



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Seguimiento de la actividad clínica y del daño orgánico acumulado en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la península de Yucatán, México (1995–2016)



Ricardo F. López-Villanueva<sup>a,\*</sup>, Guillermo Valencia-Pacheco<sup>b</sup>, Rita Zapata-Vázquez<sup>c</sup>,  
Ricardo López-Suárez<sup>d</sup> y Carlos Castro-Sansores<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Regional ISSSTE, Mérida, Yucatán, México

<sup>b</sup> Laboratorio de Hematología, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán. Unidad de Ciencias Biomédicas Inalámbrica, Campus de Ciencias de la Salud, Mérida, Yucatán, México

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital O'Horán, Mérida, Yucatán, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2021

Aceptado el 16 de diciembre de 2021

On-line el 3 de marzo de 2022

#### Palabras clave:

Actividad clínica

Daño orgánico

Lupus eritematoso sistémico

Península de Yucatán

### R E S U M E N

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con severidad variable, frecuente en individuos hispanos y afroamericanos.

**Objetivo:** Conocer la actividad clínica y el daño acumulado, así como la prevalencia e incidencia, en una cohorte dinámica de pacientes con LES de la península de Yucatán (1995 a 2016).

**Pacientes y métodos:** Se analizaron 200 pacientes con LES, beneficiarios del servicio médico del Hospital Regional ISSSTE de Mérida, Yucatán, durante 22 años. Se evaluó la actividad de la enfermedad y el daño acumulado mediante la escala MEX-SLEDAI y SLICC-ACR-DI, respectivamente, y su correlación con variables clínicas y demográficas.

**Resultados:** Se analizaron 185 pacientes mujeres y 15 hombres. Los índices promedio de actividad y daño acumulado durante el seguimiento fueron de 4,63 y 1,10, respectivamente. El índice de actividad se observó significativamente menor en las mujeres respecto de los hombres (4,36 vs. 7,43), y el daño acumulado no presentó diferencia por sexo. Las manifestaciones asociadas con mayor actividad fueron las mucocutáneas y articulares, y los órganos con mayor daño acumulado el musculoesquelético, el neurológico y el gonadal. Se encontró relación de los índices con el tiempo de evolución, las remisiones/reactivaciones y la actividad persistente. La mortalidad se relacionó con actividad persistente por complicaciones vasculares sistémicas e insuficiencia renal y hepática. La incidencia y prevalencia anual del LES calculada fue de 2,86% y 48,43% en la península de Yucatán.

**Conclusiones:** Los pacientes presentaron actividad persistente, con reactivaciones leves a moderadas y daño acumulado más agresivo en hombres. La actividad clínica disminuye e incrementa el daño acumulado a mayor tiempo de evolución, con menor afección renal y mayor sobrevida, lo que sugiere un curso más benigno en la población de la península de Yucatán.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardolopezvillanueva29@gmail.com (R.F. López-Villanueva).

## Follow-up of clinical activity and accumulated organic damage in a cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus from the Yucatán peninsula, México (1995-2016)

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Clinical activity  
Organic damage  
Systemic lupus erythematosus  
Yucatan Peninsula

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune with variable severity, common in Hispanic and African-American individuals.

**Objective:** To know the clinical activity and the accumulated damage, as well as the prevalence and incidence, in a dynamic cohort of patients with SLE from the Yucatan Peninsula (1995-2016).

**Patients and methods:** A cohort of 200 patients with SLE, medical service beneficiaries of the ISSSTE Regional Hospital of Mérida, Yucatán, was analyzed for 22 years. Disease activity and accumulated damage were evaluated using the MEX-SLEDAI scale and the SLICC-ACR-DI, respectively, and its correlation with clinical and demographic variables.

**Results:** 185 female and 15 male patients were analyzed. Average accumulated damage and activity indices during follow-up were 4.63 and 1.10, respectively. The activity index was significantly lower in females compared to males (4.36 vs 7.43), and the accumulated damage did not present a difference by sex. The manifestations associated with greater activity were the mucocutaneous and articular ones, and the organs with the greatest accumulated damage were the musculoskeletal, neurological and gonadal. A relationship between the indices was found with the evolution time, remissions / reactivations, and persistent activity. Mortality was related to persistent activity due to systemic vascular complications and kidney and liver failure. The annual incidence and prevalence of SLE calculated was 2.86% and 48.43% in Yucatán Peninsula.

**Conclusions:** The patients presented persistent activity, with mild to moderate reactivations, and accumulated damage more aggressive in men. The clinical activity decreases and increases the accumulated damage at a longer evolution time, with less kidney disease and greater survival, which suggests a more benign course in the population of the Yucatan Peninsula.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica de curso impredecible, de alternancia con remisiones y exacerbaciones, en la que se encuentran afectados múltiples órganos con severidad variable. Afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de aproximadamente 1 en 1.000, dependiendo de la raza y de la condición socioeconómica, una incidencia 9 veces mayor en mujeres que en hombres, más frecuente en individuos no caucásicos (hispanos y afroamericanos) y ocupa un lugar importante en el diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedades multisistémicas<sup>1,2</sup>.

La extrema variabilidad del LES en su expresión clínica entre los individuos, así como en los diferentes grupos étnicos y raciales, y su curso tradicionalmente con reactivaciones impredecibles y remisiones, han hecho necesario conocer la actividad general de la enfermedad a lo largo del tiempo, ya que la severidad y la duración del proceso inflamatorio activo en un órgano particular afectado es un importante predictor del daño orgánico y de la mortalidad. Para evaluar el pronóstico son importantes la actividad de la enfermedad y el daño acumulado<sup>3</sup>.

El índice mexicano de actividad de LES (MEX-SLEDAI por sus siglas en inglés), adecuado para evaluar la actividad en pacientes con LES, es una simplificación del SLEDAI, en el que se agregan algunas manifestaciones como fatiga y se excluyen cefalea, alteraciones visuales y pruebas inmunológicas como complemento y anticuerpos anti-ADN<sup>4,5</sup>. El índice de daño acumulado, elaborado por colaboradores clínicos internacionales del Colegio Americano de Reumatología (SLICC-ACR-DI por sus siglas en inglés), es un instrumento validado para medir el daño, independientemente de la causa<sup>6,7</sup>.

