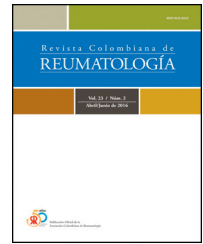




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Daño de órgano en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico: caracterización y factores asociados



Luis Fernando Pinto-Peñaranda^{a,*}, Andrés Felipe Echeverri-García^a,
Carlos Jaime Velásquez-Franco^b, Miguel Antonio Mesa-Navas^b,
Carolina Muñoz-Grajales^a, Mónica Zuluaga-Quintero^c, Sebastián Herrera-Uribe^d
y Javier Darío Márquez-Hernández^a

^a Reumatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^d Reumatología, Hospital General, ART-Médica, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de diciembre de 2017

Aceptado el 6 de marzo de 2018

On-line el 12 de mayo de 2018

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Daño orgánico

SLICC/ACR SDI

R E S U M E N

El daño irreversible de órgano es predictor de morbilidad, mortalidad, mayor acúmulo de daño y mala calidad de vida en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Objetivos: Caracterizar el daño y los factores que mejor lo explican, en una población de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico.

Métodos: Estudio retrospectivo de seguimiento a una cohorte. El daño se midió con el SLICC/ACR (índice de Systemic Lupus International Collaborating Clinics y del American College of Rheumatology) y la actividad de la enfermedad por SELENA SLEDAI. La caracterización del daño se hizo mediante estadística descriptiva, los factores asociados con el desenlace se evaluaron con Chi² de Pearson o Fisher, t de Student o U de Mann-Whitney; la proporción de pacientes que acumularon daño se evaluó con el test de Friedman y el puntaje acumulado con el test de Wilcoxon. La determinación de los factores asociados independientemente con el desenlace se hizo con una regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 161 pacientes con diagnóstico *de novo* y seguimiento mínimo de un año; el 28,9% sufrió daño. Los dominios más representados fueron el neuropsiquiátrico, renal y vascular. Los anticuerpos antifosfolípido, las dosis promedio de prednisolona mayores a 12,5 mg/día y presentar 2 o más recaídas se asociaron independientemente al daño orgánico.

Conclusiones: Los anticuerpos antifosfolípido, la dosis de esteroides y la frecuencia de recaídas se asocian al daño orgánico en una población colombiana de pacientes con lupus eritematoso sistémico.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lfpneumatologo@hotmail.com (L.F. Pinto-Peñaranda).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.03.003>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Organ damage in a cohort of Colombian patients with systemic lupus erythematosus: Characterisation and associated factors

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Organ damage
SLICC/ACR SDI

Irreversible organ damage is a predictive factor of morbidity, mortality, increased accumulation of damage, and poor quality of life in patients with systemic lupus erythematosus.

Objectives: To describe the damage, and the factors that best explain it, in a population of Colombian patients.

Methods: A retrospective follow-up study of a patient cohort. The damage was measured using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) and the American College of Rheumatology (ACR) index, and disease activity by SELENA SLEDAI. Descriptive statistics were used to describe the damage. The factors associated with the outcome were evaluated with Pearson's or Fisher's χ^2 , Student's *t* or Mann-Whitney's *U*. The proportion of patients that accumulated damage was evaluated with the Friedman test, and the cumulative score with the Wilcoxon test. The determination of the factors independently associated with the outcome was performed using logistic regression.

Results: A total of 161 patients with recent diagnosis, and followed for one year or more, were included, 28.9% of whom had suffered damage. The most represented domains were neuropsychiatric, renal and vascular. Anti-phospholipid antibodies, mean doses of prednisolone greater than 12.5 mg/day, and suffering 2 or more relapses were independently associated with organ damage.

Conclusions: Anti-phospholipid antibodies, steroid doses and frequency of relapses are associated with organ damage in a Colombian population of patients with systemic lupus erythematosus.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Aunque la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado de forma significativa, la mortalidad sigue siendo alta¹ y el daño irreversible de órgano, especialmente renal^{2,3} y neurológico^{4,5}, afecta este desenlace.

El acúmulo de daño determina mayor morbilidad, mortalidad^{6,7}, daño, mala calidad de vida⁸⁻¹⁰, hospitalizaciones, requerimiento de diálisis y trasplante renal, y costos para los sistemas de salud^{11,12}.

