



LUMINA, una Cohorte de Pacientes con Lupus en Minorías Étnicas de Estados Unidos. ¿Qué Hemos Aprendido?

Graciela S. Alarcón ¹.

¹Reumatólogo graciela.alarcon@ccc.uab.edu

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico se comporta como una enfermedad más severas (en cuanto a manifestaciones clínicas, actividad de la enfermedad, acumulación de daños y sobrevida se refiere) entre las poblaciones no Caucásicas. Algunas características biológicas, genéticas, y socioeconómicas que difieren en los diferentes grupos étnicos, juegan un papel importante en el curso y desenlace de la enfermedad. Hace más de diez años, con el fin de estudiar la influencia de estas características en la evolución y desenlace de la enfermedad, se constituyó una cohorte multiétnica de pacientes con lupus, la cual incluía pacientes de diferentes grupos étnicos que habitan en los Estados Unidos (hispanos, africano americanos y caucásicos): LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nature). El propósito de este artículo es describir las características más sobresalientes de la cohorte y los hallazgos más importantes derivados del estudio de éstos pacientes. También se comentan los planes a futuro, específicamente el estudio del "admixture" genético, con el fin de distinguir la estrecha relación existente entre etnicidad y pobre situación económica.

PALABRAS CLAVE: LUMINA, Lupus Eritematoso Sistémico, multiétnico

LUMINA, A MULTIETHNIC US LUPUS COHORT .WHAT HAVE WE LEARNED?

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) tends to be a more serious disease (disease manifestations, disease activity, damage accrual and expected survival) among non-Caucasian populations. Distinctive biological and genetic features, as well as socioeconomic features play an important role in the discrepant course, and outcome of the disease among patients from different ethnic groups. To delineate the influence of these factors on SLE outcome, more than 10 years ago, a multiethnic lupus cohort was constituted which included patients from the major ethnic groups inhabiting the US (Hispanics, African Americans and Caucasians): LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture). The purpose of this article is to summarize the salient characteristics of the cohort and the most important findings derived from studying these patients. We will also comment on our plans for the future, specifically the study of genetic admixture as means of deconfounding the tight association between ethnicity and poor socioeconomic status.

KEY WORDS: LUMINA, Sytemic lupus erythematosus, multiethnic.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de etiología desconocida, aunque con cierta predisposición genética, que influye en el curso y evolución de la misma. El LES se caracteriza por un curso variable, con periodos de exacerbación alternados con periodos de remisión o menor actividad. Afecta con mayor frecuencia a mujeres de todas las edades, aunque principalmente durante los años fértiles, con una relación 9:1, en relación con el sexo masculino. En Estados Unidos, el lupus es más frecuente en algunas minorías étnicas como los africano-americano, Hispanos, y Nativos Americanos. Estas minorías suelen tener mayor morbilidad, evidenciada por una mayor acumulación de daño, así como una mayor tasa de mortalidad. Estos hallazgos, también se han observado en otros países, por ejemplo, en Inglaterra el lupus suele ser más frecuente y más severo entre los Afro-Caribeños y Asiáticos, comparado con los Caucásicos.

En 1993, el Instituto Nacional de Artritis, Enfermedades Músculo-esqueléticas y de la Piel (NIAMS, por sus siglas en inglés), solicitó proyectos de investigación para el estudio del lupus en minorías étnicas. El estudio LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture) fue el resultado de una exitosa competencia por estos fondos de investigación. Los primeros pacientes fueron reclutados en LUMINA en 1994 y están cumpliendo su décima visita anual este año. Cada año, entre 50 y 60 pacientes adicionales son reclutados.

LUMINA es un estudio longitudinal de seguimiento y desenlace en lupus. Estudia el papel que juegan los factores genéticos y no genéticos en la expresión, curso y desenlace de la enfermedad, en los diferentes grupos étnicos. Se trata de un estudio colaborativo entre las Universidades de Alabama en Birmingham (División de Inmunología Clínica y Reumatología), el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston (División de Reumatología e Inmunogenética Clínica) y el Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico. Para ingresar al estudio, los pacientes deben de cumplir con los siguientes criterios de inclusión: tener cuatro o más criterios clínicos de clasificación para LES según el American College of Rheumatology (ACR), con duración de la enfermedad ≤ 5 años, ≥ 16 años de edad, y con etnicidad definida (Hispanos, Africano Americanos o Caucásicos). La cohorte incluye casos prevalentes (≥ 6 meses desde el diagnóstico o TD) y casos incidentes (< 6 meses desde TD) en una proporción 2:1. Las visitas se realizan al entrar al estudio (T0), cada 6 meses durante 1 año (T0.5 y T1) y anualmente (T2, Tn).

Los datos que se obtienen durante cada visita corresponden a las siguientes categorías: a) socioeconómico-demográfica (edad, sexo, grupo étnico, ocupación, estado civil, nivel de educación, acceso a medios de salud, seguro de salud, hábitos nocivos, etc); b) clínica (duración de la enfermedad, manifestaciones clínicas, actividad, daño, co-morbilidad, tratamiento, fatiga, dolor, etc); c) inmunológica (anticuerpos antinucleares [ANA], anti-doble cadena de DNA [dsDNA], anti-Smith, anti-U1RNP, anti-Ro, anti-La, antifosfolípidos); d) Inmunogenética (alelos HLA-II y FCGR) y c) psicológica (soporte social, comportamientos anormales relacionados con la enfermedad, nivel de desamparo). Con excepción de los anticuerpos anti-dsDNA y antifosfolípidos, todos los datos inmunológicos e inmunogenéticos se obtienen solo en T0.