Estudios transversales y retrospectivos han evaluado variables que son predictivas o asociadas al daño. El Grupo latinoamericano para el estudio de lupus (GLADEL) y el registro de lupus en minorías (LUMINA) han reportado que las manifestaciones y severidad de la enfermedad pueden variar en las diferentes poblaciones

étnicas/raciales y el estatus socioeconómico. Los pacientes latinoamericanos, mestizos (mezcla de amerindios y descendencia europea) y afroamericanos pueden desarrollar la enfermedad a edad más temprana, con manifestaciones clínicas más severas, mayor actividad, daño acumulado y mayor mortalidad relacionada con la actividad e infecciones<sup>8,9</sup>.

La etnicidad desempeña un papel importante en el desarrollo del LES, y la población de origen amerindio es más susceptible a desarrollar la enfermedad. En México las mujeres con LES parecen tener una enfermedad más grave, una menor edad de inicio que sus contrapartes europeas, así como mayor frecuencia de brotes de actividad de la enfermedad. Se ha reportado una variabilidad étnica importante entre las subpoblaciones mexicanas, resultado de la combinación de grupos parentales amerindio, europeo y en menor proporción africano<sup>10,11</sup>. La subpoblación de Yucatán tiene una contribución amerindia distintiva (Maya), la cual tiende a disminuir hacia el norte de nuestro país, y en el mismo sentido el europeo aumenta proporcionalmente, y representan un grupo étnico geográficamente distante de otros grupos amerindios mexicanos<sup>12,13</sup>. Por otra parte, estudios realizados en mujeres con LES de la subpoblación Maya en Yucatán han evidenciado la participación de mecanismos inmunes y factores genéticos asociados al desarrollo de la enfermedad<sup>14–18</sup>.

Nuestro objetivo fue conocer la evolución clínica de la actividad y del daño orgánico acumulado a través de los años, en una cohorte dinámica de pacientes derechohabientes con LES de la península de Yucatán, así como la prevalencia e incidencia de la enfermedad.

## Material y métodos

### Selección de pacientes

Estudio descriptivo de una cohorte dinámica de 200 pacientes derechohabientes, que reunieron 4 o más criterios para el diagnóstico de LES y acudieron regularmente al Servicio de Reumatología

del Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de Mérida, Yucatán, México<sup>19</sup>. Fueron evaluados mediante examen físico y estudios de laboratorio cada 3 meses, durante el periodo 1995–2016. Todos los pacientes firmaron la carta de consentimiento informado para participar en el seguimiento clínico, en apego a los principios vertidos en la Declaración de Helsinki<sup>20</sup>. Se consideraron mestizos por haber nacido en la península de Yucatán y tener ancestros de origen amerindio, del grupo étnico/racial maya en su mayoría.

#### Estimación de actividad de la enfermedad e índice de daño acumulado

La actividad de la enfermedad fue evaluada mediante la aplicación del MEX-SLEDAI, considerando 3 grados: inactivos, aquellos pacientes que se mantuvieron con una puntuación de 0 por lo menos durante un año; reactivaciones y remisiones caracterizadas por periodos de reactivación (puntos > 0) y remisiones (puntos igual a 0); y actividad persistente aquellos que presentaron una puntuación > 0 durante un año o más<sup>21</sup>. Las reactivaciones se subclasificaron como leves (2–5 puntos), moderadas (6–9 puntos), severas (10–13 puntos) y muy severas (14 puntos o más)<sup>22</sup>. Para evaluar el índice de daño acumulado se aplicó el SLICC-ACR-DI tomando en cuenta el daño orgánico que se presentó después del diagnóstico de la enfermedad. Se consideraron 2 grados de daño: estable con índice igual a 0 e incrementado con valor  $\geq 1$ .

#### Factores sociodemográficos

Se incluyeron factores como género, edad de inicio, tiempo de evolución y nivel educativo. El nivel educativo fue categorizado en bajo (estudios concluidos de 9 años o menos; primaria y secundaria), medio (estudios de 10 a 12 años; bachillerato) y alto (estudios concluidos de 13 años en adelante; licenciatura, maestría)<sup>23</sup>.

#### Factores terapéuticos

Se relacionaron los índices de actividad y de daño acumulado con los fármacos empleados en el tratamiento, los cuales incluyeron: dosis de prednisona/día  $\leq 5$  mg, 5 a 30 mg y  $\geq 30$  mg, hidroxicloquina, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico, pulsos de ciclofosfamida y de metilprednisolona y terapia biológica con anti-CD20 (rituximab).

#### Prevalencia e incidencia

Se estimó la prevalencia e incidencia de LES en el periodo de enero de 1999 a diciembre de 2016, con referencia al número de derechohabientes que reciben los servicios de salud en el Hospital Regional ISSSTE, Mérida, Yucatán, proporcionados por el departamento de estadística y el anuario del instituto, que incluye pacientes de los estados de Yucatán, Campeche y Quintana Roo<sup>24</sup>.

#### Análisis estadístico

Mediante el programa SPSS<sup>®</sup> v.22 y S-PLUS<sup>®</sup> v.6.2 se realizó el análisis estadístico empleando medidas de tendencia central, dispersión y porcentajes, y comparación de promedios a través de la prueba «t» de Student y/o ANOVA, con el fin de establecer posibles diferencias entre los valores promedios de actividad y daño acumulado. Se relacionaron los índices con las variables sexo, edad de inicio, nivel escolar, tiempo de evolución y seguimiento menor y mayor a 10 años, recaídas, actividad persistente, remisiones/reactivaciones, los subgrupos de actividad leve, moderada y severa, así como el tratamiento recibido y los fallecimientos. Se

