



Original

Daño en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. Relación con características de la enfermedad

Miguel Estévez del Toro *, Araceli Chico Capote, Rafael Hechavarría, Rosa Jiménez Paneque y Elena Kokuina

Servicio de Reumatología, Hospital Hermanos Ameijeiras, Ciudad de La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de septiembre de 2008

Aceptado el 27 de abril de 2009

On-line el 13 de septiembre de 2009

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Daño

Predictor de daño

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de daño y factores predictores de su aparición en una cohorte de pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico (LES).

Pacientes y método: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 80 pacientes con LES atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Hermanos Ameijeiras en la ciudad de La Habana, Cuba. El daño fue determinado aplicando el Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index. La presencia de daño se relacionó con las características iniciales de la enfermedad al diagnóstico, con elementos sociodemográficos, con los tratamientos utilizados y con el tiempo de evolución de la enfermedad. El análisis estadístico incluyó estudios univariante y multivariado, y se utilizó el test de Chi-cuadrado (la significación estadística se fijó en $p < 0,05$).

Resultados: Encontramos que 39 pacientes (48,8%) tenían algún grado de daño. Los dominios más afectados fueron el musculoesquelético (18,8%), el neuropsiquiátrico y la piel, ambos con un 16,3%. En el análisis multivariado el daño se asoció con la utilización de dosis de prednisona mayores de 30 mg diarios por más de cuatro semanas (OR = 54,68; IC 95%: 3,56–97,45; $p = 0,001$), presencia de leucopenia (OR = 18,73; IC 95%: 2,74–62,23; $p = 0,004$) y el tiempo mayor de evolución de la enfermedad (OR = 1,02; IC 95%: 1,00 2–1,09; $p = 0,006$).

Conclusiones: El daño estuvo presente prácticamente en la mitad de los pacientes estudiados, el dominio más afectado fue el musculoesquelético y la utilización de dosis mayores a 30 mg de prednisona fue el factor más asociado con la presencia de daño.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Damage in Cuban patients with systemic lupus erythematosus. Relation with disease features

ABSTRACT

Objective: To determine damage presence and predictors factors for its appearance in a cohort of Cuban patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Patients and methods: A retrospective cohort study included 80 patients presenting with SLE seen in Rheumatology Service of "Hermanos Ameijeiras" Clinical Surgical Hospital in Havana City, Cuba. Damage was assessed using The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (ACR) Damage Index (SLICC/ACR), a tool approved for damage measurement. Damage presence was related to initial disease features to diagnose this condition, to sociodemographic elements, to treatments used, and to the disease course time. Statistical analysis had two variants: the univariate and multivariate type using Chi2 and statistical significance was established in $p < 0,05$.

Results: We found that 39 patients (48,8%) had some degree of damage. More involved domains were the musculoskeletal (18,8%), neuropsychiatric, and skin, 16,3%, pulmonary and ocular, present in 15% of cases. In the multivariate analysis, damage was associated with the use of higher than 30 mg/day Prednisone doses for more of 4 weeks (OR = 54,68, CI 95% = 3,56–97,45, $p = 0.001$), presence of leukopenia (RO = 18,73, CI 95% = 2,74–62,23 m $p = 0,004$), and time course of disease (OR = 1,02, CI 95% = 1,00 2–1,09, $p = 0.006$). **Conclusions:** Damage was practically present in half of the study patients, the most involved domain was the musculoskeletal, and use of higher than 30 mg prednisone doses were the factor most associated with the presence of damage.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Damage

Damage predictor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mestevez@infomed.sld.cu (M. Estévez del Toro).

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de carácter sistémico, etiología desconocida, con un curso y pronóstico variable, en que la supervivencia ha mejorado de forma significativa en los últimos años.

El examen de las curvas de supervivencia de varios estudios¹⁻⁴ evidencia la mejoría progresiva de ésta desde la década de 1950 hasta la actualidad. Sin embargo, es significativa la morbilidad producida por diversas manifestaciones de la enfermedad durante su evolución y por los efectos de los tratamientos necesarios para controlarlas. Se emplea el concepto de daño para definir las lesiones irreversibles surgidas durante el curso de la enfermedad que pueden ser provocadas por la actividad de ésta, por los tratamientos empleados o por otras enfermedades asociadas. La comunidad reumatológica internacional ha utilizado un instrumento semicuantitativo con el objetivo de medir el daño. El Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index⁵ es un índice propuesto por un grupo de expertos avalado por el ACR, con aplicación universal y que mide la presencia de manifestaciones que tienen carácter irreversible, presentes al menos durante seis meses, en nueve órganos o sistemas.