Los factores que se han asociado al acúmulo de daño de órgano en los pacientes con LES son la raza¹³, edad de inicio^{14,15}, sexo masculino^{16,17}, diagnóstico después de los 50 años¹⁸, duración¹³ y actividad de la enfermedad^{8,19}, recaídas²⁰, dosis de esteroides^{21,22}, anticuerpos antifosfolípido (APL), anti-ADN y anti-Ro^{23,24} y uso de inmunosupresores^{25,26}. Los antimaláricos son factores protectores para este desenlace^{27,28}.

El propósito del estudio fue reconocer cuáles son los dominios y manifestaciones específicas que caracterizan el daño de órgano en una población de pacientes colombianos con LES y determinar los factores que mejor lo explican.

Pacientes y métodos

Se hizo un estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes mayores de 16 años que cumplieron al

menos 4 criterios de clasificación ACR (American College of Rheumatology) al momento del diagnóstico de LES y que fueron seguidos por más de un año en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Medellín (Colombia). Solo se incluyeron aquellos con diagnóstico nuevo en la institución para asignar adecuadamente el daño de órgano; se excluyeron aquellos con lupus inducido por medicamentos y a los que tenían síndromes de superposición con esclerosis sistémica o dermatomiositis.

La actividad lúpica se midió con SELENA SLEDAI²⁹ y el daño de órgano con el índice de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR SDI³⁰. Se definió recaída del LES por el aumento mínimo de 3 puntos en SELENA SLEDAI, por la necesidad de incremento de la dosis de esteroides o de iniciar un nuevo inmunosupresor o por la hospitalización por lupus²⁰.

Las variables estudiadas fueron sexo, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento, nefritis lúpica, hipertensión arterial, puntaje de SELENA SLEDAI al diagnóstico y durante el seguimiento, número de recaídas, APL (anticardiolipinas IgG e IgM, anti- β 2 glicoproteína 1 IgG e IgM y anticoagulante lúpico), anti-Ro y anti-ADN, dosis diaria y acumulada de prednisolona y uso de pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, antimaláricos, azatioprina y micofenolato.

Análisis estadístico

La población se caracterizó con estadística descriptiva. La asociación entre los factores de riesgo y el daño de órgano se

Tabla 1 – Características clínicas basales de la población

Variables	Frecuencia
Daño orgánico	29,8% (n 48)
Puntaje de daño	
1-2	25,5% (n 41)
≤ 3	4,5% (n 7)
Edad al diagnóstico	27 años (RIC 24); 16-78
Seguimiento	31,5 meses (RIC 30); 12-84
SELENA SLEDAI basal	11 puntos (RIC 8); 3-32
SELENA SLEDAI (evolución)	5,7 puntos (RIC 4,6); 1-17,6
Número de recaídas	1 (RIC 1); 0-12
Nefritis lúpica	46% (n 74)
Síndrome antifosfolípido	12,4% (n 20)
Dosis diaria de prednisolona	10,4 mg (RIC 7,51 mg); 0-44
Anticuerpos antifosfolípido	44% (60/136)
Anticuerpos anti-ADN	72% (112/156)
Anticuerpos anti-Ro	37,5% (56/149)

evaluó con las pruebas exacta de Fisher o Pearson y t de Student o U de Mann-Whitney, de acuerdo con el caso; para evaluar la proporción de pacientes con acúmulo de daño se utilizó el test de Friedman y para la acumulación de daño durante el seguimiento, el test de Wilcoxon. En el análisis multivariado de regresión logística se incluyeron las variables con $p < 0,25$ que tuvieron OR brutos significativos en el análisis univariado. La colinealidad se determinó por criterios clínicos; las variables consideradas colineales fueron excluidas del modelo estadístico final.

El daño de órgano se categorizó como leve (1-2 puntos) y grave (≥ 3 puntos)²⁹, el puntaje de SELENA SLEDAI en ≤ 10 y mayor de 10 puntos al inicio de la enfermedad y en 3-8 y ≥ 9 puntos durante el seguimiento. La dosis diaria de prednisolona se categorizó en $\leq 7,5$; 7,6-12,5 y superior a 12,5 mg. No se hizo imputación de los datos perdidos de los autoanticuerpos.