**Tabla 1**  
Características de los pacientes con LES

|  | N = 200         |
|--|-----------------|
| <b>Variables</b>                             |                 |
| Sexo femenino                                | 185 (92,5%)     |
| Edad (años). Media $\pm$ DS                  | 44,9 $\pm$ 13,2 |
| Edad de inicio (años). Media $\pm$ DS        | 31,2 $\pm$ 12,0 |
| Tiempo de evolución. Media $\pm$ DS          | 13,8 $\pm$ 8,0  |
| > 10 años                                    | 113 (56,5%)     |
| Tiempo de seguimiento (años). Media $\pm$ DS | 12,2 $\pm$ 7,0  |
| > 10 años                                    | 102 (51%)       |
| Recaídas. Media $\pm$ DS                     | 4,2 $\pm$ 3,4   |
| <b>Localidad</b>                             |                 |
| Yucatán                                      | 123 (61,5%)     |
| Campeche                                     | 41 (20,5%)      |
| Quintana Roo                                 | 36 (18,0%)      |
| <b>Nivel escolar</b>                         |                 |
| Nivel bajo                                   | 12 (6,0%)       |
| Nivel medio                                  | 83 (41,5%)      |
| Nivel alto                                   | 105 (52,5%)     |
| <b>LES pediátrico</b>                        |                 |
| Masculino                                    | 4 (2%)          |
| Femenino                                     | 21 (10,5%)      |
| Fallecidos                                   | 19 (9,5%)       |

DS: desviación estándar.

evaluó el porcentaje de supervivencia de la cohorte de pacientes tomando en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad.

#### Resultados

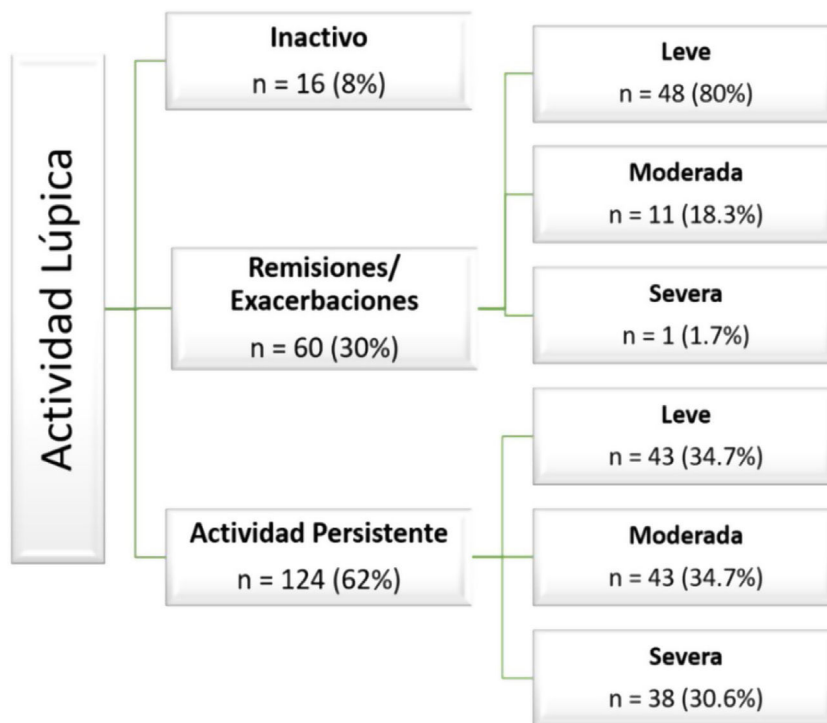
El seguimiento se inició en enero de 1995 y concluyó en diciembre de 2016. La cohorte dinámica estuvo comprendida por 185 pacientes mujeres y 15 hombres, procedentes de los 3 estados que conforman la península de Yucatán, la mayoría del estado de Yucatán, seguido de Campeche y Quintana Roo. El nivel escolar alto se presentó con mayor frecuencia asociado al magisterio, y los niveles medio y bajo a las labores del hogar. Durante el seguimiento se presentaron 19 fallecimientos y 25 pacientes pediátricos con una edad de inicio entre 10–16 años (tabla 1).

Basándonos en los datos proporcionados por el anuario del Departamento de Estadística del Hospital Regional ISSSTE Mérida, considerando una población promedio anual corregida para edades de 10 a 69 años de 250.788 y 105.582 derechohabientes para la península y el Estado de Yucatán, respectivamente, se estimó una prevalencia promedio de 48,43 (IC 95%: 46,26–50,60) y 69,56 (IC 95%: 64,20–74,93) por 100.000 derechohabientes, en el periodo de enero de 1999 a diciembre de 2016. La incidencia promedio estimada para el mismo periodo fue de 2,86 (IC 95%: 2,18–3,54) y 4,31 (IC 95%: 3,27–5,36) por 100.000 derechohabientes para la Península y el estado de Yucatán, respectivamente.

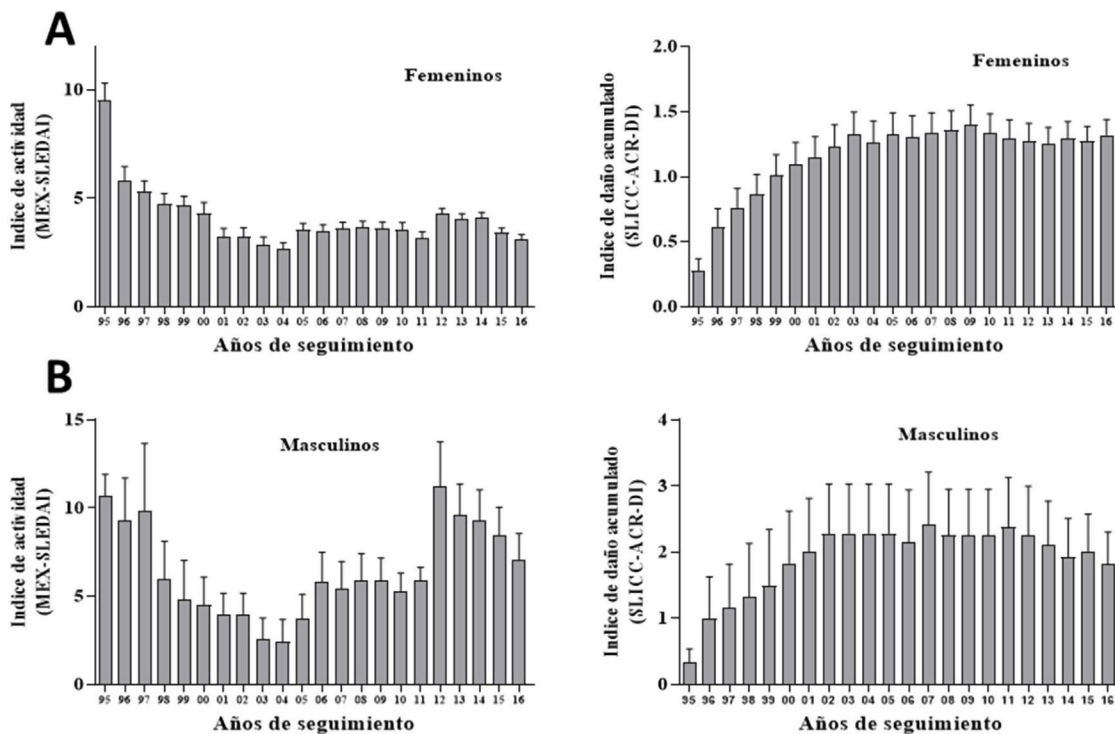
En relación con la enfermedad el 62% de los pacientes presentaron actividad persistente leve, moderada y severa. En los que presentaron exacerbaciones estas fueron leves en su mayoría (fig. 1).

