uso de algún inmunosupresor y uso de azatioprina se asociaron con aumento del riesgo de recaída, mientras que el uso de antimalárico disminuyó dicha posibilidad²³. En Colombia no se cuenta con estudios que hayan evaluado este desenlace. En el presente trabajo se muestran resultados respecto a este tema.

El primer punto para destacar es que la prevalencia de recaídas en pacientes con lupus eritematoso sistémico en nuestra cohorte fue del 61.2%. Esto es importante debido a que más de la mitad de los ingresos de los pacientes con LES fue debido a recaída. Además, es un valor muy superior a lo presentado en series anteriores, como por ejemplo la de Mayawaki y colaboradores, en donde la prevalencia de recaídas fue del 40,8%⁴. Igualmente, en la cohorte GLADEL el 45.5% de los pacientes con al menos dos valoraciones de la actividad (SLEDAI) tuvieron una recaída²³. Esto pudiera tener varias explicaciones; la primera es que se trata de un grupo poblacional diferente y que en general el LES en población no caucásica es más grave y pudiera tener mayor prevalencia de recaídas. La segunda probable explicación es que, al tratarse de un centro de referencia, pudiese existir un sesgo de selección, ya que los pacientes atendidos en este centro suelen tener enfermedades con compromiso más grave de órganos y de difícil tratamiento. Y la tercera

posible explicación es que se identificaron recaídas de baja gravedad (como por ejemplo linfopenia, artralgia inflamatoria, eritema malar, entre otras), eventos que en otras series pudieron no haberse tenido en cuenta, lo que aumenta necesariamente la prevalencia del desenlace.

Hasta el momento en la literatura se dispone de datos sobre recaídas globales o de manifestaciones órgano-específicas, pero hay muy pocos trabajos sobre recaídas órgano-específicas, y esto es uno de los aportes más importantes del trabajo. En cuanto a la distribución de las recaídas, la recaída inmunológica fue la más frecuente (32,7%). En la mayoría de los casos la recaída inmunológica estaba acompañando recaída en otro sistema. La siguiente recaída en frecuencia fue la renal (30%), lo cual es compatible teniendo en cuenta que es uno de los sistemas con mayor frecuencia de afectación en los pacientes con LES²⁵ y el valor es similar al reportado en México Mejía-Vilet y colaboradores, donde encontraron una prevalencia de recaída renal del 39,8%²². El tercer sistema con mayor frecuencia de recaída fue el sistema hematológico (27,5%), lo cual es concordante con resultados del estudio GLADEL, donde se encontró una prevalencia de afectación hematológica del 66%²⁶. En el trabajo realizado por Petri y colaboradores, la recaída hematológica fue la de mayor frecuencia⁵; si bien en nuestro trabajo no fue la más prevalente, si está en el grupo de recaídas más habituales.

Otras recaídas con una prevalencia intermedia fueron las recaídas musculoesqueléticas (14,7%), mucocutáneas (14,7%) y vasculares (8%). En un estudio realizado en 2009 por Petri y colaboradores en Estados Unidos se encontró que dentro de las recaídas más frecuentes se encontraron las musculoesqueléticas y mucocutáneas⁵. El hecho de que las recaídas

musculoesqueléticas y mucocutáneas fueran menos frecuentes en nuestra población puede ser debida a las características poblacionales, al diseño del estudio, y al hecho de que estas recaídas pueden tratarse sin necesidad de hospitalización, mientras que la población de este estudio corresponde a pacientes hospitalizados. En cuanto a las recaídas vasculares, en el mismo estudio fueron de baja prevalencia, junto con recaídas neurológicas y cardíacas; en nuestra población parecen ser más frecuentes, probablemente debido a las diferencias que hacen que el lupus en poblaciones no Caucásicas, mestizos o afrodescendientes, tengan más gravedad.

Las siguientes recaídas en orden frecuencia, que podrían catalogarse como de baja prevalencia serían las pulmonares (6,1%), de serosas (5,8%) y neurológicas (5,8%). De estas recaídas, se dispone información previa de las recaídas neurológicas. En un estudio realizado en Japón por Aso y colaboradores se encontró una prevalencia de recaídas neurológicas del 15,2%. Este dato es tres veces más alto que el reportado en nuestra cohorte, lo cual podría corresponder a características intrínsecas de la población evaluada o del centro donde se realizó la recolección de pacientes. En relación con los otros dos tipos de recaídas (pulmonar y de serosas), en la revisión de la literatura no se encontró información al respecto.

Siguiendo en orden de frecuencia tenemos recaídas de muy baja prevalencia: gastrointestinales (1,5%) y cardíacas (0,6%). En el estudio de Petri y colaboradores, las recaídas cardíacas fueron las de más baja prevalencia⁵, similar a lo encontrado en nuestro estudio. En relación con las recaídas gastrointestinales, no se encontró información previa. Si bien se tratan de recaídas de muy baja prevalencia, estas si representan un riesgo

importante para la vida de los pacientes con LES, por lo que deben tenerse en cuenta y sospecharse siempre que el cuadro clínico sea compatible.

Otra de las fortalezas del presente estudio fue la determinación de variables de riesgo para recaídas y al tratarse de un estudio de cohorte, pudimos identificar variables que predicen la aparición de las recaídas. Similar a los datos encontrados en estudios previos, la hipocomplementemia, tanto C3 como C4 y la elevación de los anticuerpos anti-DNA de doble cadena predijeron la aparición de recaídas en nuestra población^{5,6,17-19}.

En un estudio realizado en Taiwán por Luo y colaboradores en población pediátrica con LES se encontró que la actividad de la enfermedad medida por la escala SLEDAI 2K se asoció con la aparición de recaídas¹⁹. En nuestro estudio realizamos medición de actividad de enfermedad con tres escalas: SLEDAI 2K, ECLAM y MEX-SLEDAI. Altos índices basales de las tres escalas predijeron la aparición de recaídas.