Para el análisis se utilizó el software SPSS versión 21, licencia Universidad CES.

La investigación fue aprobada por los Comités de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe y de la Universidad CES.

Resultados

La población está constituida por 161 pacientes con diagnóstico de novo de LES, el 93,7% mujeres, seguidos durante 31,5 meses (RIC 30, de 12 a 84 meses) (tabla 1). El diagnóstico se hizo entre los 16 y los 25 años en el 46% de los casos, entre los 26 y los 50 años en el 39,8%, después de los 50 años en el 14,2% de ellos. El 44% de los sujetos presentaron nefritis lúpica, el 26,1% hipertensión arterial y el 5% fallecieron.

El 53,4% de los pacientes tuvieron puntaje basal de SELENA SLEDAI mayor a 10 puntos y el 18%, puntaje mayor a 9 puntos durante el seguimiento. El 99,4% de los pacientes recibieron prednisolona, el 31,7% ciclofosfamida, el 28,6% pulsos de metilprednisolona, el 89,4% antimaláricos (69,6% cloroquina y 21,1% hidroxiclороquina), el 25,5% azatioprina y el 32,9% micofenolato.

El daño de órgano se presentó en el 29,8% de los pacientes, con una tasa de incidencia de 1/10 pacientes/año y fue grave en el 14,5% de los casos. Se observó un aumento de la proporción de pacientes con daño entre el primero y el quinto año

($p = 0,03$), especialmente a los 12, 36 y 48 meses ($p = 0,000$, $0,005$ y $0,011$).

El dominio más comprometido fue el neuropsiquiátrico (13%), seguido del renal (6,8%), vascular (5,6%) y pulmonar (4,3%). Las manifestaciones más frecuentes en cada uno de ellos fueron la enfermedad cerebrovascular (6,8%), falla renal crónica terminal (4,3%), trombosis venosa profunda con edema residual (4,9%) e hipertensión pulmonar (1,8%), respectivamente (tabla 2).

El sexo masculino, nefritis lúpica, hipertensión arterial, SELENA SLEDAI basal y durante la evolución, APL, número de criterios ACR y de recaídas, uso de azatioprina y ciclofosfamida y dosis diarias de prednisolona y acumuladas de metilprednisolona se asociaron al daño en el análisis univariado y se incluyeron en el modelo de regresión logística.

Presentar 2 o más recaídas durante la evolución (OR ajustado: 2,72; IC 95%: 1,19-6,23), haber recibido una dosis promedio de prednisolona mayor a 12,5 mg/día en el curso de la enfermedad (OR ajustado: 5,15; IC 95%: 1,5-17,65) y la presencia de APL (OR ajustado: 10,9; IC 95%: 1,23-96,88) fueron los determinantes independientes de daño irreversible de órgano en la población (tabla 3).

Discusión

El 29,8% de los pacientes sufrió daño, con una tasa de incidencia de 1 por cada 10 pacientes/año; en el 15% de los casos el daño fue grave. Los dominios más afectados fueron el neuropsiquiátrico, renal y vascular periférico. Los APL, dosis promedio de prednisolona mayores a 12,5 mg/día y el número de recaídas fueron las variables explicativas del desenlace. El amplio intervalo de confianza del OR para los APL se atribuye al tamaño de la muestra.

La tasa de acúmulo de daño y los dominios afectados en la población son diferentes a los observados en otras cohortes en las que el sistema musculoesquelético es el más comprometido³¹⁻³³, seguido por piel, riñones y sistema nervioso central³⁴⁻³⁶. En la tabla 4 se comparan los hallazgos del daño orgánico en la población estudiada con otras cohortes.

Medina et al.³⁷ encuentran daño en el 45,9% de los casos en una cohorte de pacientes colombianos; los dominios más comprometidos fueron: neuropsiquiátrico (20,2%), renal (11%), vascular periférico (11%), pulmonar (9,2%) y musculoesquelético (6,4%), similar a lo observado por nosotros. Además, encuentran correlación entre el nivel educativo, estrato socioeconómico y componente físico de SF-36, con el puntaje de SLICC-ACR SDI, pero no evalúan los factores independientemente asociados al daño orgánico.