En las pacientes mujeres observamos disminución de la actividad durante el seguimiento, con tendencia a la actividad persistente, leve y moderada, y progresión del daño acumulado que parece estabilizarse a partir del noveno año de seguimiento (fig. 2 A). En los hombres las reactivaciones fueron frecuentes y severas, con incremento del daño acumulado (fig. 2 B).

El promedio del MEX-SLEDAI en el total de pacientes durante el seguimiento fue  $4,63 \pm 2,85$ , y las manifestaciones clínicas más frecuentemente relacionadas con la actividad fueron las mucocutáneas, inmunológicas y articulares, seguido por fatiga/fiebre, alteraciones hematológicas, renales, neurológicas, vasculitis, serositis y miositis. En cuanto a los marcadores inmunológicos el 97,5% presentaron ANA y anti-DNA, a títulos mayores de 1:80, con patrón



**Figura 1.** Curso clínico de la actividad de LES determinada mediante el MEX-SLEDAI durante el seguimiento de la cohorte de los 200 pacientes, como se describe en «Pacientes y métodos».



**Figura 2.** Índices de actividad (MEX-SLEDAI) y daño acumulado (SLICC-ACR-DI) en los pacientes A) mujeres y B) hombres, durante los años de seguimiento.

homogéneo difuso y moteado, y el 16,4% anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Con relación al SLICC-ACR-DI el 66% de los pacientes presentaron valores  $\geq 1$ , con un promedio total de  $1,10 \pm 1,29$ , y los órganos que presentaron daño con mayor frecuencia fueron el musculoesquelético, el neurológico y el fallo gonadal, seguido del renal, cutáneo, ocular,

cardiovascular, diabetes mellitus, pulmonar, gastrointestinal y neoplasias. La hiperlipidemia y el síndrome antifosfolípido, seguido de Rhus, fueron las manifestaciones más frecuentes asociadas al LES (tabla 2).

Se compararon las medias del índice MEX-SLEDAI con las diferentes variables (tabla 3), y observamos que los hombres presentan

**Tabla 2**

Manifestaciones clínicas y órganos relacionadas con la actividad (MEX-SLEDAI) y daño acumulado (SLICC-ACR-DI), respectivamente, en la cohorte de pacientes con LES

|   | N (%)      |
|---|------------|
| <b>Manifestaciones clínicas relacionadas con la actividad</b> |            |
| Mucocutáneo   | 196 (98)   |
| Inmunológico  | 195 (97,5) |
| Artritis  | 168 (84)   |
| Fatiga/Fiebre   | 152 (76)   |
| Hematológico  | 86 (43)    |
| Renal   | 85 (42,5)  |
| Neurológico   | 52 (26)    |
| Vasculitis  | 46 (23)    |
| Serositis   | 43 (21,5)  |
| Miositis  | 16 (8)     |
| <b>Índice de daño acumulado</b>                               |            |
| Incrementado (valores $\geq 1$ )                              | 132 (66)   |
| <b>Órganos relacionados con daño acumulado</b>                |            |
| Musculoquelético:   | 57 (28,5)  |
| Atrofia muscular  | 23 (11,5)  |
| Artritis deformante   | 18 (6,5)   |
| Osteoporosis  | 12 (6)     |
| Necrosis avascular  | 4 (2)      |
| Fallo gonadal prematuro                                       | 49 (24,5)  |
| Renal:  | 43 (21,5)  |
| Filtrado glomerular $< 50\%$                                  | 13 (6,5)   |
| Proteinuria $\geq 3,5$ g/24 h                                 | 25 (12,5)  |
| Insuficiencia renal crónica                                   | 15 (7,5)   |
| Neurológico:  | 58 (29)    |
| Daño cognitivo  | 20 (10)    |
| Convulsiones  | 18 (9)     |
| Evento vascular cerebral                                      | 13 (6,5)   |
| Neuropatía periférica   | 6 (3)      |
| Mielitis transversa   | 1 (0,5)    |
| Ocular:   | 23 (11,5)  |
| Catarata  | 18 (9)     |
| Retinopatía   | 5 (2,5)    |
| Piel  | 29 (14,5)  |
| Alopecia cicatricial  | 7 (3,5)    |
| Úlceras cutáneas  | 22 (11)    |
| Cardiovascular:   | 20 (10)    |
| Cardiopatía isquémica   | 5 (2,5)    |
| Pericarditis  | 12 (6)     |
| Enfermedad valvular   | 3 (1,5)    |
| Vascular periférico:  | 19 (9,5)   |
| Pérdida de tejidos menores                                    | 5 (2,5)    |
| Trombosis venosa  | 14 (7)     |
| Diabetes mellitus   | 15 (7,5)   |
| Pulmonar:   | 9 (4,5)    |
| Fibrosis pulmonar   | 2 (1)      |
| Pulmón contraído  | 1 (0,5)    |
| Fibrosis pleural  | 5 (2,5)    |
| Hipertensión arterial pulmonar                                | 1 (0,5)    |
| Gastrointestinal:   | 5 (2,5)    |
| Esplenectomía   | 2 (1)      |
| Colecistectomía   | 3 (1,5)    |
| Neoplasias  | 5 (2,5)    |
| <b>Otras manifestaciones relacionadas con LES</b>             |            |
| Hiperlipidemia  | 35 (17,4)  |
| Síndrome antifosfolípido                                      | 33 (16,4)  |
| Rhupus  | 16 (8)     |
| Lupus discoide  | 7 (3,4)    |
| Síndrome de Sjögren   | 3 (1,4)    |