Ahora se presentarán las características más sobresalientes de LUMINA y los hallazgos más importantes derivados del estudio de estos pacientes. Así mismo, se hará mención de los planes de investigación y metas planteadas de cara al futuro.

Debido a las diferencias (socioeconómicas-demográficas, clínicas, inmunogenéticas, etc) que existen entre los Hispanos de Puerto Rico y los Hispanos de Texas (principalmente de origen mexicano), los datos de estos dos grupos se presentan en forma separada. Es importante mencionar que los Hispanos de Puerto Rico se unieron a la cohorte LUMINA en el 2001, por lo cual no están incluidos en los análisis previos a esta fecha.

CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE

Características de la Cohorte

Para abril del 2004, la cohorte LUMINA consiste de 578 pacientes, 110 (19%) Hispanos de Texas, 95 (16%) Hispanos de Puerto Rico, 210 (36%) Africano Americanos y 163 (28%) Caucásicos. El 90.5% de los pacientes son mujeres. En la Tabla 1, se muestran las diferencias entre los grupos étnicos. Los pacientes Hispanos de Texas y los Hispanos de la isla de Puerto Rico, muestran características distintas. De hecho, los Hispanos de Puerto Rico y los Caucásicos tienen una mejor condición socioeconómica que los Hispanos de Texas y los Africano Americanos, como lo muestran un mejor nivel de educación, e ingreso económico, el estado civil y la presencia del seguro de salud. Estos hallazgos socioeconómicos-demográficos de los pacientes de LUMINA, son comparables con los previamente publicados, cuando la cohorte constaba de un número menor de pacientes (1-3).

Al momento del ingreso al estudio, los Caucásicos e Hispanos de Puerto Rico suelen ser mayores que los Africano Americanos e Hispanos de Texas. El tabaquismo es más frecuente en los Caucásicos, comparado con el resto de los grupos étnicos.

La aculturación, proceso y resultado del contacto e integración entre personas de dos diferentes culturas, también ha sido estudiado en los pacientes Hispanos de Texas (n=67). Los bajos niveles de aculturación se han asociado con la falta de un seguro médico privado, y un menor nivel de educación (p=0.0001 y 0.02, respectivamente), pero no con la actividad de la enfermedad (4). El incumplimiento a las visitas del estudio, que ha sido estudiado recientemente, se ha encontrado asociado a actividad de la enfermedad (medida por el médico con la escala análoga visual), menor distancia al centro de salud y mayor duración de la enfermedad. Es interesante resaltar que el incumplimiento a las visitas del estudio predice el mal cumplimiento a las consultas médicas, hallazgo que puede tener aplicación en el cuidado de los pacientes con lupus (5).

Características Clínicas

Algunas características clínicas de la cohorte actual se muestran en la Tabla 2. Diferencias significativas entre los grupos étnicos han sido observadas en análisis previos (6,7) y se confirman ahora. En general, los Africano Americanos y los Hispanos de Texas por un lado, y los Caucásicos e Hispánicos de Puerto Rico por el otro, muestran características distintas. El inicio agudo de la enfermedad, un menor tiempo para reunir los 4 criterios del ACR y la presencia de daño renal son características más frecuentes en el primer grupo. Los Hispanos de Texas, son el grupo que tarda el menor tiempo en reunir los 4 criterios del ACR y los Caucásicos el mayor. Estos hallazgos son comparables con los publicados previamente (6).

Grupo étnico	Hispanos		Africano Americanos n=210	Caucásicos n=163	Valor de p *
	Texas n=110	Puerto Rico n=95			
Variable % ó media (SD), a menos que se especifique					
Duración de la enfermedad, meses	17.0(16.0)	20.0(15.9)	16.0(16.4)	18.0(15.4)	

Número de criterios de la ACR	5.7(1.2)	5.0(0.9)	5.7(1.5)	5.0(1.1)	<0.001
Tiempo para reunir los 4 criterios del ACR, meses	18.2(41.3)	29.3(38.5)	29.9(66.0)	44.7(64.0)	0.002
Tiempo para reunir los 4 criterios del ACR, meses	5.1(0-248.6)	11.1(0-183.6)	6.1(0-550.9)	21.8(0-357.0)	<0.001
Inicio agudo de la enfermedad	26	5	17	10	0.002
Compromiso renal	44.1	17.8	45.6	17.7	<0.001
Fibromialgia, puntos dolorosos	1.7(3.2)	1.0(3.2)	1.3(3.1)	2.9(4.5)	<0.001
Fibromialgia	12	5	10	17	0.030
Fatiga	27	88	40	48	<0.001
Escala de severidad para fatiga	2.4(1.6)	4.5(1.2)	2.8(1.7)	3.2(1.7)	<0.001
Glucocorticoides, dosis en mg	10.4(7.0)	12.8(11.9)	13.5(9.4)	11.1(8.2)	0.016
Glucocorticoides	90.0	84.0	91.8	85.9	
Hidroxicloroquina	57.4	85.3	58.9	74.1	<0.001
Azatioprina	9.1	20.2	15.5	10.6	
Ciclofosfamida	21.0	3.7	16.9	13.7	0.008

Tabla 2. Características Clínicas Basales de los Pacientes de LUMINA

* Se muestran valores de p $\leq$ 0.05; American College of Rheumatology ; mediana (rango); frecuencia acumulada; según los criterios del American College of Rheumatology ; en cualquier momento antes de T0.