En pacientes brasileiros, el cutáneo es el dominio más comprometido. Soares et al.³⁸ encuentran asociación entre daño y número de criterios ACR, APL, edad, metilprednisolona y duración del uso de esteroides. Los dominios más afectados fueron piel, musculoesquelético y neuropsiquiátrico. Guarize et al.³⁹ observan que el daño fue principalmente cutáneo, seguido por el renal y el neuropsiquiátrico.

En una serie de pacientes cubanos⁴⁰ el 48,8% presentó daño, principalmente musculoesquelético, neuropsiquiátrico y cutáneo, y los factores asociados fueron dosis altas de prednisolona, leucocitopenia y duración de la enfermedad.

Tabla 2 – Caracterización del daño orgánico en una población de pacientes colombianos con LES

Dominios	%	Ítems				
Neuropsiquiátrico	13	ACV 6,8%	Convulsiones 2,5%	Neuropatía periférica 2,5%	Mielitis transversa 1,9%	Disfunción cognitiva 1,6%
Renal	6,8	IRCT 4,3%	Proteinuria > 3,5 g 1,9%	TFG < 50% 1,2%		
Vascular	5,6	TVP con edema 4,9%	Úlcera o estasis 1,06%			
Pulmonar	4,3	Hipertensión pulmonar 1,9%	Fibrosis pulmonar 1,2%	Infarto pulmonar 0,6%	Pulmón encogido 0,6%	
Musculoesquelético	3,7	Osteonecrosis 2,5%	Osteoporosis con fractura 0,6%	Osteomielitis 0,6%		
Cardiovascular	3,1	Miocardopatía dilatada 2,5%	Pericarditis crónica 0,6%			
Gastrointestinal	1,9	Infarto 1,2%	Peritonitis crónica 0,6%			
Ocular	0,6	Infarto retiniano 0,6%				

ACV: accidente cerebrovascular; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 3 – Variables que explican el daño orgánico en la población

	OR brutos IC 95%	OR ajustados IC 95%
Número de recaídas		
0-1	1	1
≥ 2	4,67 (2,25-9,57)	2,72 (1,19-6,23)
Dosis diaria de prednisolona		
<7,5 mg	1	1
7,6-12,5 mg	2,28 (0,81-6,42)	1,71 (0,54-5,39)
>12,5 mg	7,56 (2,74-20,83)	5,15 (1,5-17,65)
Anticuerpos antifosfolípido	13,9 (1,75-109,9)	10,9 (1,23-96,88)
Nefritis	2,61 (1,3-5,24)	1,27 (0,46-3,51)
Uso de ciclofosfamida	2,79 (1,47-5,67)	1,07 (0,39-2,98)
Dosis acumulada de metil-PDN		
500-1.500 mg	1	
>1.500 mg	2,48 (1,17-5,24)	0,69 (0,25-1,91)

Tabla 4 – Comparación de los principales dominios de daño orgánico comprometidos en varias cohortes

EE. UU. Petri ²²	Portugal (Goncalves et al.) ⁴⁴	Inglaterra (Chambres et al.) ⁴³	Argentina (Cassano et al.) ⁴¹	Cuba (Estévez et al.) ⁴⁰	Brasil (Guarize et al.) ³⁹	Brasil (Soares et al.) ³⁸	Colombia (Medina et al.) ³⁷	Colombia (Pinto et al.)
60	37	33	64	48,8	68,3	81-9	45,9	29,8
MSQ 22	MSQ 24,4	NPS 12,5	Renal 23,4	MSQ 19	Piel 35	Piel 50	NPS 20,2	NPS 23
NPS 20	NPS 24,1	Renal 24	NPS 14,3	NPS 16,6	Renal 23	MSQ 32	Renal 11	Renal 6,8
Renal 15	Ocular 17,2	MSQ 21,7	Vascular 14,8	Piel 16,3	NPS 22,9	NPS 22,9	Vascular 11	Vascular 5,6

Datos en porcentaje.
MSQ: musculoesquelético; NPS: neuropsiquiátrico.