Tres variables que se asocian a una enfermedad de difícil control se asociaron a presentar recaídas: antecedente de pulsos de glucocorticoides, número de medicamentos inmunosupresores usados y antecedente de recaídas. Ninguna de las tres variables había sido reportada en la literatura previa.

Uno de los hallazgos más innovador del presente trabajo es que bajos niveles de ácido fólico se asociaron a aparición de recaídas. Al realizar una revisión bibliográfica exhaustiva del tema no se encontró este dato exacto, sin embargo, múltiples trabajos han reportado que los pacientes con LES tienen niveles más bajos de ácido fólico que controles sanos con sus mismas características²⁷⁻³⁰. La variable que si se ha asociado con actividad de la

enfermedad³¹, valor de la creatinina^{32,33}, proteinuria^{32,34}, nefritis lúpica activa^{32,35}, tasa de filtración glomerular³⁶, proteína C reactiva³⁷, anticuerpos antifosfolípidos³², colesterol LDL^{33,35,37} y triglicéridos^{35,37} en pacientes con LES es la elevación de la concentración sérica de homocisteína, lo que tiene una relación inversamente proporcional con los niveles de ácido fólico. Por lo anterior se ha intentado dar explicación fisiopatológica a este hallazgo y se pudiera especular que la suplementación de ácido fólico induzca cambios en la metilación del DNA y de esta forma hacer silenciamiento génico³⁸. Estas alteraciones epigenéticas han sido estudiadas previamente en LES como parte de su fisiopatología.

En otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, artritis psoriásica y psoriasis en placa se han encontrado hallazgos similares, e incluso se ha planteado la suplementación de ácido fólico en pacientes con psoriasis para mejorar el control de la enfermedad³⁸. En la misma dirección y observando la fortaleza de la predicción de bajos niveles de ácido fólico (por debajo de 7,5 ng/mL) y la aparición de recaídas en pacientes con lupus, la suplementación del micronutriente pudiera ser una alternativa en pacientes a riesgo, más aun teniendo en cuenta que es una intervención de bajo costo y bajo riesgo. Futuros estudios pudieran evaluar esta hipótesis.

El daño crónico acumulado, medido por SDI, se aumenta progresivamente por la actividad de la enfermedad y los medicamentos usados para su tratamiento¹⁴. En nuestro estudio encontramos que el delta del SDI fue mayor en pacientes con recaídas, lo que confirma el impacto de la actividad de la enfermedad en el daño acumulado.

El mayor aporte que se realiza con este trabajo es la construcción de un modelo predictivo de recaídas globales y posteriormente la creación de un índice clínico de rápida aplicación y con variables de fácil medición en la práctica clínica. Las variables incluidas son: ácido fólico menor a 7,5 ng/mL, uso de más de 3 inmunosupresores, delta de SLEDAI 2K mayor o igual a 1 punto, suspensión de tratamiento, artralgias inflamatorias, C3 basal por debajo de 85 mg/dL y antecedente de recaídas. La validación interna, la bondad de ajuste y la capacidad discriminativa del modelo son buenas, lo que implica que es factible su aplicación en la práctica clínica en nuestro medio. Es necesario la validación externa del índice en otras poblaciones para definir su aplicación extendida.

A pesar de las fortalezas mencionadas, el trabajo tiene algunas limitaciones. La primera es derivada del tipo de estudio; al ser un estudio retrospectivo hay sesgo de información. Se intentó mitigar este sesgo con revisión del 10% de la muestra de forma aleatoria para verificar la información recolectada, con la eliminación de variables que tuvieran pérdida de información de más del 20% y con imputación de datos por un método estadístico muy preciso: KNN.

Otra desventaja es que hay sesgo de selección, ya que no se realizó aleatorización para la selección de pacientes y los mismos corresponden a un solo centro de alta complejidad, lo que hace que la prevalencia del desenlace sea más alta que la que se pudiera observar en otros centros. Futuros estudios en otros centros podrían ejecutarse para definir si este sesgo genera impacto relevante en los resultados.

También puede haber confusión en los resultados, pero eso se mitigó con el análisis multivariado (creación del modelo) y con la estratificación de variables cuantitativas.

Conclusiones

El 61,2% de los ingresos hospitalarios en pacientes con LES fue debido a recaídas, dentro de las cuales las más frecuentes fueron inmunológicas, renales y hematológicas.

Hay otras recaídas menos frecuentes como las recaídas musculoesqueléticas, mucocutáneas, vasculares, pulmonares, de serosas y neurológicas, pero igualmente importantes. Y otras muy infrecuentes: gastrointestinales y cardíacas, pero todas tienen el potencial riesgo de generar daño importante en los pacientes.

El ácido fólico es un metabolito con múltiples funciones. Se ha demostrado su utilidad en la metilación del DNA, lo que podría tener cabida en la patogénesis del LES. Bajos niveles de ácido fólico se asociaron con una fuerza estadística importante a la predicción de recaídas, por lo que se propone la suplencia de este micronutriente en pacientes con LES. Esta intervención es de bajo costo y de bajo riesgo, con un potencial beneficio muy relevante en esta población

Las recaídas se asocian con mayor incremento en el daño acumulado, por lo que el control adecuado de la actividad de la enfermedad y el prevenir las recaídas podría disminuir el aumento del daño, lo que representa menor morbilidad y mortalidad en pacientes con LES.

Se logró crear un índice clínico, que es práctico, fácil de medir y, sobre todo, tiene un muy buen desempeño para predecir el riesgo de recaídas. Sugerimos el uso de este índice en la práctica diaria de la reumatología.

Conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos:

A la sección de reumatología del Hospital Universitario San Vicente Fundación

A los pacientes

Bibliografía

1. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549-1557. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213512
2. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12(11):860-865. doi:10.1191/0961203303lu469xx
3. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: Results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2015;25(7):719-726. doi:10.1177/0961203315627199
4. Miyawaki Y, Sada K, Asano Y, et al. Progressive reduction of serum complement levels: a risk factor for relapse in patients with hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(13):2093-2100. doi:10.1177/0961203318804892
5. Petri M, Singh S, Tesfayone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: A prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2476-2480. doi:10.3899/jrheum.090019
6. Lu R, Guthridge JM, Chen H, et al. Immunologic findings precede rapid lupus flare after transient steroid therapy. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-45135-w
7. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2011;20(5):453-462. doi:10.1177/0961203310388445
8. Jönsen A, Bengtsson AA, Hjalte F, Petersson IF, Willim M, Nived O. Total cost and cost predictors in systemic lupus erythematosus - 8-years follow-up of a Swedish inception cohort. *Lupus*. 2015;24(12):1248-1256. doi:10.1177/0961203315584812
9. Doria A, Amoura Z, Cervera R, et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):154-160. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202443
10. Garris C, Jhingran P, Bass D, Engel-Nitz NM, Riedel A, Dennis G. Healthcare utilization and cost of systemic lupus erythematosus in a US managed care health plan. *J Med Econ*. 2013;16(5):667-677. doi:10.3111/13696998.2013.778270

11. Zhang L, Lu GH, Ye S, Wu B, Shen Y, Li T. Treatment adherence and disease burden of individuals with rheumatic diseases admitted as outpatients to a large rheumatology center in Shanghai, China. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1591-1601. doi:10.2147/PPA.S144624
12. Munroe ME, Vista ES, Merrill JT, Guthridge JM, Roberts VC, James JA. Pathways of impending disease flare in African-American systemic lupus erythematosus patients. *J Autoimmun*. 2017;78:70-78. doi:10.1016/j.jaut.2016.12.005
13. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2152-2158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793004>. Accessed September 11, 2019.
14. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(2):93-96. doi:10.1191/096120301670679959
15. Urquizu-Padilla M, Balada E, Chacon P, Hermosilla Pérez E, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Changes in lipid profile between flare and remission of patients with systemic lupus erythematosus: A prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1639-1645. doi:10.3899/jrheum.081097
16. Zhang L, Luan W, Geng S, et al. Lack of patient education is risk factor of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus in China. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12913-019-4206-y
17. Schäfer VS, Weiß K, Krause A, Schmidt WA. Does erythrocyte sedimentation rate reflect and discriminate flare from infection in systemic lupus erythematosus? Correlation with clinical and laboratory parameters of disease activity. *Clin Rheumatol*. 2018;37(7):1835-1844. doi:10.1007/s10067-018-4093-3
18. Aso K, Kono M, Kono M, et al. Low C4 as a risk factor for severe neuropsychiatric flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(10):1238-1247. doi:10.1177/0961203320938453
19. Luo KL, Yang YH, Lin YT, et al. Differential parameters between activity flare and acute infection in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-76789-6
20. Zen M, Saccon F, Gatto M, et al. Prevalence and predictors of flare after immunosuppressant discontinuation in patients with systemic lupus erythematosus in remission. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(7):1591-1598. doi:10.1093/rheumatology/kez422
21. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus

erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*. 2018;27(7):1123-1129. doi:10.1177/0961203318763732

22. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Arreola-Guerra JM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Renal flare prediction and prognosis in lupus nephritis Hispanic patients. *Lupus*. 2016;25(3):315-324. doi:10.1177/0961203315606985
23. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pastor-Asurza CA, et al. Predictive factors of flares in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus*. 2018;27(4):536-544. doi:10.1177/0961203317728810
24. Adamichou C, Genitsaridi I, Nikolopoulos D, et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): A simple, clinician-friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219069
25. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(Suppl 5):V39-V51. doi:10.1093/rheumatology/keaa381
26. González-Naranjo LA, Betancur OM, Alarcón GS, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):675-683. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.003
27. Ortiz TT, Terreri MT, Caetano M, et al. Dyslipidemia in pediatric systemic lupus erythematosus: The relationship with disease activity and plasma homocysteine and cysteine concentrations. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):77-82. doi:10.1159/000351076
28. Salomão RG, de Carvalho LM, Izumi C, et al. Homocysteine, folate, hs-C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha and inflammatory proteins: Are these biomarkers related to nutritional status and cardiovascular risk in childhood-onset systemic lupus erythematosus? *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1). doi:10.1186/s12969-017-0220-y
29. Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, et al. Relationship of excess weight with clinical activity and dietary intake deficiencies in systemic lupus erythematosus patients. *Nutrients*. 2019;11(11). doi:10.3390/nu11112683
30. Padjas A, Undas A, Swadźba J, Musiał J. Antibodies to N-homocysteinylated albumin in patients with systemic lupus erythematosus. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(3):20-25. doi:10.20452/pamw.87
31. Sam NB, Zhang Q, Li BZ, et al. Serum/plasma homocysteine levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin*

Rheumatol. 2020;39(6):1725-1736. doi:10.1007/s10067-020-04985-w

32. Moroni G, Novembrino C, Quaglino S, et al. Oxidative stress and homocysteine metabolism in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2010;19(1):65-72. doi:10.1177/0961203309346906
33. Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Victoria Egurbide Arberas M, Rueda Gutiérrez M, Aguirre Errasti C. Homocisteína plasmática en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(18):681-685. doi:10.1016/s0025-7753(03)73812-3
34. Wei WJ, Hu RT, Huang JJ, et al. Serum homocysteine levels and microalbuminuria in patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Lab*. 2020;66(9):1665-1670. doi:10.7754/CLIN.LAB.2019.190805
35. do Prado R, D'Almeida VM, Guerra-Shinohara E, Galdieri LC, Terreri MT, Hilário MOE. Increased concentration of plasma homocysteine in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5):594-598. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17181933/>. Accessed April 1, 2021.
36. Summers CM, Cucchiara AJ, Nackos E, et al. Functional polymorphisms of folate-metabolizing enzymes in relation to homocysteine concentrations in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2179-2186. doi:10.3899/jrheum.080071
37. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Rubio JLC, et al. The Relationships of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels With Disease Activity, Damage Accrual, and Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus. *Biol Res Nurs*. 2020;22(2):169-177. doi:10.1177/1099800419889192
38. Van Vliet J, Oates NA, Whitelaw E. Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(12):1531-1538. doi:10.1007/s00018-007-6526-z