Once por ciento de la cohorte tiene además LES fibromialgia (según criterios del ACR). La frecuencia es similar en los Hispanos de Texas (12%) y Africano Americanos (10%), pero distinta en los Caucásicos (17%) e

Hispanos de Puerto Rico (5%). Datos similares se observan con los puntos dolorosos; Los Hispanos de Texas y los Africano Americanos tienen una media de 1.3 a 1.7 puntos dolorosos positivos, los Caucásicos de 2.9 y los Hispanos de Puerto Rico de 1. La fatiga (3 o más puntos de la Fatigue Severity Scale) (8), es más frecuente en los Hispanos de Puerto Rico (4.5), en comparación con los Caucásicos (3.2) y Africano Americanos (2.8). Los Hispanos de Texas tienen la menor puntuación en la escala de severidad para la fatiga (2.4).

En cuanto al uso de medicamentos, la ciclofosfamida es más utilizada por los Hispanos de Texas (21%) y Africano Americanos (16.9%), que por los Caucásicos (13.7%) y los Hispanos de Puerto Rico (3.7%). En contraste, los glucocorticoides y la azatioprina se utilizan con la misma frecuencia en todos los grupos étnicos, aunque la dosis media de glucocorticoides es mayor en los Hispanos de Texas que en los otros grupos.

En análisis multivariantes realizados previamente (9), se encontró relación entre fibromialgia y el grupo étnico Caucásico ($p=0.006$), depresión y/o ansiedad ($p=0.02$) y pobre soporte social (medido con el ISEL o Interpersonal Support Evaluation List) (10) ($p=0.007$), pero no se encontró relación con la actividad de la enfermedad. La presencia de fatiga se encontró también relacionada con el grupo étnico Caucásico, comportamientos anormales en relación con la enfermedad (medido con el IBQ o Illness Behavior Questionnaire) (11), mayor edad, mayor presencia de dolor, mayor grado de desamparo (medido con el Arthritis Helplessness Index) (12,13), mayor actividad de la enfermedad y falta de seguro de salud (14).

Características Inmunológicas

Al igual que en los análisis realizados previamente (2), en el momento del ingreso al estudio los anticuerpos anti-dsDNA, son más frecuentes en los Africano Americanos (37%) e Hispanos de Texas (39%) que en los Hispanos de Puerto Rico (10%) y Caucásicos (18%). Lo mismo sucede con los anticuerpos anti-U1RNP (49% para los Africano Americanos y 33% para los Hispanos de Texas en comparación con un 16% en los Hispanos de Puerto Rico y en los Caucásicos). Los anticuerpos anti-Smith son más frecuentes en los Africano Americanos (23%) que en los otros grupos étnicos (6-8%). Estos datos se muestran en la Tabla 3.1. La misma tendencia se observa en la distribución de los anticuerpos cuando estos se miden tanto al ingreso al estudio, así como entre el diagnóstico y la visita basal (Tabla 3.2). Por ejemplo, los anticuerpos anti-dsDNA y anti-U1RNP también son más frecuentes en los Hispanos de Texas (71% y 33% respectivamente) y en los Africano Americanos (60% y 46% respectivamente), comparado con los otros grupos étnicos. Los aPL se presentan menos frecuentemente en los Hispanos de Puerto Rico (17%), comparado con los otros grupos étnicos (32% para los Hispanos de Texas, 25% para los Africano Americanos y 23% para los Caucásicos).

Auto-anticuerpos %	Hispanos n=213		Africano Americanos n=208	Caucásicos n=164	Valor de p *
	Texas n=112	Puerto Rico n=101			
ANA	89	45	90	76	<0.0001
Anti-dsDNA	39	10	37	18	<0.0001
Anti-Smith	8	6	23	7	<0.0001

Anti-U1RNP	33	16	49	16	<0.0001
Anti-Ro	27	10	29	22	0.0200
Anti-La	3	1	5	6	
aPL	21	nd**	19	17	

Tabla 3.1 Autoanticuerpos Basales* en los Pacientes de LUMINA

* Elaborados en el momento de la visita basal, en el mismo laboratorio; se muestran valores de $p \leq 0.05$; anticuerpos antinucleares; medidos a los 6 meses de la visita basal; a nticuerpos antifosfolípidos medidos con ELISA para los aPL IgG e IgM y la prueba de "Statclot" para el anticoagulante lúpico; ** no disponible.

Auto- anticuerpos %	Hispanos n=213		Africano Americanos n=208	Caucásicos n=164	Valor de p *
	Texas n=112	Puerto Rico n=101			
ANA	100	94	99	99	<0.0034
Anti-dsDNA	71	51	60	38	<0.0001
Anti-Smith	29	19	50	25	<0.0001
Anti-U1RNP	33	12	46	15	<0.0001
Anti-Ro	35	29	34	24	<0.0001
Anti-La	4	4	4	5	<0.0001
aPL	32	17	25	23	<0.0001

Tabla 3.2 Autoanticuerpos* en los Pacientes de LUMINA

*Examinados en el momento de la visita basal, así como entre el diagnóstico de lupus y la visita basal, de acuerdo a los diferentes laboratorios utilizados; se muestran valores de $p \leq 0.05$; anticuerpos antinucleares; a nticuerpos antifosfolípidos (IgG, IgM y/o anticoagulante lúpico)

Características Inmunogenéticas

La frecuencia de distribución de los alelos HLA-DR y HLA-DQ ha sido estudiada recientemente como se muestra en la Tabla 4. Los datos son semejantes a los descritos previamente (1,15). El alelo HLA-DRB1*0301 se ha encontrado con más frecuencia en Caucásicos e Hispanos de Texas, pero no de Puerto Rico, al igual que la frecuencia del alelo HLA-DR1*08, que se ha encontrado aumentada sólo en los Hispanos de Texas. A su vez, la frecuencia del alelo HLA-DR1*1503 se ha encontrado aumentada en los Africano Americanos. Los alelos HLA-DQB1*0501 y HLA-DQB1*0602 son más frecuentes en los Caucásicos y el HLA-DQB1*0602 en los Africano Americanos.