Algunos factores sociodemográficos, ambientales y genéticos han sido reconocidos como elementos que pueden influir en las manifestaciones y el daño en los pacientes con LES⁶⁻¹⁰. Se ha señalado que el LES es más severo en afroamericanos, asiáticos e hispanos que en pacientes con ancestros caucásicos¹¹⁻¹⁶. Un estudio realizado por Calvo-Alén et al que comparó pacientes del norte de España con pacientes hispanoamericanos de Texas con ancestros mexicanos mostró que estos últimos tenían una enfermedad más grave y mayor daño acumulado¹⁷.

El daño, las tasas de supervivencia y los niveles de calidad de vida relacionada con la salud se encuentran entre los indicadores más útiles en la enfermedad; además, el daño ha mostrado ser un factor predictor de mortalidad¹⁸⁻²⁰.

Aunque la población cubana es multirracial, sus orígenes son principalmente españoles y constituye una población con características étnicas diferentes a las propias españolas y a otras poblaciones hispanoamericanas en las que el mestizaje con población indígena fue mayor. El objetivo del estudio fue conocer la prevalencia de daño en un grupo de pacientes cubanos con LES e identificar factores predictores de éste.

Pacientes y método

Es un estudio observacional retrospectivo en el cual se incluyeron pacientes consecutivos, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Hermanos Ameijeiras en la ciudad de La Habana, Cuba, entre los meses de enero y julio del año 2006 y que cumplieran con, al menos, cuatro de los criterios de clasificación para LES²¹, tuvieran un tiempo de diagnóstico de la enfermedad superior al año y estuviesen de acuerdo en participar en este estudio. El proyecto fue aprobado por la comisión científica de la institución, centro del Ministerio de Salud Pública.

Del expediente de los pacientes se obtuvo un grupo de variables sociodemográficas, sexo, raza, escolaridad, datos clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, fármacos utilizados y el daño acumulado calculado en la última evaluación utilizando el instrumento SLICC/ACR⁵. Se consideró la existencia de daño en presencia de, al menos, una alteración en uno de los 39 dominios que evalúa el índice (SLICC/ACR).

Análisis estadístico

Se estudió la asociación entre las características sociodemográficas de los pacientes, elementos clínicos y de laboratorio al diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad y los tratamientos utilizados con la existencia de daño. El análisis estadístico estuvo conformado por dos vertientes, la univariada y la multivariada. La primera consistió en evaluar la existencia de asociación entre cada una de las variables y la presencia de daño. Para esto se utilizaron tablas de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado para asociación entre variables cualitativas. En la segunda vertiente se aplicó el modelo de regresión logística multivariada con la variable presencia de daño como de respuesta. Por la gran cantidad de variables contempladas en el estudio, sólo se incluyeron en la regresión logística las que tuvieron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en relación con la presencia de daño en la vertiente univariada.

Resultados

Se estudiaron 80 pacientes diagnosticados y atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Hermanos Ameijeiras, 76 del sexo femenino (95%) y cuatro del sexo masculino (5%). La edad media de los casos fue de 29 ± 10 años y el tiempo de evolución medio de la enfermedad fue de 94,8 meses (tabla 1). Treinta y nueve pacientes (48,8%) presentaban algún grado de daño. En la tabla se representa la asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de daño: 1) menos de 60 meses de evolución, presentaron daño 9 de 28 casos (32,1%); 2) entre 61 y 120 meses de evolución, presentaron daño 13 de 27 casos (48,1%), y 3) más de 120 meses, tuvieron daño 17 de 25 casos (68%). Las medias de puntuación del daño acumulado fueron de 0,61; 1,15, y 1,92 para los tres grupos, respectivamente.

Se encontró presencia de daño en todos los sistemas y órganos evaluados en el instrumento SLICC/ACR, con excepción del gastrointestinal (tabla 2). Los dominios del índice más afectados fueron el musculoesquelético, el cutáneo, el neuropsiquiátrico, el pulmonar y el ocular.

No se observó asociación de las variables sociodemográficas (edad, sexo, color de la piel, ocupación y escolaridad), presentes al diagnóstico de la enfermedad, con la presencia ulterior de daño.