Tabla 1: características basales de la población

Variable	Total n= 327	Pacientes sin recaída n=127	Pacientes con recaída n=200	p
Edad/años (M, RIQ)	26 (19 – 34)	27 (19 – 37)	25 (19 – 32)	0,1105
Sexo (n, %)				0,3280
Mujer	302 (92,3%)	115 (90,5%)	187 (93,5%)	
Hombre	25 (7,7%)	12 (9,5%)	13 (6,5%)	
Duración de la enfermedad/meses (M, RIQ)	48 (24 -84)	45 (15 – 84)	50 (26 – 82)	0,2654
Antecedente de recaídas (n, %)	240 (73,4%)	83 (65,4%)	157 (78,5%)	0,0090
Número de recaídas (M, RIQ)	3 (2 – 5)	3 (2 – 5)	4 (2 – 5)	0,1781
VSG basal mm/hora (M, RIQ)	36 (18 – 65)	31 (18 – 70)	39 (18,5 – 63)	0,4250
PCR basal mg/L (M, RIQ)	0,8 (0,3 – 2,9)	0,7 (0,2 – 2,5)	0,9 (0,3 – 3,2)	0,2032
C3 basal mg/dL (M, RIQ)	80 (51 – 97)	90 (66 – 104)	71,7 (48 – 93,5)	0,0002
C4 basal mg/dL (M, RIQ)	14 (7,8 – 22)	15 (10,2 – 24,2)	14 (6,3 – 20,2)	0,0048
Anti-dcDNA positivo basal (n, %)	127 (50,2%)	30 (30,1%)	97 (61,1%)	<0,0001
Hemoglobina basal g/dL (M, RIQ)	11 (9,4 – 13)	11,3 (9,6 – 13,2)	11 (9,15 – 12,7)	0,1794
Leucocitos basales cel/mm3 (M, RIQ)	6200 (4500 – 8400)	5910 (4700 – 8250)	6350 (4430 – 8550)	0,5425
Neutrófilos basales cel/mm3 (M, RIQ)	3964 (2600 – 6000)	3817 (2472 – 5704)	4099 (2600 – 6405)	0,2753
Linfocitos basales cel/mm3 (M, RIQ)	1300 (900 – 1950)	1400 (900 – 2016)	1200 (860 – 1900)	0,1310
Plaquetas basales cel/mm3 X1000 (M, RIQ)	245 (179 – 304)	227 (169 – 299)	255 (185 – 313)	0,3462
Creatinina basal mg/dL (M, RIQ)	0,8 (0,7 – 1,5)	0,8 (0,7 – 1,8)	0,7 (0,7 – 1,3)	0,2814
Nitrógeno uréico basal mg/dL (M, RIQ)	17 (12 -26)	17 (13 – 30)	16 (12 – 25)	0,3925
Ferritina basal ng/mL (M, RIQ)	290 (77 – 734)	277 (50 – 756)	290 (116 – 734)	0,4370
Ácido fólico basal (ng/mL) (M, RIQ)	9,4 (7,8 – 15)	13,3 (8,7 – 15,8)	9 (6,3 – 14,2)	<0,0001

Vitamina B 12 pg/mL (M, RIQ)	409 (335 – 511)	414 (349 – 529)	379 (331 – 511)	0,0363
Anti-Ro (n, %)	99 (39,9%)	41 (43,6%)	58 (37,7%)	0,3530
Anti-La (n, %)	26 (10,7%)	11 (12,1%)	15 (9,8%)	0,5760
Anti-RNP (n, %)	132 (53,2%)	51 (54,2%)	81 (52,6%)	0,8000
Anti-Sm (n, %)	130 (52,4%)	48 (51,1%)	82 (53,2%)	0,7380
Índice C3/VSG (M, RIQ)	2,2 (0,9 – 4,5)	2,7 (1,3 – 5,3)	1,9 (0,9 – 3,8)	0,0384
Índice VSG/C4 (M, RIQ)	2,4 (1,0 – 6,1)	1,8 (0,8 – 5,6)	2,8 (1,2 – 7,6)	0,0279
Índice C3/PCR (M, RIQ)	85,2 (20 – 260)	110,5 (30,9 – 323,3)	76,8 (18,2 – 200)	0,0357
Índice C4/PCR (M, RIQ)	15 (3,3 – 48)	21,1 (4,4 – 75,6)	13,5 (2,8 – 39,2)	0,0160
Índice ferritina/C4 (M, RIQ)	20,1 (6,3 – 61,9)	16,2 (3,3 – 57,3)	22,1 (8,2 – 68,5)	0,0335
Neutrófilo/C3 (M, RIQ)	54,7 (36,4 – 92,1)	46,8 (33,2 – 79,2)	60,6 (38,6 – 106,7)	0,0028
Neutrófilo/C4 (M, RIQ)	314,2 (168 – 607)	242 (160 – 452)	372 (181 – 686)	0,0015
Plaqueta/C3 (M, RIQ)	3105 (2082 – 5104)	2742 (2009 – 3756)	3665 (2145 – 5810)	0,0008
Plaqueta/C4 (M, RIQ)	16588 (10254 – 32972)	14963 (9210 – 24761)	19857 (11214 – 40891)	0,0029
SLEDAI 2K basal (M, RIQ)	6 (1 – 13)	4 (0 – 11)	8 (2 – 14)	0,0033
ECLAM basal (M, RIQ)	2 (1 – 4)	1,5 (0,5 – 3,5)	2,5 (1 – 4)	0,0025
MEX-SLEDAI basal (M, RIQ)	4 (0 – 8)	3 (0 – 7)	6 (0 – 7)	0,0273
SDI basal (M, RIQ)	1 (0 – 2)	1 (0 – 3)	1 (0 – 2)	0,3476
Tratamiento basal con GC (n, %)	292 (89,3%)	106 (83,5%)	186 (93%)	0,0070
Dosis diaria de GC mg (equivalente en prednisolona) (M, RIQ)	10 (5 – 20)	10 (5 – 20)	15 (5 – 25)	0,1647
Antimaláricos (n, %)	230 (70,3%)	91 (71,7%)	139 (69,5%)	0,3582
Antecedente de pulsos de GC (n, %)	235 (71,8%)	81 (63,8%)	154 (77%)	0,0100
Número de inmunosupresores usados (M, RIQ)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (3 – 4)	<0,0001
Suspensión de medicamento (n, %)	78 (23,9%)	20 (15,7%)	58 (29%)	0,0060