El 36% de una población de pacientes argentinos⁴¹ presentó daño al año del diagnóstico de LES, el 46% a los 2 años, el 64% a los 5 y el 81% a los 10 años. Los dominios más afectados fueron el renal, neuropsiquiátrico, cardiovascular y musculoesquelético, mientras que en una cohorte de pacientes mejicanos con LES grave, el 73% tenía daño y los sistemas más comprometidos fueron neuropsiquiátrico, renal, cutáneo y musculoesquelético⁴².

En el Reino Unido⁴³ se encuentra una incidencia de daño del 10% en el primer año de enfermedad, del 33% a los 5 y del 50% a los 10 años; los dominios más comprometidos son neuropsiquiátrico, renal y musculoesquelético. En una cohorte nacional de Portugal⁴⁴ se observa daño en el 37% de los

pacientes, principalmente musculoesquelético, neuropsiquiátrico y ocular. La edad avanzada, duración de la enfermedad, nefritis, APL y uso de esteroides se asocian al daño.

Se ha encontrado asociación entre el sexo masculino y la acumulación y gravedad del daño de órgano en los pacientes con LES^{16,38,45,46}. Sin embargo, Yee et al.²³ no observan más daño en los hombres, similar a lo presentado en la cohorte estudiada por nosotros, aunque este hallazgo pudo estar influido por la pequeña representación de hombres en la población.

En la cohorte GLADEL¹⁴ los pacientes con LES de inicio tardío presentan más daño ocular, pulmonar y cardiovascular, y

mayor mortalidad, pero menos daño cutáneo que los diagnosticados antes de los 50 años. En la cohorte LUMINA¹⁵ estos cursan con menos actividad, pero con mayor mortalidad y acúmulo de daño, especialmente ECV, cataratas y fibrosis pulmonar.

Los pacientes brasileños⁴⁷ con LES de inicio tardío cursan con menor actividad, pero con mayor daño ocular, renal, musculoesquelético, vascular periférico y cardiovascular, diabetes y neoplasia que los diagnosticados antes de los 50 años.

Por el contrario, en una cohorte canadiense⁴⁸ los pacientes con LES de inicio tardío no acumulan más daño de órgano, similar a lo observado en la población de estudio en la que este subgrupo no mostró mayor frecuencia de daño ni mayor puntaje de SDI. La pequeña proporción de pacientes con LES de inicio después de los 50 años de edad incluidos en la serie y el corto tiempo de seguimiento pudieron influir en este hallazgo.

El número de criterios ACR⁴⁹ se ha asociado a la frecuencia de daño orgánico. En nuestra población se observó menor daño en los pacientes con 4 a 6 criterios que en aquellos con 7 o más, pero la diferencia no fue significativa.

Se encuentra relación entre nefritis y daño irreversible en pacientes asiáticos^{2,50}, hispanos⁵¹, caucásicos^{10,52} y afrocaribeños⁵³ con LES. En la población de estudio el análisis univariado mostró que los pacientes con nefritis tuvieron más riesgo de daño orgánico, pero no se asociaron a este desenlace en el análisis multivariado. Probablemente el corto tiempo de seguimiento explique este hallazgo, ya que el dominio renal fue el segundo más comprometido en la cohorte.

El uso de azatioprina, ciclofosfamida^{4,5,11,12} y corticosteroides^{21,22,31,33} se asocia al daño; los antimaláricos son factores protectores^{5,28} al mostrar que disminuyen el riesgo de daño, la trombosis, la insuficiencia renal crónica terminal y la muerte^{5,27,28}. En la población de estudio, la dosis promedio de prednisolona mayor a 12,5 mg/día fue un factor de riesgo independiente para sufrir daño orgánico. Los antimaláricos no se mostraron como protectores, probablemente porque la mayoría de los pacientes fueron tratados con estos medicamentos. Azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato no se comportaron como factores de riesgo.