En la tabla 3 se expresa la asociación de manifestaciones clínicas, de las alteraciones de laboratorio y de los tratamientos utilizados con la aparición de daño. En el estudio univariado se

Tabla 1
Características de los pacientes (n = 80)

Edad en años, media (DE)	29,05 ($\pm 10,6$)
Sexo femenino, n (%)	76 (95)
<i>Color de la piel, n (%)</i>	
Blancos, n (%)	60 (75)
No blancos, n (%)	20 (25)
Duración de la enfermedad en meses, media (DE)	94,8 ($\pm 63,5$)
Pacientes con daño, n (%)	39 (48,8)
<i>Tiempo de evolución y daño</i>	
A) Menos de 60 meses	
1) Pacientes con daño, n (%)	9 (32,1)
2) Índice de daño, media (DE)	0,61 ($\pm 1,29$)
B) Entre 61 y 120 meses	
1) Pacientes con daño, n (%)	13 (48,1)
2) Índice de daño, media (DE)	1,15 ($\pm 1,56$)
C) Más de 120 meses	
1) Pacientes con daño, n (%)	17 (68)
2) Índice de daño, media (DE)	1,92 ($\pm 1,91$)

DE: desviación estándar.

observó la asociación de la existencia de daño con la presencia de lesiones discoides ($p = 0,036$), psicosis ($p = 0,035$), vasculitis ($p = 0,007$) y leucopenia ($p = 0,035$). Ninguna de las otras alteraciones en exámenes de laboratorio se asoció con el daño. En el análisis univariado, la utilización de prednisona en dosis superiores a 30 mg por más de cuatro semanas ($p = 0,007$), de bolos de metilprednisolona ($p = 0,043$), de cloroquina ($p = 0,038$) y de bolos de ciclofosfamida ($p = 0,022$) presentaron asociación con la existencia de daño (tabla 3).

En el análisis multivariado (tabla 4) las variables que de forma independiente se asociaron con la presencia de daño fueron la utilización de dosis de prednisona superiores a 30 mg por más de cuatro semanas, la existencia de leucopenia al inicio de la enfermedad y el mayor tiempo de evolución del LES.

Discusión

Este estudio ha determinado la prevalencia de daño en un grupo de pacientes cubanos con LES atendidos en un hospital de nivel terciario del sistema de salud, que atiende enfermos de diversos lugares del país. El sistema musculoesquelético fue el más afectado y el uso de prednisona en dosis superiores a 30 mg diarios por más de cuatro semanas fue la variable independiente más fuertemente asociada con la presencia de daño.

Tabla 2
Distribución del daño por dominios

Dominios	Frecuencia n (%)
Musculoesquelético	15 (18,8)
Piel	13 (16,3)
Neuropsiquiátrico	13 (16,3)
Pulmonar	12 (15)
Ocular	12 (15)
Cardiovascular	4 (5)
Vascular periférico	4 (5)
Insuficiencia gonadal	3 (3,8)
Renal	2 (2,5)
Malignidad	2 (2,5)
Diabetes	1 (1,3)
Gastrointestinal	0

Tabla 3
Asociación de las características clínicas, alteraciones de laboratorio y tratamientos utilizados con la presencia de daño

Características clínicas	Todos los pacientes (n = 80), n (%)		Con daño (n = 39), n (%)		Sin daño (n = 41), n (%)		P
Eritema facial	55	68,8	25	45,5	30	54,5	0,382
Lesiones discoides	24	30	16	66,7	8	33,3	0,036
Artritis	70	87,5	34	48,6	36	51,4	0,933
Nefropatía	16	20	7	43,8	9	56,2	0,567
Convulsiones	3	3,8	2	66,7	1	33,3	0,527
Psicosis	4	5	4	100	0		0,035
Vasculitis	15	18,8	12	80	3	20	0,007
Pericarditis	9	11,3	6	66,7	3	33,3	0,254
Pleuresía	10	12,5	7	70	3	30	0,151
Anemia	32	40,0	17	53,1	15	46,9	0,523
Leucopenia	15	18,85	11	73,3	4	26,7	0,035
Trombocitopenia	5	6,3	3	60	2	40	0,603
Anti-DNA elevado	49	61,3	27	55,1	22	44,9	0,120
C3 bajo	10	12,5	6	60	4	40	0,459
Proteinuria > 0,5 g	16	20	7	43,8	9	56,2	0,567
Creatinina elevada	1	1,3	1	100	0		0,314
Prednisona > 30 mg diarios	64	80	36	56,3	28	43,7	0,007
Pulsos de metilprednisona	30	37,5	19	63,3	11	36,7	0,043
Cloroquina	46	57,5	27	58,7	19	41,3	0,038
Azatioprina	41	51,2	24	58,5	17	41,5	0,073
Ciclofosfamida	27	33,8	18	66,7	9	33,3	0,022