mayor actividad que las mujeres. Los pacientes con tiempos de evolución y seguimiento menor a 10 años presentaron actividad significativamente más alta. Los pacientes con actividad renal, neurológica, vasculitis, fatiga/fiebre y miositis se asociaron significativamente con mayor índice de actividad de la enfermedad, al igual que aquellos que presentaron más de 3 reactivaciones durante el seguimiento. No se observaron diferencias en las medias del índice de actividad con relación al nivel escolar y la edad de inicio de la enfermedad. Por otra parte, los pacientes con mayor promedio MEX-SLEDAI recibieron dosis más altas de prednisona,

pulsos de ciclofosfamida, metilprednisolona, inmunomoduladores, terapia biológica y se relacionaron significativamente con los fallecimientos.

Al analizar los valores promedio de SLICC-ACR-DI con las mismas variables (tabla 4) se observa que los hombres muestran índices de mayor daño que las mujeres, pero no significativos, y aquellos con evolución y seguimiento mayor a 10 años y con más de 3 recaídas presentaron mayor daño orgánico. Los órganos más afectados fueron el musculoquelético, renal, gonadal, neurológico, ocular y cardíaco, entre otros; todos con diferencias significativas respecto a los que no presentaron daño a dicho órgano. Los promedios del SLICC-ACR-DI fueron significativamente más altos en los fallecidos y en los que recibieron dosis mayores de prednisona, inmunomoduladores, pulsos de ciclofosfamida, pulsos de metilprednisolona y terapia biológica, con respecto a aquellos con menor actividad y daño acumulado.

Durante el periodo de seguimiento los 19 fallecimientos fueron principalmente por complicaciones vasculares sistémicas, sepsis e insuficiencia renal y hepática, y cursaron con actividad persistente severa. El índice promedio MEX-SLEDAI fue significativamente mayor en los fallecidos que en los que permanecieron vivos ( $7,81 \pm 3,82$  vs.  $4,25 \pm 2,48$ ,  $p = 0,00079$ ), así como el índice promedio de SLICC-ACR-DI ( $2,77 \pm 1,55$  vs.  $0,93 \pm 1,13$ ,  $p = 0,00006$ ) (tabla 5).

Se calculó la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo de evolución (fig. 3), y se observa una supervivencia del 98,9% (IC 95%: 97,3–100%) a los 5 años, del 94,4% (IC 95%: 90,7–98,3%) a los 10 años y del 87,8% (IC 95%: 81,8–94,3%) a los 20 años. Al finalizar el seguimiento la supervivencia fue del 43,7% (IC 95%: 20,5–93,1%) en aquellos pacientes que presentaron 30 años de evolución.

## Discusión

Es el primer estudio sobre el seguimiento de la actividad clínica y daño acumulado en una cohorte dinámica de pacientes derechohabientes con diagnóstico de LES, que acudieron regularmente al servicio de reumatología de un hospital público de tercer nivel que recibe pacientes de los 3 estados de la península de Yucatán en México: Yucatán, Campeche y Quintana Roo. Los pacientes de esta región son un grupo étnico/racial mestizo poco estudiado, con descendencia amerindia maya, que comparten características sociodemográficas, culturales, geográficas y raciales, diferente a otros de Latinoamérica<sup>11,12</sup>.

Se han reportado incidencias y prevalencias de la enfermedad que varían según las poblaciones en distintas áreas geográficas y grupos étnicos/raciales. En Estados Unidos, durante el periodo de 2002 a 2004, Lim et al. estudiaron 1.446 casos de LES procedentes de 2 comunidades de Georgia (Fulton y DeKalb), y estimaron una incidencia y prevalencia ajustada por edad de 5,6/100.000 y 74,4/100.000, respectivamente, mucho más alta en las mujeres de color que en los hombres<sup>25</sup>. Somers et al. estudiaron 2.139 casos de una población sociodemográfica diversa del sureste de Michigan, y reportaron una incidencia y prevalencia similares de 5,5/100.000 y 72,8/100.000, respectivamente, siendo las mujeres de color las más afectadas<sup>26</sup>. Por otra parte, en el periodo de 2007 a 2009 Dall'Era et al. analizaron 1.257 casos de San Francisco, incluyendo diferentes grupos étnicos como caucásicos, asiáticos, afroamericanos e hispanos, y reportaron una incidencia y prevalencia en hispanos de 5,6 y 110,5/100.000 habitantes, respectivamente<sup>27</sup>. En el mismo periodo Izmirly et al. estudian 1.078 casos de Nueva York y observaron una incidencia y prevalencia en hispanos de 4,1 y 84,6/100.000 respectivamente<sup>28</sup>. En México Peláez-Ballestas et al., estudiando el dolor musculoesquelético no traumático, durante los últimos 7 días, en 5 regiones de México y el sureste del país, incluyendo