Tabla 2: recaídas en pacientes con LES

Recaídas	n (%)
Recaídas renales	98 (29,97%)
Proteinuria	84 (25,69%)
Leucocituria	48 (14,68%)
Hematuria	46 (14,07%)
Elevación de azoados	22 (10,09%)
Requerimiento de diálisis	18 (5,5%)
Recaída neurológica	19 (5,81%)
Convulsión	5 (1,53%)
Neuropatía periférica	4 (1,22%)
Encefalopatía posterior reversible	4 (1,22%)
Psicosis	2 (0,61%)
Hipertensión endocraneana	2 (0,61%)
Síndrome cerebral orgánico	1 (0,31%)
Cefalea lúpica	1 (0,31%)
Mielitis transversa	1 (0,31%)
Recaída vascular	26 (7,95%)
Vasculitis cutánea	13 (3,98%)
Vasculitis urticarial	5 (1,53%)
Vasculitis SNC	3 (0,92%)
Trombosis venosa profunda	2 (0,61%)
Vasculitis SNP	1 (0,31%)
Vasculitis retiniana	1 (0,31%)
Isquemia digital	1 (0,31%)
Recaída musculoesquelética	48 (14,68%)
Artritis	25 (7,65%)
Artralgia inflamatoria	20 (6,12%)
Miositis	3 (0,92%)
Recaída mucocutánea	48 (14,68%)
Alopecia	25 (7,65%)
Úlceras mucosas	20 (6,12%)
Eritema malar	12 (3,67%)
Fotosensibilidad	12 (3,67%)
Lupus discoide	7 (2,14%)
Lupus cutáneo subagudo	4 (1,22%)
Angioedema	4 (1,22%)
Lupus ampolloso	2 (0,61%)
Paniculitis	1 (0,31%)
Lupus tumidus	1 (0,31%)
Perniosis lúpica	1 (0,31%)

Recaída en serosas	19 (5,81%)
Pleuritis	12 (2,67%)
Pericarditis	12 (3,67%)
Ascitis	5 (1,53%)
Recaída inmunológica	107 (32,72%)
Descenso C3	83 (25,38%)
Descenso C4	59 (18,04%)
Elevación anti-dcDNA	58 (17,74%)
Recaída hematológica	90 (27,52%)
Linfopenia	72 (22,02%)
Trombocitopenia	33 (10,09%)
Leucopenia	17 (5,20%)
Anemia hemolítica	16 (4,89%)
Adenomegalias	10 (3,05%)
Neutropenia	7 (2,14%)
Microangiopatía trombótica	4 (1,22%)
Esplenomegalia	3 (0,92%)
Síndrome activación del macrófago	2 (0,61%)
Recaída pulmonar	20 (6,12%)
Hemorragia pulmonar	9 (2,75%)
Tromboembolismo pulmonar	6 (1,83%)
Hipertensión pulmonar	6 (1,83%)
Neumonitis lúpica	2 (0,61%)
Neumonía intersticial no específica	1 (0,31%)
Recaída cardíaca	2 (0,61%)
Miocarditis lúpica	2 (0,61%)
Recaída gastrointestinal	5 (1,53%)
Hepatitis	4 (1,22%)
Pancreatitis	1 (0,31%)
Total recaídas	200 (61,2%)

Tabla 3: porcentajes de cambio de laboratorios y delta de actividad y daño acumulado en pacientes con LES

Variable	Total n= 327	Pacientes sin recaída n=127	Pacientes con recaída n=200	p
% de cambio VSG (M, RIQ)	-5,6 (-50 – 85,7)	-19,2 (-56,6 – 60,9)	0 (-42 – 94,7)	0,1087
% de cambio PCR (M, RIQ)	0 (-62,5 – 191,7)	0 (-78,1 – 191)	1,25 (-57,6 – 192)	0,2188
% de cambio C3 (M, RIQ)	6,2 (-7,5 – 41,8)	5,9 (-3,4 – 35,4)	6,9 (-10,9 – 42,6)	0,3183
% de cambio C4 (M, RIQ)	8,3 (19,1 – 78)	8,2 (-13,2 – 69,6)	8 (-25,5 – 86,2)	0,3951
Delta (diluciones) anti-dcDNA (M, RIQ)	0 (-1 – 0)	0 (-1 – 0)	0 (-1 – 0)	0,1268
% de cambio hemoglobina (M, RIQ)	0,73 (-8,1 – 11,5)	2,7 (-5,4 – 12,7)	-1,1 (-10,1 – 9,9)	0,0588
% cambio leucocitos (M, RIQ)	5,1 (-20,4 – 44,2)	5,6 (-16,9 – 44,4)	2,3 (-23,3 – 42,8)	0,3630
% cambio neutrófilos (M, RIQ)	7,5 (-25,6 – 55,5)	6,8 (-20 – 66,7)	8,3 (-28,8 – 50,3)	0,6916
% cambio linfocitos (M, RIQ)	0 (-28,2 – 49,4)	8,1 (-16,6 – 57,1)	-3,1 (-35,4 – 41,1)	0,0707
% cambio plaquetas (M, RIQ)	-2,6 (-23,7 – 25,4)	5,6 (-14,9 – 35,5)	-6,1 (-27,1 – 19,6)	0,0096
% cambio creatinina (M, RIQ)	1,7 (-10,9 – 25,7)	1,5 (-12,5 – 25)	2,5 (-10,7 – 26)	0,4777
% cambio nitrógeno ureico (M, RIQ)	0 (-30 – 41,2)	-4,1 (27,2 – 28,6)	0 (-32,6 – 44,1)	0,6371
Delta SLEDAI 2K (M, RIQ)	0 (-2 – 5)	-2 (-8 – 0)	0 (-4 – 4)	<0,0001
Delta ECLAM (M, RIQ)	0 (-0,5 – 2)	-1 (-2,5 – 0)	0 (-1 – 1,25)	<0,0001
Delta MEX-SLEDAI (M, RIQ)	0 (0 – 4)	0 (-6 – 0)	0 (-2 – 3)	<0,0001
Delta SDI (X, DE)	0,32 (0,77)	0,19 (0,56)	0,4 (0,87)	0,0225