Grupo étnico	Hispanos-Texas		Hispanos-Puerto Rico		Africano Americanos		Caucásicos	
Genotipo	Pacientes n=103	Controles n=105	Pacientes n=62	Controles N=nd?	Pacientes n=172	Controles n=88	Pacientes n=139	Controles n=200
DRB1								
*1503 (DR2/15)	4	1	3	na	37?	22?	3	0
*0301 (DR3/17)	17§	9§	21	na	15	14	48¶	25¶
*08 (DR8)	39**	16**	8	na	17	15	6	8
DQB1								
*0201	18	27	21	na	16	33	47	36
*0602	22??	11??	23	na	49	28	28	26
DQA1 *0501	43	46	34	na	41	30	59	36

Tabla 4. Alelos HLA-DR y HLA-DQ en Pacientes de LUMINA y Controles

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La actividad de la enfermedad ha sido medida con el SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), instrumento validado que incluye 24 manifestaciones clínicas y siete parámetros de laboratorio, presentes en algún momento del mes previo y atribuibles a LES (16,17).

Como la mayoría de las características mostradas en la Tabla 2, la puntuación del SLAM (tanto en TO como en TL), así como la de la evaluación médica global (medida con una escala análoga visual [VAS por sus siglas en inglés]), es mayor entre los Hispanos de Texas y los Africano Americanos que entre los Caucásicos e Hispanos de Puerto Rico. Sin embargo, la evaluación global del paciente, medida también

con una VAS, fue mayor en los Caucásicos y Africano Americanos, comparada con ambos grupos de Hispanos. Esta última diferencia no fue significativa. Estos datos se muestran en la Tabla 5.

Variable media (SD)	Hispanos		Africano Americanos n=210	Caucásicos n=163	Valor de p *
	Texas n=110	Puerto Rico n=95			
SLAM en la visita basal (T0)	11.0(6.4)	6.7(3.6)	11.4(6.5)	8.0(4.2)	<0.001
SLAM en la última visita	13.1(6.5)	9.1(4.7)	12.8(6.9)	8.9(5.4)	<0.001
Evaluación médica global en T0 ?	2.5(2.3)	1.1(1.1)	3.1(2.4)	2.1(1.6)	<0.001
Evaluación global del paciente en T0 ?	3.3(2.9)	3.6(2.8)	3.8(3.0)	3.8(2.6)	
Discrepancia en T0	0.8(2.8)	2.4(2.5)	0.7(3.0)	1.6(2.8)	0.005

Tabla 5. Actividad de la Enfermedad en los Pacientes de LUMINA

*Se muestran valores de p $\leq$ 0.05; Systemic Lupus Activity Measure; usando una escala visual análoga ó VAS de 10 cm; entre la VAS del paciente y el médico .

La discrepancia que existe entre la evaluación global del médico y del paciente, ha sido analizada con anterioridad (18); los datos actuales se muestran también en la Tabla 5. En general, los Hispanos de Texas y los Africano Americanos muestran menor discrepancia que los Caucásicos e Hispanos de Puerto Rico. En análisis realizados previamente (18), se encontró una asociación positiva entre la presencia de discrepancia y las manifestaciones subjetivas del SLAM y, una asociación negativa con las manifestaciones objetivas (datos de laboratorio) del mismo. En el primer caso (Figura 1), el paciente puede solicitar tratamiento innecesario, mientras que el segundo caso (Figura 2), puede resultar en un mal cumplimiento del tratamiento.

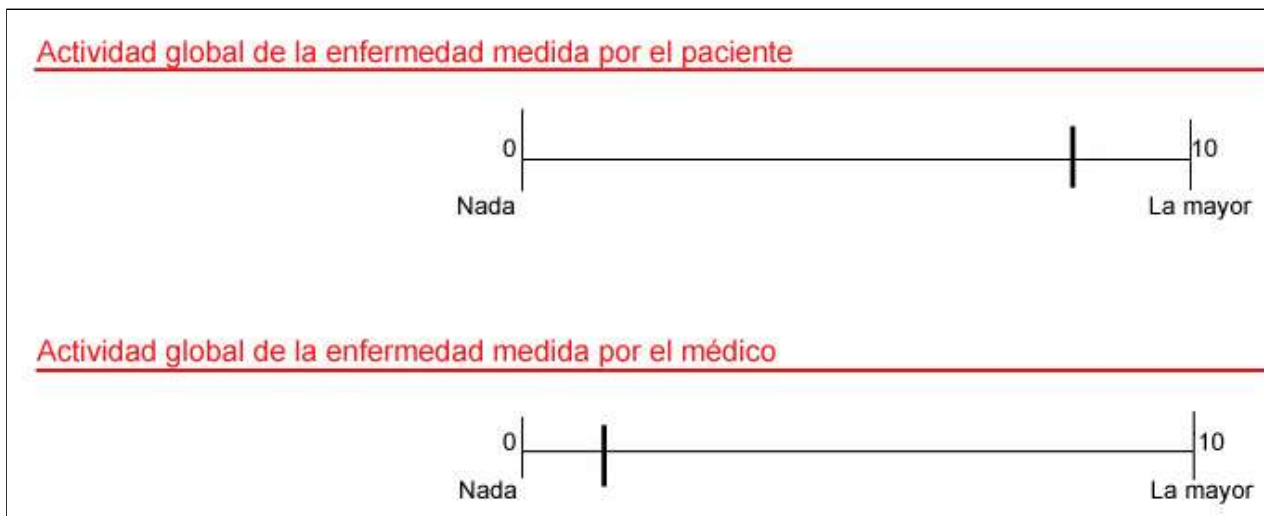


Figura 1
Discrepancia entre la evaluación global del médico y del paciente en relación a la actividad de la enfermedad (medida con la escala análoga visual)
En esta figura, el paciente califica con mayor puntuación la actividad de la enfermedad en relación con la calificación del médico. Como resultado el paciente puede solicitar tratamiento innecesario