**Tabla 3**  
Análisis de los valores promedio de índice de actividad (MEX-SLEDAI) con diversas variables de la enfermedad en el grupo total de pacientes (n = 200)

| Variables  | Media MEX-SLEDAI   |                 | p                     |
|--|--|-----------------|-----------------------|
| Sexo (F: femenino, M: masculino)                       | F = 4,3  | M = 7,5         | 0,009                 |
| Tiempo de inicio de LES                                | Juvenil = 5,3  | Adulto = 4,4    | 0,13                  |
| Nivel escolar  | Bajo = 4,3, medio = 4,9, alto = 4,3  |                 | 0,41 <sup>a</sup>     |
| Tiempo de evolución                                    | ≤ 10 años = 5,7,   | > 10 años = 3,7 | < 0,0001              |
| Tiempo de seguimiento                                  | ≤ 10 años = 5,4  | > 10 años = 3,7 | < 0,0001              |
| Recaídas   | ≤ 3 = 3,9  | > 3 = 5,3       | 0,001                 |
| Manifestaciones clínicas relacionadas con la actividad | Sí   | No              |                       |
| Mucocutáneo  | 4,5  | 5,3             | 0,61                  |
| Inmunológico   | 4,5  | 3,9             | 0,63                  |
| Artritis   | 4,6  | 4,2             | 0,50                  |
| Fatiga/Fiebre  | 4,8  | 3,7             | 0,02                  |
| Hematológico   | 5,0  | 4,2             | 0,08                  |
| Renal  | 5,9  | 3,5             | < 0,0001              |
| Neurológico  | 6,3  | 3,9             | < 0,0001              |
| Vasculitis   | 6,0  | 4,1             | < 0,0001              |
| Serositis  | 5,2  | 4,4             | 0,10                  |
| Miositis   | 8,0  | 4,2             | < 0,0001              |
| Tratamiento  |  |                 |                       |
| Prednisona mg/día                                      | ≤ 5 = 2,5 <sup>a</sup> , 5-30 = 4,7 <sup>b</sup> , ≥ 30 = 7,8 <sup>b</sup> |                 | < 0,0001 <sup>a</sup> |
| Azatioprina  | 4,6  | 3,1             | 0,048                 |
| Hidroxicloroquina                                      | 4,6  | 4,3             | 0,66                  |
| Pulsos de ciclofosfamida                               | 5,3  | 2,9             | < 0,0001              |
| Pulsos de metilprednisolona                            | 5,4  | 3,1             | < 0,0001              |
| Ácido micofenólico                                     | 5,5  | 3,8             | < 0,0001              |
| Metrotexato  | 4,6  | 4,5             | 0,89                  |
| Rituximab  | 6,2  | 4,3             | 0,005                 |
| Fallecidos   | 7,7  | 4,2             | 0,001                 |

p: pruebas «t» de Student.

<sup>a</sup> Análisis de varianza.

<sup>b</sup> Diferencia significativa entre medias.

**Tabla 4**  
Análisis de los valores promedio del índice de daño acumulado (SLICC-ACR-DI) con diversas variables de la enfermedad en el grupo total de pacientes (n = 200)

| Variables                          | Media SLICC-ACR-DI   |                  | p                     |
|------------------------------------|--|------------------|-----------------------|
| Sexo (F = femenino, M = masculino) | F = 1,1  | M = 1,5          | 0,21                  |
| Tiempo de inicio de LES            | Juvenil = 1,0  | Adulto = 1,1     | 0,75                  |
| Nivel escolar                      | Bajo = 1,8 <sup>b</sup> , medio = 1,2, alto = 0,93 <sup>b</sup>              |                  | 0,05 <sup>a</sup>     |
| Tiempo de evolución                | ≤ 10 años = 0,78   | > 10 años = 1,3  | 0,001                 |
| Tiempo de seguimiento              | ≤ 10 años = 0,72   | > 10 años = 1,48 | < 0,0001              |
| Recaídas                           | ≤ 3 = 0,59   | > 3 = 1,72       | < 0,0001              |
| Órganos con daño acumulado         | Sí   | No               |                       |
| Musculoesquelético                 | 1,9  | 0,78             | < 0,0001              |
| Fallo gonadal prematuro            | 2,2  | 0,75             | < 0,0001              |
| Renal                              | 2,1  | 0,86             | < 0,0001              |
| Neurológico                        | 2,3  | 0,73             | < 0,0001              |
| Ocular                             | 2,4  | 0,94             | 0,001                 |
| Piel                               | 2,6  | 0,90             | < 0,0001              |
| Cardíaco                           | 2,9  | 0,91             | < 0,0001              |
| Vascular                           | 2,4  | 0,98             | 0,003                 |
| Diabetes mellitus                  | 1,7  | 1,10             | 0,072                 |
| Pulmonar                           | 2,5  | 1,00             | 0,001                 |
| Gastrointestinal                   | 2,7  | 1,10             | 0,006                 |
| Neoplasias                         | 2,7  | 1,10             | 0,004                 |
| Tratamiento                        |  |                  |                       |
| Prednisona mg/día                  | ≤ 5 = 0,39 <sup>b</sup> , 5-30 = 1,28 <sup>b</sup> , ≥ 30 = 2,0 <sup>b</sup> |                  | < 0,0001 <sup>a</sup> |
| Azatioprina                        | 1,1  | 0,67             | 0,17                  |
| Hidroxicloroquina                  | 1,2  | 0,62             | 0,005                 |
| Pulsos de ciclofosfamida           | 1,4  | 0,47             | < 0,0001              |
| Pulsos de Metilprednisolona        | 1,5  | 0,49             | < 0,0001              |
| Ácido micofenólico                 | 1,2  | 1,0              | 0,24                  |
| Metrotexato                        | 1,3  | 1,1              | 0,41                  |
| Rituximab                          | 1,9  | 1,0              | 0,02                  |
| Fallecidos                         | 2,8  | 0,93             | < 0,0001              |

Prueba «t» de Student.

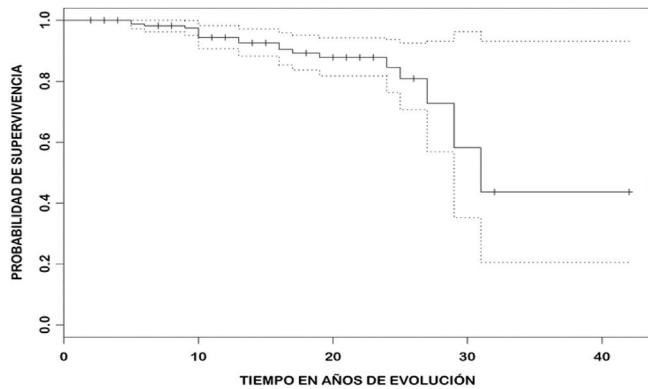
<sup>a</sup> Análisis de varianza.