DNA: deoxyribonucleic acid 'ácido desoxirribonucleico'.

Las tasas y patrones de distribución de daño han sido descritas en la literatura médica y varían según características clínicas, factores étnicos y socioeconómicos²². El resultado obtenido en nuestra investigación, con una prevalencia de daño del 48,8%, coincide con el comunicado por otras investigaciones en diversos países, donde la misma oscila entre el 40 y el 70%²³⁻²⁸.

Los dominios musculoesqueléticos, neuropsiquiátrico y ocular del índice SLICC/ACR figuran dentro de los más comprometidos en varios de los estudios realizados sobre el tema^{24-26,29-31}. En nuestro trabajo los resultados fueron similares, si bien la afectación cutánea fue más frecuente que la ocular.

El daño en la piel señalado en los estudios, oscila entre el 4 y el 14%^{22,27,32,33}. Sin embargo, en nuestra área geográfica, específicamente en Brasil, varios grupos han comunicado una elevada presencia de daño en la piel, con una prevalencia del 20 al 50%³⁴⁻³⁶.

En nuestros pacientes la afectación cutánea ocupó el segundo lugar. La mayor frecuencia de daño en la piel en el Caribe y en un país como Brasil (que al igual que en Cuba, han tenido un proceso de mestizaje mayor que en Norteamérica o Europa) pudiera considerarse que esté influenciado por factores genéticos. Sin embargo, en nuestros resultados no se encontró que el color de la piel se asociara con la presencia de daño cutáneo, por lo que consideramos que los factores medioambientales pueden influir con más fuerza en la afectación de la piel, pues la exposición a la luz solar es más intensa en el Caribe que en otras áreas del mundo. En otros países de América Latina, con diferentes características ambientales y étnicas, se señala la afectación más frecuente de sistemas distintos de la piel. Así, Cassano et al en Argentina encontraron que los sistemas más afectados en relación con el daño eran el renal, el neuropsiquiátrico, el cardiovascular y el musculoesquelético³⁷.

Tabla 4
Factores predictores de daño en el análisis de regresión logística

Variables	OR (IC 95%)	p
Uso de prednisona de más de 30 mg	54,68 (3,56-97,45)	0,001
Leucopenia	18,73 (2,74-62,23)	0,004
Tiempo de evolución en meses	1,02 (1,002-1,09)	0,006

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Es conocido que las radiaciones ultravioletas, en enfermos con LES, pueden inducir la aparición de nuevas lesiones en la piel, exacerbar las ya existentes e inclusive provocar crisis de la enfermedad y favorecer la progresión de ésta³⁸.

La presencia de daño renal oscila en las investigaciones entre el 13 y el 23%^{22,24,27,28}, mientras que en nuestro estudio sólo alcanzó al 2,5%. Consideramos que esta menor prevalencia puede deberse, por un lado, al relativo corto tiempo de evolución de la enfermedad y, por otro, a la búsqueda sistemática de presencia de nefropatía que realizamos y que conduce al diagnóstico y tratamiento precoz de la nefritis lúpica. El 20% de los casos del estudio presentaba nefropatía, demostrada por biopsia renal, en forma proliferativa focal, proliferativa difusa o nefropatía membranosa. Todos ellos realizaron tratamiento con bolos intermitentes de ciclofosfamida en regímenes prolongados, con un período de inducción de seis meses y otro de mantenimiento de dos años con la administración de bolos trimestrales. Este esquema de tratamiento prolongado, aunque no exento de algunas complicaciones, logra remisiones prolongadas y evita la aparición de lesiones irreversibles que deterioran de forma importante la función renal. Consideramos que esto puede haber contribuido a la baja prevalencia de daño renal.