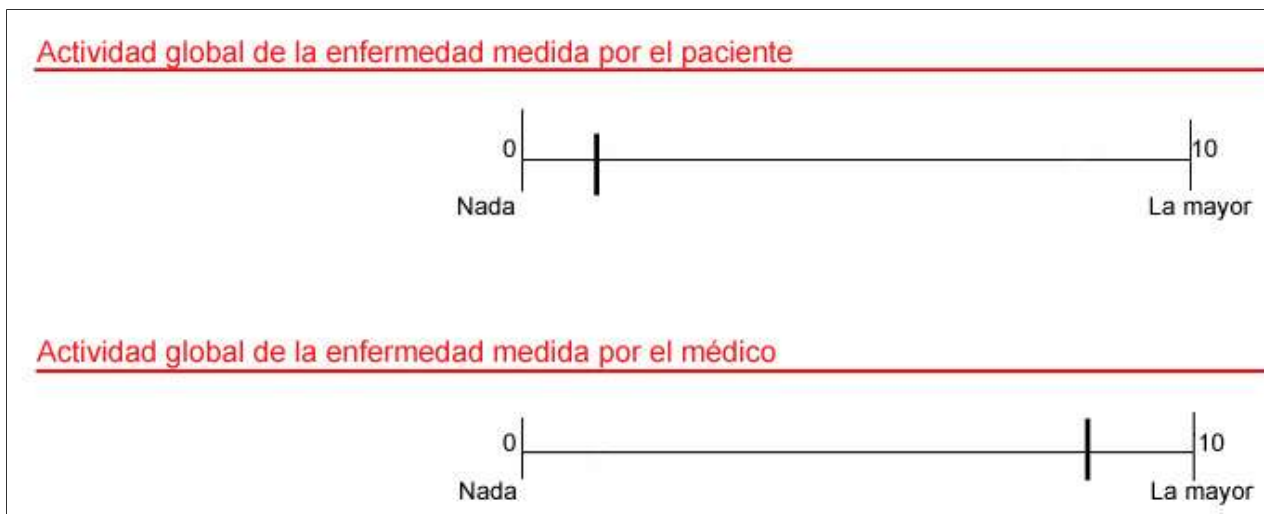


Figura 2
El paciente califica con menor puntuación la actividad de la enfermedad, con relación a la calificación del médico. Como resultado el paciente puede no cumplir con el tratamiento establecido por el médico

Análisis realizados previamente (1,3), han mostrado asociación entre la puntuación del SLAM y el grupo étnico Africano Americano, la falta de seguro médico privado, el inicio agudo de la enfermedad, la presencia de anticuerpos anti-Ro, la ausencia de HLA-DRB1*0301, el desamparo y los comportamientos anormales relacionados con la enfermedad. El nivel de pobreza, así como la interacción entre pobreza y grupo étnico Africano Americano, se han encontrado también relacionados con la actividad de la enfermedad medida con la VAS del médico (19).

Los factores predictivos de actividad persistentemente elevada de la enfermedad (SLAM >10 en más del 50% de las visitas o SLAM promedio >10), han sido analizados recientemente. En análisis multivariantes, los factores asociados de forma independiente con actividad persistente de la enfermedad, fueron el grado de actividad en T0, el grupo étnico Africano Americano, el sexo masculino y los bajos niveles de soporte social. A su vez, la presencia de actividad persistentemente elevada predice la presencia de daño (20). Estos datos se muestran en la Tabla 6.

Variable	Parámetro estimado	Valor de p *
SLAM en la visita basal	0.290	<0.001
Etnicidad Africano Americana	0.982	0.040
Sexo (masculino)	1.783	0.007
Apoyo social	-0.447	0.003

Tabla 6. Modelo Multivariante de Actividad Persistentemente Elevada de la Enfermedad en los Pacientes de LUMINA.

*Se muestran valores de p $\leq$ 0.05; Systemic Lupus Activity Measure (20)

Daño

La presencia de daño ha sido medida con el SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics ACR Damage Index) (21). Este índice documenta la acumulación de daño en forma irreversible, independientemente de su causa, en 12 diferentes órganos y sistemas. Cada manifestación debe de estar presente por lo menos durante 6 meses (a menos que se especifique lo contrario) para ser documentada como daño.

En análisis realizados cuando la cohorte tenía solo 258 pacientes, la mitad de los pacientes presentaba algún grado de daño en T0. Como se muestra en la Tabla 7, la puntuación del SDI en T0 es mayor para los Africanos Americanos comparados con el resto de la cohorte, pero en TL los Hispanos de Texas y los Africanos Americanos han acumulado más daño que los Hispanos de Puerto Rico y los Caucásicos. La puntuación del SDI tanto en T0 como en TL y el porcentaje de pacientes con daño reflejan estas aseveraciones.