<sup>b</sup> Diferencia significativa entre medias.

**Tabla 5**

Características clínicas de los fallecidos durante el seguimiento de la cohorte de 200 pacientes

| Variables                                    | N (%)     |
|--|-----------|
| <i>Fallecidos</i>                            | 19 (9,50) |
| Vasculitis sistémica/sepsis gastrointestinal | 7 (36,84) |
| Insuficiencia renal crónica y hepática       | 4 (21,05) |
| Melanoma y tumor retroocular                 | 2 (10,52) |
| Trombosis pulmonar                           | 2 (10,52) |
| Vasculitis del sistema nervioso central      | 2 (10,52) |
| Neumonitis/insuficiencia respiratoria        | 1 (5,26)  |
| Pericarditis                                 | 1 (5,26)  |

**Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia (línea continua) en relación con el tiempo de evolución, con intervalo de confianza de 95% (líneas punteadas) de los 200 pacientes con LES.

Yucatán, por metodología COPCORD reportan una prevalencia de LES nacional de 0,06% y en Yucatán de 0,07% (IC 95%: 0,01-0,02)<sup>29</sup>. En nuestro estudio, considerando el número de pacientes analizados en el periodo de 18 años (1999-2016), la incidencia y prevalencia anual promedio estimada de la enfermedad en una institución de salud pública de tercer nivel en la península de Yucatán, es menor comparada con las mencionadas anteriormente que se realizaron de manera multicéntrica y en población abierta. Sin embargo, la incidencia y prevalencia en el Estado de Yucatán tienden a ser similares, y parece correlacionar con la prevalencia reportada por Peláez-Ballestas et al.

En relación con la enfermedad, a pesar del tamaño de la muestra y del largo periodo de seguimiento, nuestros datos muestran mayor frecuencia en pacientes mujeres (92,5%) respecto a los hombres (7,5%), y correlacionan con lo reportado en los estudios GLADEL (89% vs. 11%) y LUMINA (93% vs. 7%). La edad de inicio en nuestros pacientes se asocia con la etapa reproductiva documentada y muestra correlación con lo reportado en estos mismos estudios<sup>8,9</sup>.

Durante el seguimiento de la evolución clínica observamos que la mayoría de nuestros pacientes cursaron con actividad persistente, seguido de reactivaciones/remisiones y remisión clínica. Este comportamiento clínico es similar al reportado por Barr et al., quienes mediante evaluación médica global encontraron un 58% de actividad persistente, un 26% de reactivaciones/remisiones y un 16% de remisión, y con MEX-SLEDAI del 40% de actividad crónica, 35% de reactivaciones/remisiones y 25% de remisiones<sup>21</sup>. Por otra parte, en nuestra cohorte observamos un retraso en el diagnóstico, con una media de 6 meses desde el inicio de los síntomas, y el curso clínico más frecuente fue la actividad persistente y las reactivaciones leves a moderadas, similar a lo reportado por Nikpour et al.<sup>30</sup>. El valor promedio MEX-SLEDAI en nuestra cohorte fue de  $4,63 \pm 2,85$ , menor a la del estudio GLADEL, de  $8,6 \pm 4,9$ , probablemente relacionado con que en nuestra cohorte de pacientes todos contaban con servicio médico de seguridad social y seguimiento continuo cada 3 meses en el área de reumatología. Durante

el seguimiento los pacientes hombres presentaron índices de actividad significativamente más altos que las mujeres, comparable al estudio de Molina et al. en pacientes latinoamericanos varones que cursaron con enfermedad más grave<sup>31</sup>.

En relación con las manifestaciones clínicas relacionadas con la actividad de la enfermedad encontramos mayor frecuencia de mucocutáneas y de fatiga/ fiebre respecto al estudio de GLADEL (90,7% y 52,9%). Sin embargo, observamos menor frecuencia de manifestaciones musculoesqueléticas, renales y hematológicas con las reportadas por LUMINA (93%, 62%, 90%) y GLADEL (92,5%, 58,3%, 74,3%), y las neurológicas y pleuritis fue similar a la de los mestizos de GLADEL (27,7% y 20,9%)<sup>8,9</sup>.

Con relación al SLICC-ACR-DI el valor promedio fue de  $1,1070 \pm 1,29$ , mayor que lo reportado por GLADEL ( $0,59 \pm 1$ ), probablemente debido al mayor tiempo de evolución y seguimiento de nuestra cohorte. Por otra parte, el empleo de esteroides orales e intravenosos, antimaláricos (hidroxicloroquina) e inmunosupresores (azatioprina y ciclofosfamida) en nuestra cohorte de pacientes fueron ligeramente mayores que en el estudio GLADEL, lo cual muestra relación con el incremento en el daño orgánico y la duración del seguimiento. Sin embargo, observamos una supervivencia de 98,9% a los 5 años de evolución, mayor que la reportada en el estudio GLADEL de 95% a 4 años. El daño orgánico a nivel musculoesquelético y fallo gonadal no influyeron en la supervivencia, en tanto que los pacientes con mayor actividad y daño a nivel renal, neurológico y cardiopulmonar recibieron dosis mayores de esteroides, inmunosupresores y terapia biológica, lo que se relaciona con un mejor control de la actividad y recaídas e incremento del daño orgánico. El 9,5% de los fallecimientos se asoció a actividad persistente elevada con daño orgánico acumulado relacionados con vasculitis sistémica, sepsis gastrointestinal, insuficiencia renal crónica y hepática, y en menor proporción neoplasias.