Los APL predicen daño de órgano, especialmente neuropsiquiátrico⁵⁴. En una población de pacientes caucásicos²⁴ el 54% acumula daño a los 5 años; los APL son los únicos anticuerpos asociados a este desenlace y el síndrome antifosfolípido es el principal predictor de daño y muerte²⁸. De manera similar, la presencia de APL fue el principal factor que explicó la presentación de daño de órgano en la población estudiada por nosotros. Probablemente esta asociación explique por qué el dominio neuropsiquiátrico fue el más comprometido y la ECV su manifestación más frecuente. Los casos de ECV, infarto pulmonar, trombosis venosa profunda, mielitis transversa, infarto retiniano e infarto de tracto gastrointestinal podrían estar relacionados con estados de hipercoagulabilidad mediada por anticuerpos diferentes a los APL.

Varios autoanticuerpos se han asociado a daño de órgano^{7,15}. Yee et al.²³ encuentran asociación entre anticuerpos anti-Ro y daño ocular; otros encuentran asociación entre anti-ADN, anti-Sm y anti-Ro y el puntaje de daño⁵⁵, algo no observado en la población estudiada por nosotros.

La actividad y las recaídas del LES se asocian con mortalidad y daño de órgano^{20,32}. En nuestra población tener 2 o más recaídas se asoció independientemente a la presencia de daño.

Las limitaciones de la investigación son incluir pacientes de un solo centro y el carácter observacional retrospectivo, que implica sesgos de información que no permiten que los resultados sean generalizados. El hecho de no contar uniformemente con todos los autoanticuerpos agrega una limitación importante. Se decidió no hacer imputación de los datos faltantes y asumimos la pérdida de potencia estadística que esto implica. El tamaño de la población y el corto tiempo de seguimiento no permitieron detectar las manifestaciones tardías del daño de órgano, especialmente los cardiovasculares y otros posibles factores asociados.

Conclusiones

El 29,8% de los pacientes sufrió daño de órgano, principalmente neuropsiquiátrico, renal y vascular. Los APL, dosis de prednisolona mayores a 12,5 mg/día y sufrir 2 o más recaídas explicaron la presentación de daño de órgano. Se requieren estudios prospectivos, con mayor número de sujetos y tiempo de seguimiento más largo para caracterizar mejor el acúmulo de daño a largo plazo y sus factores predictores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, la Villa P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine*. 2003;82:299-308.
2. Al Durahim H, Al Ghamdi G, Al Seraya A, Alkhiari R, Al Sayyari A. Predictors of mortality and end stage renal disease in Saudi patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2011;20:1329-35.
3. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2006;69:1846-51.
4. Moss KE, Ioannaou Y, Sultan SM, Isenberg D, HAQ I. Outcome in a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:409-13.
5. Uribe A, McGwin G Jr, Reveille J, Alarcón GS. What have we learned from a 10-year experience with LUMINA (Lupus in Minorities Nature versus Nurture) cohort? *Autoimmun Rev*. 2004;3:321-9.
6. Danila M, Pons-Estel G, Zhang J, Vilá L, Reveille J, Alarcón GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: Data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology*. 2009;48:542-5.
7. Zonana-Nacach A, Yañez P, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Disease activity, damage, survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:997-1000.