Grupo Étnico Variable % ó Media (SD)	Hispanos		Africano Americanos n=210	Caucásicos n=163	Valor de p *
	Texas n=110	Puerto Rico n=95			
SDI en la visita basal	35	21	47	41	<0.001
SDI en la última visita	68	26	72	56	<0.001
SDI en la visita basal	0.7(1.0)	0.3(0.5)	1.1(1.4)	0.7(1.0)	<0.001

SDI en la última visita	2.1(2.6)	0.4(0.6)	2.2(2.4)	1.3(1.7)	<0.001
-------------------------	----------	----------	----------	----------	--------

Tabla 7. Daño Acumulado en los Pacientes de LUMINA

* Se muestran valores de $p \leq 0.05$; Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) ACR Damage Index

Recientemente se han reanalizado los datos sobre daño, para determinar si las variables que predicen la acumulación de daño, son las mismas que aquellas que se encontraron en los análisis previos, cuando los Hispanos de Puerto Rico no estaban incluidos y sólo se contaba con 258 pacientes en toda la cohorte de LUMINA (22). Como se mostró en los primeros análisis, la puntuación del SDI sigue una distribución de Poisson (Figura 3), por lo que se llevó a cabo un análisis multivariante de Poisson, ajustado para la duración total de la enfermedad (de TD a TL). La edad, el grupo étnico Hispano (de Texas), el número de criterios del ACR y la actividad de la enfermedad en TD, son variables que se encontraron en los análisis previos y que permanecieron como factores predictivos de daño en los análisis realizados recientemente. El grupo étnico Africano Americano, el estado civil (vivir juntos no estando casados), la pobreza, el no ser propietario de la casa que habita y la dosis media de glucocorticoides, surgieron como factores predictivos de daño, en los análisis más recientes. Estos datos se muestran en la Tabla 8.

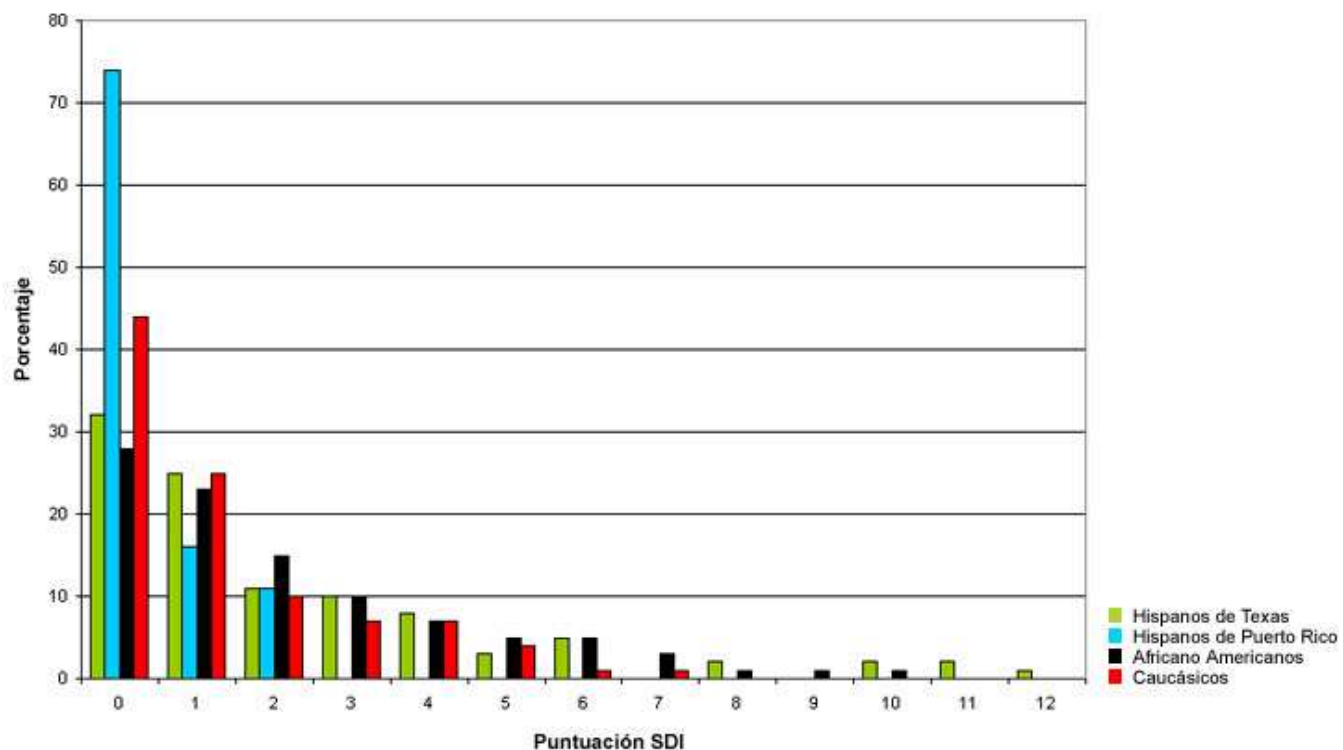


Figura 3

Distribución de Poisson del SDI (Systemic Lupus International collaborative Clinics Damage Index scores) en todos los pacientes de la cohorte de LUMINA en su última visita

Variable	Parámetro estimado	Chi-cuadrado	Valor de p *
Edad, años	0.0182	34.74	<0.0001
Grupo étnico:			
Hispanos de Texas	0.5865	23.45	<0.0001
Hispanos de Puerto Rico	-1.0162	27.54	<0.0001
Africano Americanos	0.4981	23.89	<0.0001
Casados/convivientes	0.1709	4.65	0.0311
Debajo del nivel de pobreza	0.3389	17.01	<0.0001
No ser propietario de la casa que habita	0.2009	6.08	0.0137
Duración total de la enfermedad	0.0056	38.35	<0.0001
Número de criterios del ACR en la visita basal	0.1205	21.47	<0.0001
SLAM ** en el diagnóstico	0.0325	35.36	<0.0001
Uso de glucocorticoides (dosis promedio)	0.0236	39.19	<0.0001

Tabla 8. Análisis Multivariante de Poisson sobre Daño Acumulado.