Tabla 4: variables asociadas a recaídas en pacientes con LES

Variable	OR	IC 95%	p
C3 basal menor a 85 mg/dL	2,86	1,81 – 4,53	<0,0001
C4 basal menor a 10 mg/dL	3,58	1,86 – 6,86	<0,0001
Ácido fólico basal menor a 7,5 ng/mL	6,68	3,07 – 14,5	<0,0001
Número de inmunosupresores usados	1,49	1,18 – 1,87	0,001
Antecedente de recaídas	1,93	1,17 – 3,18	0,009
Artralgia inflamatoria	1,65	1,05 – 2,6	0,029
Manifestación inmunológica	3,73	1,63 – 8,54	0,002
Elevación basal anti-dcDNA	2,5	1,51 – 4,14	<0,0001
Antecedente de pulsos de GC	1,9	1,16 – 3,10	0,010
Delta SLEDAI 2K	1,06	1,03 – 1,09	<0,0001
Delta ECLAM	1,30	1,17 – 1,44	<0,0001
Delta MEX-SLEDAI	1,11	1,06 – 1,17	<0,0001
Delta SLICC	1,49	1,04 – 2,11	0,026
C3/VSG	0,97	0,94 – 0,99	0,046
Neutrófilo/C3	1,007	1,002 – 1,012	0,002
Neutrófilo/C4	1,0007	1,0002- 1,0013	0,006
Plaqueta/C3	1,001	1,0005 -1,0021	0,003
Plaqueta/C4	1,00001	1,000005 – 1,00002	0,003
Suspensión tratamiento	2,18	1,23 – 3,85	0,007

Tabla 5: modelo predictivo de recaídas en pacientes con LES

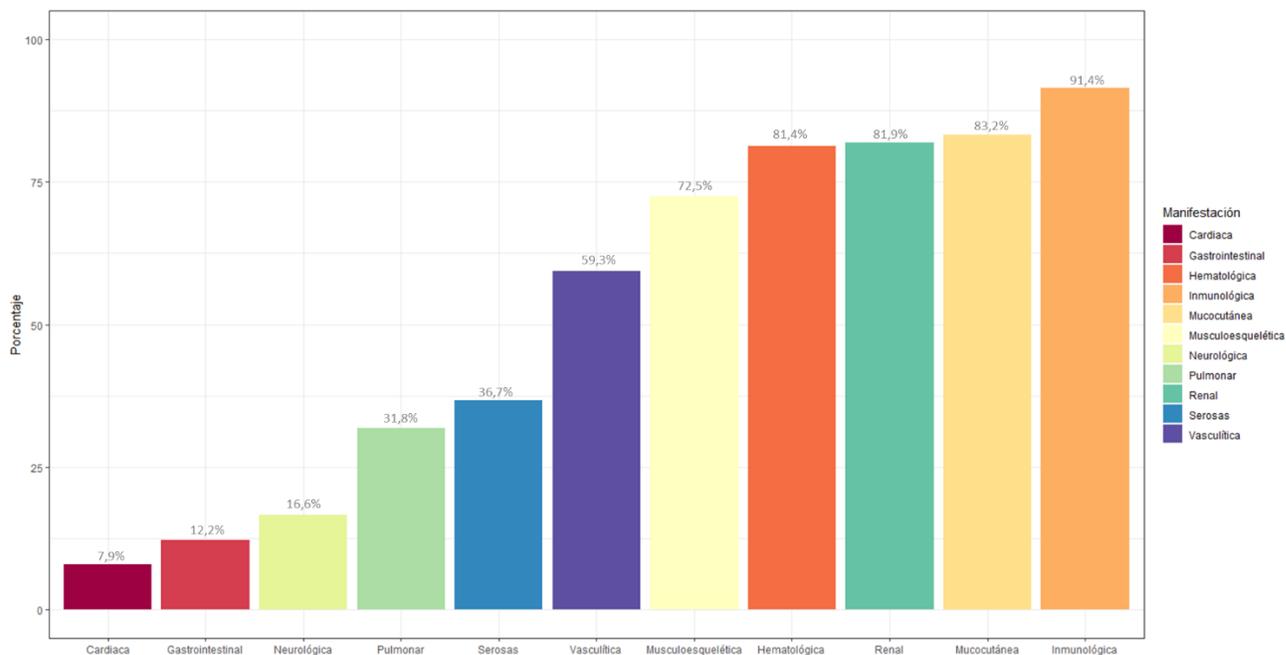
Variable	Coefficiente beta	p	IC 95%
Ácido fólico menor o igual a 7,5 ng/mL	1,66	<0,0001	0,74 – 2,58
Uso de más de 3 IS	1,92	<0,0001	1,10 – 2,75
C3 menor o igual a 85 mg/dL	1,12	<0,0001	0,52 – 1,72
Delta SLEDAI 2K mayor o igual a 1	3,09	<0,0001	2,14 – 4,04
Suspensión de tratamiento	1,11	0,002	0,39 – 1,82
Antecedente de recaídas	0,88	0,008	0,22 – 1,54
Artralgia inflamatoria	0,91	0,003	0,30 – 1,51