El único dominio no afectado en nuestra serie de pacientes es el gastrointestinal, que en otros estudios se señala con una frecuencia de alrededor del 7%^{22,27,29,30,32,33}. Sin embargo, estudios realizados en Brasil, cuya población tiene similitudes étnicas con la población cubana, tampoco evidencian daño gastrointestinal^{35,36,39}.

No se observó asociación entre las características sociodemográficas (edad, sexo, color de piel, ocupación y nivel escolar) y la presencia de daño. En otros estudios^{24-26,36} se señala la mayor edad al diagnóstico como una variable predictiva de daño. En ellos, la media de edad al inicio de la enfermedad oscila entre 36 y 40 años, mientras que en el presente grupo es de 29 años. Creemos que esta inferior edad influye en la menor prevalencia de comorbilidades y menor desarrollo de daño.

El sexo no influyó en la aparición de daño, coincidiendo con el resultado de varias investigaciones^{25,26,36}. Estudios previos han reflejado resultados controvertidos en cuanto a la influencia de la etnia (variable muy vinculada al nivel socioeconómico) en la aparición de daño. Algunos han mostrado que los afrocaribeños tienen un mayor riesgo de presentarlo^{16,28,40} y otros, como nosotros, no han encontrado influencia de la etnia^{22,36}. Parece que es necesario realizar más estudios para aclarar el efecto de la etnia y factores socioeconómicos en la aparición de daño.

El mayor tiempo de evolución de la enfermedad en nuestro estudio fue una de las tres variables que de forma independiente se asociaron con la presencia de daño. Consideramos que el mayor tiempo de evolución de la entidad permite que aparezcan comorbilidades por la propia enfermedad o por la influencia de los tratamientos durante la evolución. Después de 10 años de comenzada ésta, más del 50% de los pacientes lo presentaban, resultado también encontrado por otros investigadores^{24,25,28}. Su presencia va incrementándose según aumenta el tiempo de evolución, por lo que su determinación debe ser periódica en el seguimiento de los pacientes, pues se ha encontrado asociación entre el incremento del daño y mayor mortalidad^{20,41}.

La presencia de leucopenia al inicio de la enfermedad es otra de las variables que de forma independiente se asoció con la presencia de daño. En ellos aumenta hasta 18 veces el desarrollo de daño; éste es un hallazgo también señalado recientemente en otro estudio, en asociación con daño neuropsiquiátrico²⁶, aunque consideramos, al igual que otros investigadores^{42,43}, que se requieren otros estudios para precisar su influencia en provocar alteraciones irreversibles.

La utilización de dosis de prednisona superiores a los 30 mg diarios por más de cuatro semanas constituyó la variable que de forma independiente más se asoció con la aparición de daño (riesgo 54 veces superior). Los corticosteroides permanecen entre las principales opciones de tratamiento de los pacientes con LES, pero su contribución al desarrollo de daño se ha considerado importante⁴⁴. Nuestros resultados coinciden con otros trabajos, que en análisis multivariado han observado asociación entre la presencia de daño y el uso de corticosteroides^{36,44,45}.

Un resultado controvertido en este estudio es la relación que se observó del uso de antimaláricos con la presencia de daño, cuando varias investigaciones señalan un efecto protector de éste^{46,47}. Ello podría justificarse por la alta prevalencia de lupus discoide en nuestro grupo (30%), lesión irreversible y poco sensible al uso de antimaláricos. Consideramos que una de las limitaciones del estudio radica en no haber considerado la influencia de la actividad de la enfermedad en la presencia de daño.

En conclusión, el daño está presente en casi el 50% de los pacientes estudiados y el dominio musculoesquelético es el más afectado. Se hace necesario implementar estrategias que permitan disminuir su aparición, donde consideramos juega un rol decisivo el uso racional de los corticosteroides y la implantación de medidas que prevengan y controlen de mejor forma las comorbilidades que se vinculan al mayor tiempo de evolución de los pacientes con esta enfermedad.