*Se muestran valores de $p \leq 0.05$; los caucásicos son el grupo étnico de referencia; según las guías del gobierno federal de USA; del diagnóstico a la última visita; American College of Rheumatology; **Systemic Lupus Activity Measure.

Es interesante mencionar, que cuando el número de criterios del ACR y los criterios ?ponderados? modificados fueron analizados, los últimos predijeron la presencia de daño, lo que no ocurrió con los criterios del ACR ($p < 0.0001$). Es importante resaltar, que los criterios ?ponderados? modificados no fueron constituidos con este propósito (23,24).

Análisis subsecuentes, realizados con la ecuación de estimación generalizada (GEE, por sus siglas en inglés), usando como variable dependiente el cambio de puntuación del SDI entre dos visitas, e incluyendo únicamente aquellos pacientes con duración de la enfermedad mayor a seis meses en T0, con por lo menos seis meses de seguimiento en la cohorte, mostraron que la presencia de daño es un factor importante que predice mayor acumulación de daño. La edad, la actividad de la enfermedad, y el uso de glucocorticoides, también se encontraron como factores predictivos de mayor daño en estos análisis (25). Estos datos se muestran en la Tabla 9.

Variable	Parámetro estimado	Valor de Z	Valor de p ?
Edad	0.0154	2.87	0.0041
Puntuación del Systemic Lupus Activity Measure	0.0705	5.46	<0.0001
SDI previo	0.0687	4.81	<0.0001
Uso de glucocorticoides (dosis máxima)	0.4897	2.82	0.0048

Tabla 9. Análisis Multivariante de Ecuación de Estimación Generalizada para Daño: Papel del Daño Previo*

*Modificado de Rheumatology 2004; 43: 202-205 (25); se muestran valores de p $\leq$ 0.05; Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index.

Los factores predictivos del intervalo de tiempo para la ocurrencia inicial de daño, también han sido estudiados recientemente. En estos análisis, sólo los pacientes sin ningún daño en T0 y con una duración de la enfermedad mayor a 6 meses fueron incluidos. Como se muestra en la Tabla 10, los Hispanos de Texas, la duración de la enfermedad en T0, y los eventos trombóticos se encontraron como factores predictivos de un menor tiempo de evolución para el desarrollo inicial de daño, mientras que una dosis entre 10 y 30 mg. al día de prednisona surgió como factor protector para el desarrollo inicial de daño en un menor tiempo de evolución (26).

Variable	Hazard ratio *	Intervalo de Confianza 95%
Hispanos (Texas) (Grupo étnico de referencia: Caucásicos)	2.40	1.10 - 5.26
SLAM	1.11	1.04 - 1.19
Eventos trombóticos	10.01	1.72 - 58.22
Dosis máxima de prednisona, 30 mg/día (categoría de referencia: dosis de prednisona > 30mg/día)	0.31	0.12 - 0.82

Tabla 10. Análisis Multivariante de Factores Predictivos de Tiempo para el Desarrollo Inicial de Daño

*Un Hazard ratio (HR) =1 indica menor tiempo y un HR >1 mayor tiempo; Systemic Lupus Activity Measure; central y/o periférico, venoso y/o arterial (26).

El uso de hidroxiquina, en relación a la presencia de daño, también ha sido estudiado recientemente. En análisis multivariantes, el uso de hidroxiquina surgió como protector de la

presencia de daño renal ($p=0.0006$), así como de daño cardiovascular ($p=0.0005$), independientemente del grupo étnico (27).

NEFRITIS LÚPICA

Como se muestra en la Tabla 2, y de forma consistente con análisis realizados previamente (28), la afección renal en T0 (así como subsecuentemente) ocurre más frecuentemente en los Africano Americanos e Hispanos de Texas, comparado con los Caucásicos e Hispanos de Puerto Rico.

Cuando la cohorte de LUMINA estaba constituida por 353 pacientes y los Hispanos de Puerto Rico no estaban aún incluidos, la incidencia acumulada de nefritis lúpica (después de TD) fue mayor en los Hispanos y Africano Americanos que en los Caucásicos. La nefropatía membranosa (Clase V de la Organización Mundial de la Salud), fue el tipo histopatológico más frecuentemente encontrado. Como se muestra en la Tabla 11, en análisis multivariantes, ajustando para duración de la enfermedad, algunos factores que contribuyeron de forma independiente al desarrollo de nefritis, fueron los grupos étnicos Hispano y Africano Americano, el estado civil (vivir juntos no estando casados), la duración de la enfermedad en T0 y los anticuerpos anti-RNP y anti-dsDNA positivos (28).

Variable	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Grupo étnico:			
Hispanos de Texas	2.71	1.07-6.87	0.0400
Africano Americanos	3.13	1.21-8.09	0.0200
No casados/convivientes	3.45	1.69-7.69	0.0003
SLAM? al ingreso	1.11	1.02-1.19	0.0070
Anticuerpos anti-dsDNA	3.14	1.50-6.57	<0.0001
Anticuerpos anti-U1-RNP	4.24	1.98-9.07	<0.0001

Tabla 11. Factores Predictivos de Nefritis Lúpica

*Ajustado para duración de la enfermedad en la última visita; sin cambios a pesar de forzar la etnicidad como variable en el modelo; ? Systemic Lupus Activity Measure .
Modificado de Lupus 2002; 11:152-160 (28).

Más recientemente, en un grupo de pacientes de la cohorte de LUMINA, usando análisis GEE, se estudiaron los factores que predecían empeoramiento de la proteinuria, encontrando que los grupos étnicos Africano Americano e Hispanos de Texas, así como la presencia de mayor actividad no renal, estaban asociados con empeoramiento de la proteinuria, mientras que el uso previo de ciclofosfamida surgió como factor protector (estos datos no se muestran) (29).