8. Fortin PR, Abramowicz M, Neville C, de Berguer R, Fraenkel L, Clarke AE, et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus*. 1998;7:101-7.
9. Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:525-32.
10. Hanly JG. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: Result of a cross-sectional study. *Lupus*. 1997;6:243-7.
11. Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased hospitalizations and death in patients with ESRD secondary to lupus. *Lupus*. 2012;21:1208-13.
12. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2154-60.
13. Sutton E, Davidson J, Bruce I. The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index: A systematic literature review. *Sem Arthritis Rheum*. 2013;43:352-61.
14. Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Wojdyla D, Jacobelli S, Massardo L, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin-Americans: A distinct subgroup? *Lupus*. 2015;24:788-95.
15. Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD, LUMINA study group. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1580-7.
16. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976;75:124-30.
17. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Mandar A, Vila L, Reveille J, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56:622-30.
18. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: Diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006;33:1563-9.
19. Mok CC, Ho Ly, Cheung MY, Yu KL, Ch To. Effect of diseases activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus; a 2-year prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:121-7.
20. Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, Gasparini C, Breda L, Pistorio A, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:515-20.
21. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina J, Moran M, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014;53:1470-6.
22. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the John Hopkins lupus cohort: An update. *Arthritis Care Res*. 1995;8:137-45.
23. Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnsayake D, Gordon C. Association of damage with antibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2003;42:276-9.
24. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Martínez Berriotxo A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:900-5.
25. Bruce I, O'Keefe A, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1706-13.
26. González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin G Jr, Roseman J, Reveille J, et al. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA a multiethnic US cohort. *Lupus*. 2009;18:184-6.
27. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al., LUMINA Study Group. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1168-72.
28. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martínez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:577-83.
29. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630-40.
30. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. Systemic lupus international collaborative clinics: Development of a damage index in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19:1820-1.
31. Nossent JC. SLICC/ACR Damage Index in Afro-Caribbean patients with systemic lupus erythematosus: Changes and relationship to disease activity, corticosteroid therapy and prognosis. *J Rheumatol*. 1998;25:654-9.
32. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid and renal and pulmonary organ score are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:248-54.
33. Sekiya F, Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Takasaki Y. Investigation of occurrence of osteonecrosis of the femoral head after increasing corticosteroids in patients with recurring systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2010;30:1587-93.
34. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, HAQ I, Isenberg D. Outcome in a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:409-13.
35. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A, et al. The GLADEL Multinational Latinamerican prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among «Hispanics». *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:1-17.
36. Uribe A, McGwin G Jr, Reveille J, Alarcón GS. What have we learned from a 10-year experience with LUMINA (Lupus in Minorities Nature versus Nurture) cohort. *Autoimmun Rev*. 2004;3:321-9.
37. Medina JE, Mora C, Jaimes DA, Arbeláez AM, Valencia PA, Salazar R, et al. Valoración de la actividad, del daño crónico y alteración de la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico por medio de SELENA-SLEDAI, BILAG 2004, SLICC/ACR y SF36. *Rev Colomb Reumatol*. 2013;20:211-7.
38. Soares M, Reis L, Papi JAS, Cardoso CRL. Rate, pattern and factors related to damage in Brazilian systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2013;12:788-94.
39. Guarize J, Appenzeller S, Lavras L. Skin damage occurs early in systemic lupus erythematosus as an independently of disease duration in Brazilian patients. *Rheumatol Int*. 2007;27:483-7.
40. Estévez del Toro M, Chico-Capote A, Hechavarría R, Jiménez-Paveque R, Kokuina E. Daño en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. Relación con características de la enfermedad. *Reumatol Clín*. 2010;6:11-5.
41. Cassano G, Roverano S, Pairas S, Bellomio V, Lucero E, Berman A, et al. Accrual of organ damage over time in Argentina patients with systemic lupus erythematosus: A multi-centre study. *Clin Rheum*. 2007;26:2017-22.
42. Zonana-Nacach A, Yañez P, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Disease activity, damage, survival in

- Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:997-1000.
43. Chambers SI, Allen E, Rhaman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up to ten years. *Rheumatology*. 2009;48:673-5.
 44. Goncalves MJ, Sousa S, Inés L, Duarte C, Borges J, Silva C. Characterization of damage in Portuguese lupus patients: Analysis of a national lupus registry. *Lupus*. 2015;24:256-62.
 45. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Nardi N, et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine*. 2010;89:300-7.
 46. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Mandar A, Vila L, Reveille J, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56:622-30.
 47. Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LT. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: A long-term follow-up study. *Lupus*. 2008;17:1023-8.
 48. Lalani S, Pope J, de León F, Peschken C, and the members of CANIOS/1000 faces of lupus. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: Results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010;37:38-44.
 49. Olsen NJ, Yousif M, Mutwally A, Cory M, Elmagboul N, Karp DR. Organ damage in high-risk patients with systemic and incomplete lupus syndroms. *Rheumatol Int*. 2013;33:2585-90.
 50. Yang J, Liang D, Zhang H, Liu Z, Le W, Zhou M, et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus*. 2015;24:1468-78.
 51. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2006;69:1846-51.
 52. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from the long-term follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3934-40.
 53. Barr RG, Selinger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: The role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2039-46.
 54. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: Data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology*. 2004;43:1555-60.
 55. Vilá LM, Molina MJ, Mayor AM, Peredo RA, Santella ML, Vilá S. Clinical and prognostic value of autoantibodies in Puerto Ricans with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:892-8.