Tabla 6: puntaje del índice

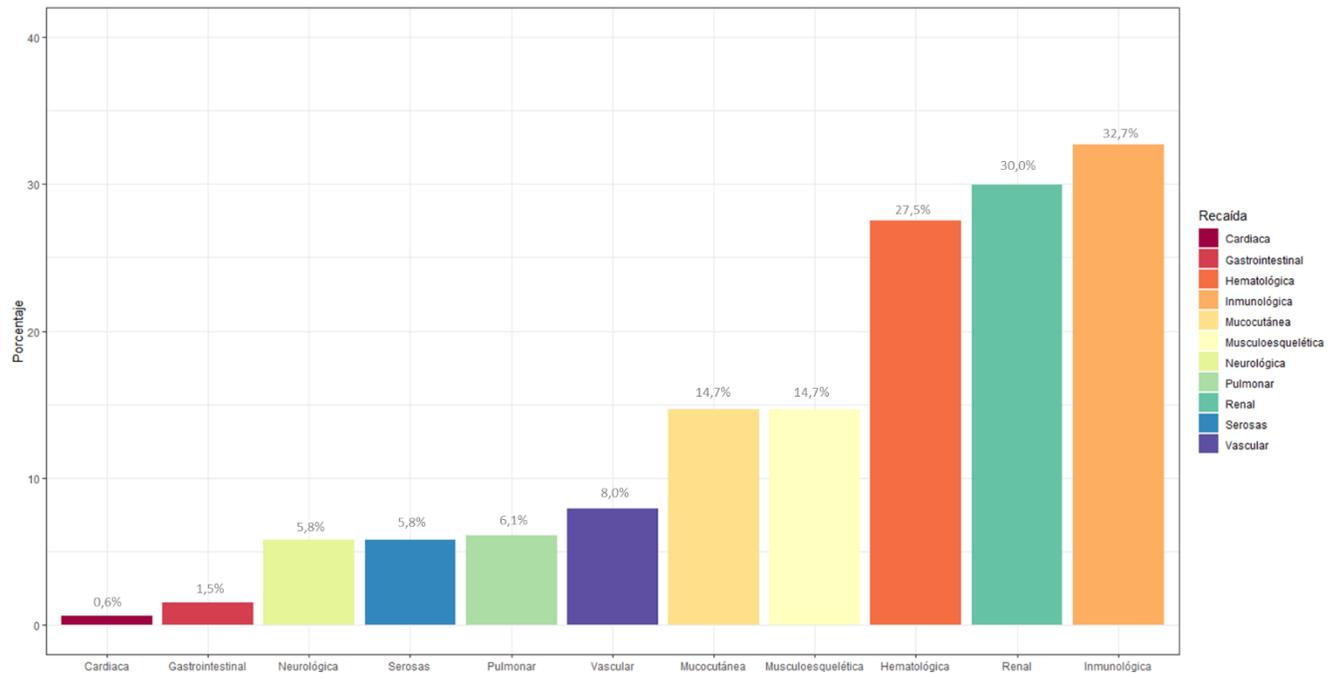
Variable	Puntaje
Ácido fólico menor a 7,5 ng/mL	2
Más de 3 IS utilizados crónicamente	2
Complemento C3 menor o igual a 85 mg/dL	1,5
Delta de SLEDAI 2K mayor o igual a 1	3,5
Antecedente de recaídas	1
Artralgia inflamatoria	1
Suspensión de tratamiento	1,5
Máximo puntaje posible	12,5

***Punto de corte: 4 puntos**

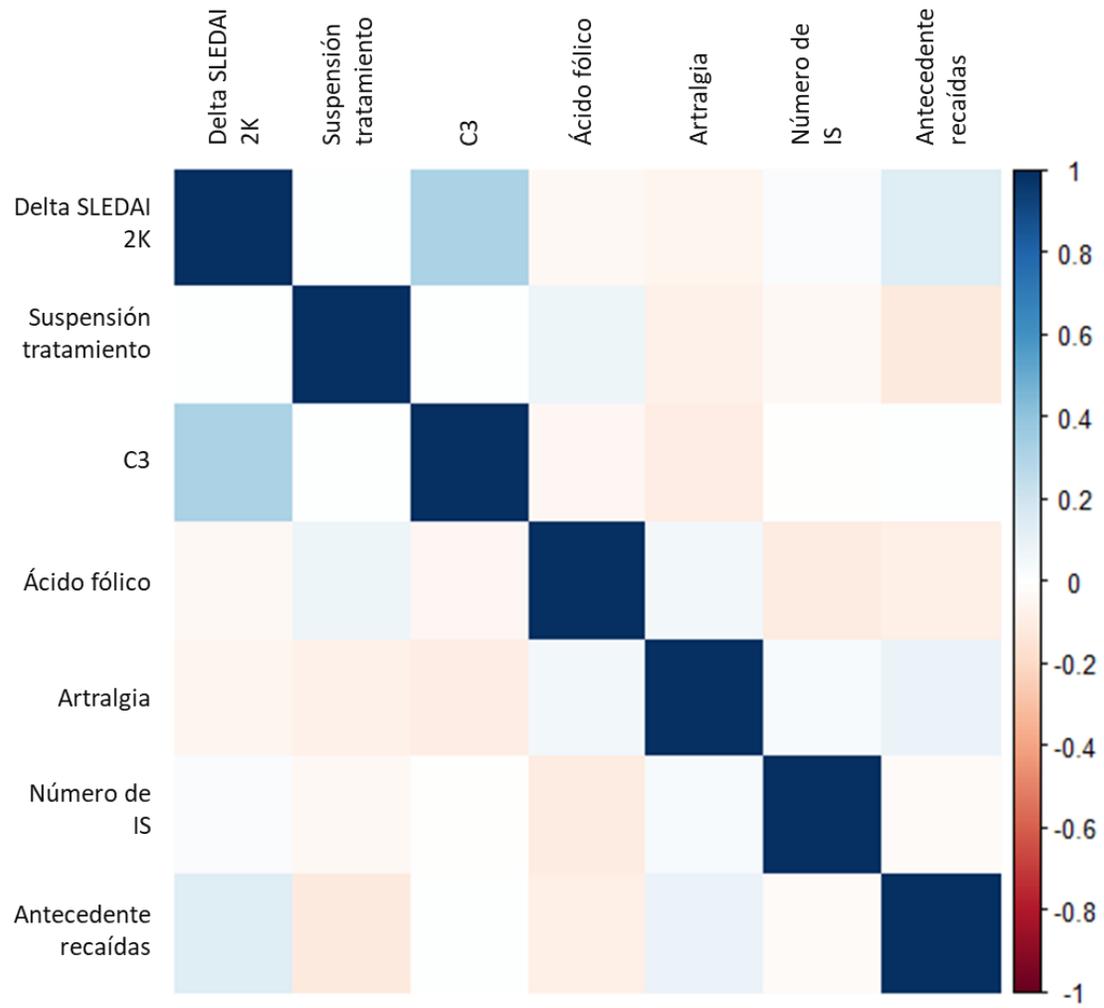
Gráfica 1: Manifestaciones basales de los pacientes con LES