## Conclusiones

El curso y la presentación clínica durante el seguimiento en la cohorte de pacientes con LES de la península de Yucatán parece ser similar a lo descrito en otras poblaciones de Latinoamérica. Sin embargo, durante el seguimiento observamos predominio de actividad persistente con reactivaciones leves a moderadas, y comportamiento más agresivo en hombres que en mujeres; a mayor tiempo de evolución y seguimiento se observa disminución de la actividad clínica e incremento del daño acumulado, probablemente condicionado por el tratamiento. El promedio MEX-SLEDAI en nuestro estudio fue menor a lo reportado en otras cohortes, en tanto que el promedio SLICC-ACR-DI se incrementó durante el seguimiento. La mayor supervivencia observada y menor afectación renal nos sugiere un curso más benigno de la enfermedad en la población de la península de Yucatán, México.

## Conflicto de intereses

Todos los autores refieren no tener conflicto de intereses en relación con la presente investigación.

## Bibliografía

- Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1994;330:1871–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199406303302608>.
- Vyse TJ, Kotzin BL. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Ann Rev Immunol.* 1998;16:261–92. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.261>.
- Gilboe IM, Kvein TK, Husby G. Disease course in systemic lupus erythematosus changes in health status, disease activity and organ damage after 2 years. *J Rheumatol.* 2001;28:266–74. PMID: 11246660.
- Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992;19:1551–8. PMID: 1464867.

5. Uribe AG, Vila LM, McGwin G Jr, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The systemic lupus activity measure—revised, the Mexican systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol*. 2004;31:1934–40. PMID: 15468356.
6. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363–9. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390303>.
7. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology. Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:809–13. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400506>.
8. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and diseases heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine*. 2004;83:1–17. <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000104742.42401.e2>.
9. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus*. 1999;8:197–209. <http://dx.doi.org/10.1191/096120399678847704>.
10. Alarcón-Riquelme ME, Ziegler JT, Molineros J, Howard TD, Moreno-Estrada A, Sánchez-Rodríguez E, et al. Genome-wide association study in an Amerindian ancestry population reveals novel systemic lupus erythematosus risk loci and the role of European admixture. *Arthritis Rheum*. 2016;68:932–43. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39504>.
11. Martínez-Cortés G, Salazar-Flores J, Haro-Guerrero J, Rubí-Castellanos R, Velarde-Félix JS, Muñoz Valle JF, et al. Maternal admixture and population structure in Mexican-mestizos based on DNA haplogroups. *Am J Phys Anthropol*. 2013;151:526–37. <http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.22293>.
12. Rubí-Castellanos R, Martínez-Cortés G, Muñoz-Valle JF, González-Martín A, Cerda-Flores RM, Anaya-Palafox M, et al. Pre-Hispanic Mesoamerican demography approximates the present-day ancestry of mestizos throughout the territory of Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 2009;139:284–94. <http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.20980>.
13. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernández-López JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican mestizo population to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2009;106:8611–6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0903045106>.
14. Valencia-Pacheco G, Cámara-Cruz D, González-Herrera LJ, Pérez-Mendoza GJ, Adrián-Amaro GI, Nakazawa-Ueji YE, et al. Copy number variation of TLR-7 gene and its association with the development of systemic lupus erythematosus in female patients from Yucatan Mexico. *Genet Epigenet*. 2014;6:31–6. <http://dx.doi.org/10.4137/CEG.S16707>.
15. Valencia-Pacheco G, Novelo-Noh IB, Velasco-Cárdenas RM, Angulo-Ramírez AV, López-Villanueva RF, Quintal-Ortiz IG, et al. Expression of TLR-7, MyD88 NF- $\kappa$ B, and INF- $\alpha$  in B Lymphocytes of Mayan women with systemic lupus erythematosus in Mexico. *Front Immunol*. 2016;7:1–7. <http://dx.doi.org/10.3389/immu.2016-00022>.
16. Ramírez-Bello J, Cadena-Sandoval D, Fragoso JM, Barbosa-Cobos RE, Moreno-Eutimio MA, Saavedra-Salinas MA, et al. The VEGFA1154G/A polymorphism is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis but not with systemic lupus erythematosus in Mexican women. *J Gene Med*. 2018;20:e3024. <http://dx.doi.org/10.1002/jgm.3024>.
17. López-Cano DJ, Cadena-Sandoval D, Beltrán-Ramírez O, Barbosa Cobos RE, Sánchez-Muñoz F, Amezcua-Guerra LM, et al. The PTPN22 R263Q polymorphism confers protection against systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, while PTPN22 R620W confers susceptibility to Graves' disease in a Mexican population. *Inflamm Res*. 2017;66:775–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-017-1056-0>.
18. Alemán-Ávila I, Jiménez-Morales M, Beltrán-Ramírez O, Barbosa-Cobos RE, Jiménez-Morales S, Sánchez-Muñoz F, et al. Functional polymorphisms in pre-miR146a and pre-miR499 are associated with systemic lupus erythematosus but not with rheumatoid arthritis or Graves' disease in Mexican patients. *Oncotarget*. 2017;8:91876–86. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19621>.
19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271–7. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780251101>.
20. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) Punto 32, [consultado 25 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-las-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>.
21. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2682–8. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6).
22. Galarza-Maldonado C, Kourlovitch MR, Molineros JE, Cardiel MH, Zurita L, Soroka NF, et al. The administration of low doses of rituximab followed of hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;10:108–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.012>.
23. Secretaría de educación Pública. Dirección general de planeación y programación [Internet]. Glosario de términos. 2008. México [consultado 8 Mar 2020]. Disponible en: <http://planeacion.sec.gob.mx/uepo/Glosarios/Inicio/2016/2017/BASICA2016.pdf>.
24. Anuarios estadísticos ISSSTE del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado ISSSTE [consultado 19 abril 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx>.
25. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley K, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004. The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:357–68. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38239>.
26. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus. The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:369–78. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38238>.
27. Dall'Era M, Cisternas MG, Snipes K, Herrinton LJ, Gordon C, Helmick CG. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in San Francisco County California: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1996–2005. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40191>.
28. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan) New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:2006–17. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40192>.
29. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic disease in Mexico. A study of 5 Regions based on the COPCORD methodology. *J Rheum*. 2011;86:3–8. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100951>.
30. Nikpour M, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2009;61:1152–8. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24741>.
31. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel M, Uribe O, Gómez LJ, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:124–30. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199605000-00002>.