Bibliografía

- Bernatzky S, Boivin F, Joseph L. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550-7.
- Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: A prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:218-24.
- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119:700-6.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients. *Medicine.* 2003;82:299-308.
- Gladman D, Ginzler E, Glodsmith 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.
- Goldstein R, Sengar DP. Comparative studies of the major histocompatibility complex in French Canadian and non-French Canadian Caucasians with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1121-7.
- Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, Burgard SL, Bartolucci AA, Alarcon GS. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: Clinical correlates, HLA associations, and impact on survival. *J Rheumatol.* 1993;20:1684-93.
- Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA. The independence and stability of socioeconomic predictors of morbidity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1995;38:267-73.
- Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA. The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:47-56.
- Liang MH, Rogers M, Larson M. The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:13-9.
- Petri M, Pérez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: Role of race and socioeconomic status. *Am J Med.* 1991;91:345-53.
- Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.* 1990;33:37-48.
- Studenski S, Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, Polisson RP. Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1326-32.
- Serdula MK, Rhoads GG. Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum.* 1979;22:328-33.
- Walsh SJ, Algert C, Gregorio DI, Reisine ST, Roth NF. Divergent racial trends in mortality from systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1995;22:1663-8.
- Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, Farewell V, Isenberg DA. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:1130-7.
- Calvo-Alén J, Reveille JD, Rodríguez Valverde V, McGwin G, Baethge BA, Friedman AV, et al. Clinical, immunogenetic and outcome features of Hispanic systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry. *Lupus.* 2003;12:377-85.

18. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1996;35:248–54.
19. 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;10:93–6.
20. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus international comparison. *J Rheumatol.* 2000;27:373–6.
21. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271–7.
22. Alarcón GS, McGwin Jr G, Bastian HM. Systemic lupus erythematosus in the three ethnic groups: VII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Care Res.* 2001;45:191–202.
23. Pineau CA, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Neville C, Karp I, Clarke AE. A comparison of damage accrual across different calendar periods in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2006;15:390–4.
24. Sung YK, Hur NW, Sinskey JL, Park D, Bae SC. Assessment of damage in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007;34:987–91.
25. Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex, and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2003;42:276–9.
26. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol.* 2006;33:1570–7.
27. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, Sangha O, Wright EA, Roberts WN, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:680–4.
28. Guarize J, Appenzeller S, Costallat LT. Skin damage occurs early in systemic lupus erythematosus and independently of disease duration in Brazilian patients. *Rheumatol Int.* 2007;27:483–7.
29. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yáñez P. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease duration. *Lupus.* 1988;7:119–23.
30. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predicts disease damage. *Arthritis Rheum.* 2002;46:436–44.
31. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibáñez D, Tan LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1955–9.
32. Maddison P, Farewell V, Iseberg D. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:913–7.
33. Thumboo, Fong K-Y, Chan S-P. A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:1414–20.
34. Santana MVS, Minami CSH, Ramalho RMM, Szajubok JCM, Araujo NC, Chahade WH. Aspectos clínicos de pacientes com lúpicos com duração de doença maior que dez anos: Avaliação preliminar. *Rev Bras Reumatol.* 2002;42:S87 (abstrac175).
35. Sella EMC, Silava EA, Sato EI. Avaliação do índice de danos permanentes pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus 112 pacientes. *Rev Bras Reumatol.* 2002;42:S89.
36. Soares M, Reis L, Papi JAS, Cardoso CRL. Rate, pattern and factors related do damage in Brazilian systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2003;12:788–94.
37. Cassano G, Roverano S, Paira S, Bellomio V, Lucero E, Berman A, et al. Accrual of organ damage over time in Argentine patients with systemic lupus erythematosus: A multi-centre study. *Clin Rheumatol.* 2007;26:2017–22.
38. Watson R. Cutaneous lesions in systemic lupus erythematosus. *Med Clin North Am.* 1989;73:1091–111.
39. Bezerra MC, Saraiva MC, Borba EF, Gonçalves CR, Bonfa E. Dano precoce no lupus eritematoso sistêmico-associado a atividade de doença com a terapêutica? *Rev Bras Reumatol.* 2002;42:S103.
40. Mody GM, Parag KB, Nathoo BC, Pudifin DJ, Duursma J, Sedat YK. High mortality with systemic lupus erythematosus in hospitalised African blacks. *Br J Rheumatol.* 1994;33:1151–3.
41. Nived O, Josent A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:1398–400.
42. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2005;52:4003–10.
43. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2005;64:2102–7.
44. Zonana Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;45:1801–8.
45. Alarcón GS, McGwin JR, Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J, Fresler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2797–806.
46. Petri M. Hydroxychloroquine prevents later damage in SLE. *Arthritis Rheum.* 2001;44:S247.
47. Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek AJ. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus.* 2002;11:356–61.