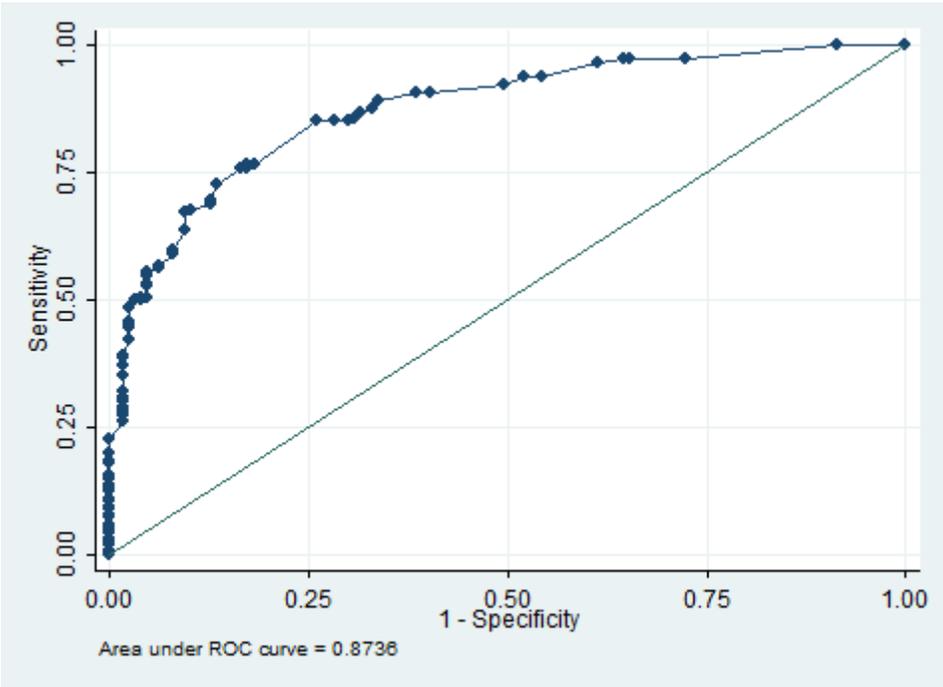
Gráfica 2: frecuencia de recaídas en pacientes con LES



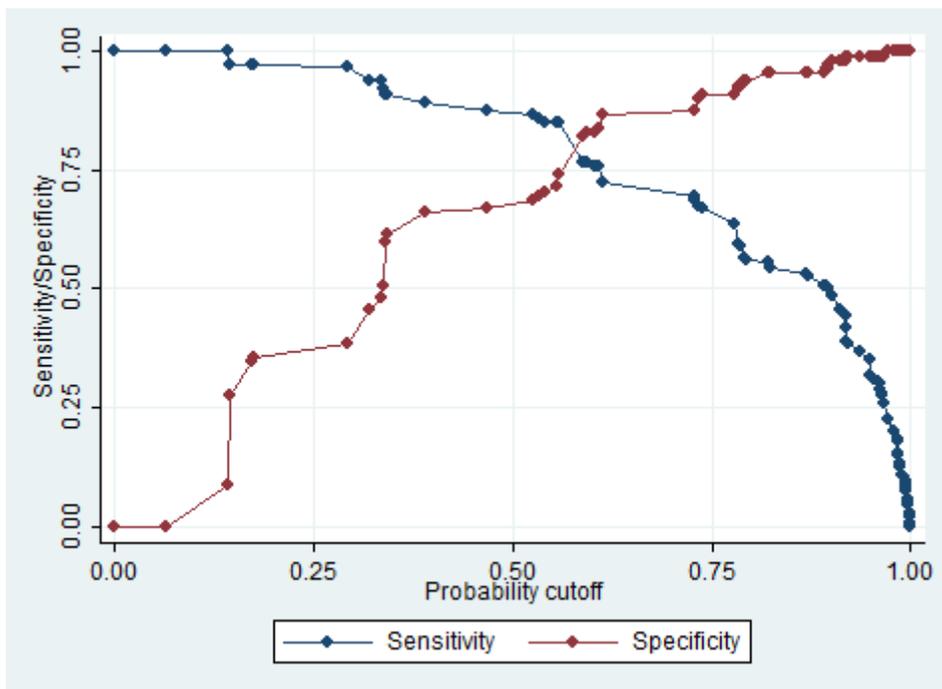
Gráfica 3: matriz de correlación de las variables incluidas en el modelo



Gráfica 4: curva ROC del modelo predictivo



Gráfica 5: sensibilidad y especificidad del modelo predictivo



Gráfica 6: curva ROC del índice clínico