En estudios realizados previamente, se analizaron los alelos FC?RIIa y FC?RIIIa, en un grupo de pacientes Hispanos de Texas (n=67). La presencia de nefritis se detectó en el 69% de los pacientes a los 3 años de seguimiento, y en este grupo de pacientes con nefritis, se encontró con más frecuencia la presencia de genotipos con alelos que codifican receptores de baja afinidad (FC?RIIa y FC?RIIIa) en ambos locus (89% vs. 62% de los controles p<0.002) (30).

Eventos Vasculares y Trombóticos

Recientemente, se analizó con GEE la presencia de eventos trombóticos (arteriales y/o venosos, viscerales y/o periféricos), en un subgrupo de pacientes de LUMINA que contaba con anticuerpos antifosfolípidos medidos en T0. Como se observa en la Tabla 12, no existió asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y los eventos trombóticos. Sin embargo, el uso de hidroxycloroquina surgió como factor protector de estos eventos (31).

Variable % ó Media (SD)	Análisis univariante			Análisis multivariante
	Sin ET	Con uno o más ET	Valor de p	Valor de p (IC 95%)*
Edad, años	36.4 (12.8)	37.1 (13.3)	0.052	NS?
Sexo, femenino	89.5	86.7	0.883	NS
Grupo étnico: Hispanos (Texas)	23.6	31.1	0.538	NS
Africano Americanos	42.2	44.4	0.303	0.0253 (0.1837-2.7790)
Caucásicos	34.3	24.4	0.569	NS
Tabaquismo	13.0	25.0	0.080	NS
aPL? positivos	34.4	37.2	0.742	NS
Duración de la enfermedad, meses	18.2 (18.3)	13.2 (13.1)	0.063	NS
Uso de hidroxycloroquina	28.6	54.1	0.024	0.0202 (-2.0094-0.1781)

Tabla 12. Factores Asociados con Evento Trombóticos (ET) en los pacientes de LUMINA

*Intervalo de confianza; ?No significativo; ?Anticuerpos antifosfolípidos (IgG y/o IgM y/o anticoagulante lúpico). Modificado de Arthritis Rheum 2003; 48:S375 (31).

Otros análisis han estudiado la presencia de eventos vasculares, incluyendo infarto al miocardio, angina, enfermedad isquémica cerebro-vascular, claudicación intermitente y gangrena, en cualquier momento

después de T0. En estos análisis, uno o más eventos vasculares (13 eventos cardiovasculares, 18 eventos cerebro-vasculares y 5 eventos vasculares periféricos), ocurrieron después de T0 en treinta y cuatro (6.2%) de 546 pacientes en el estudio. Como se muestra en la Tabla 13, al realizar una regresión logística, estos eventos se asociaron con factores de riesgo tradicionales como edad y tabaquismo, así como con factores relacionados con la enfermedad, tales como mayor duración de la misma y mayor acúmulo de daño antes del evento vascular. En este estudio, los niveles elevados de proteína C-reactiva de alta sensibilidad, así como la presencia de cualquier anticuerpo antifosfolípido, fueron factores predictivos independientes del desarrollo de eventos vasculares (32).

	Análisis univariante		Análisis multivariante		
Variable % ó media (SD)	Sin EV (n=512)	Con uno o más EV (n=34)	Razón de momios	IC 95%*	Valor de p
Edad, años	36 (12.2)	46 (14.4)	1.075	1.037-1.114	<0.001
Tabaquismo	12	32	3.731	1.391-10.000	0.001
Duración de la enfermedad	36 (33.7)	69 (29.3)	1.452	1.223-1.725	<0.001
PCR-as, mg/L	16	38	3.350	1.264-8.929	<0.001
Anticuerpos antifosfolípidos	12	29	4.717	1.675-13.158	0.004

Tabla 13. Factores Asociados con Eventos Vasculares (EV) en los pacientes de LUMINA

*Intervalo de confianza; de la visita basal a la última visita; Quintila más alta para la distribución de los valores de proteína C-reactiva de alta sensibilidad; IgM y/o IgG y/o anticoagulante lúpico (32).

MORTALIDAD

La mortalidad de la cohorte ha sido examinada a los 5 (34 muertes) y a los 10 años (45 muertes). Las causas de muerte son similares en ambos análisis (estos datos no se muestran). En los primeros análisis (33), al realizar una regresión de riesgos proporcionales de Cox, se detectaron como factores independientes predictores de mortalidad, la mayor actividad de la enfermedad, el mayor acúmulo de daño y la pobreza. Como se muestra en la Tabla 14, estas mismas variables, además de una mayor edad, se detectaron una vez más como predictores de mortalidad en los análisis más recientes. A pesar de que en las curvas de sobrevida que se muestran en las Figuras 4 y 5, parece existir cierta divergencia entre los diversos grupos étnicos, la etnicidad no fue identificada como factor predictor de mortalidad a 5 ó 10 años.

Variable	Odds ratio	Intervalo de Confianza	Valor de p
Edad	1.043	1.018 ? 1.069	0.0007

Debajo del nivel de Pobreza*	2.914	1.491 ? 5.697	0.0018
SLAM en la visita basal	1.141	1.090 ? 1.193	<0.0001
SDI en la visita basal	1.206	1.010 ? 1.439	0.0380

Tabla 14.

Análisis Multivariante de Regresión de Riesgos Proporcionales de Cox para Mortalidad a los 10 años en los Pacientes de LUMINA

*Según las guías del gobierno federal de USA. Systemic Lupus Activity Measure; Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) ACR Damage Index.

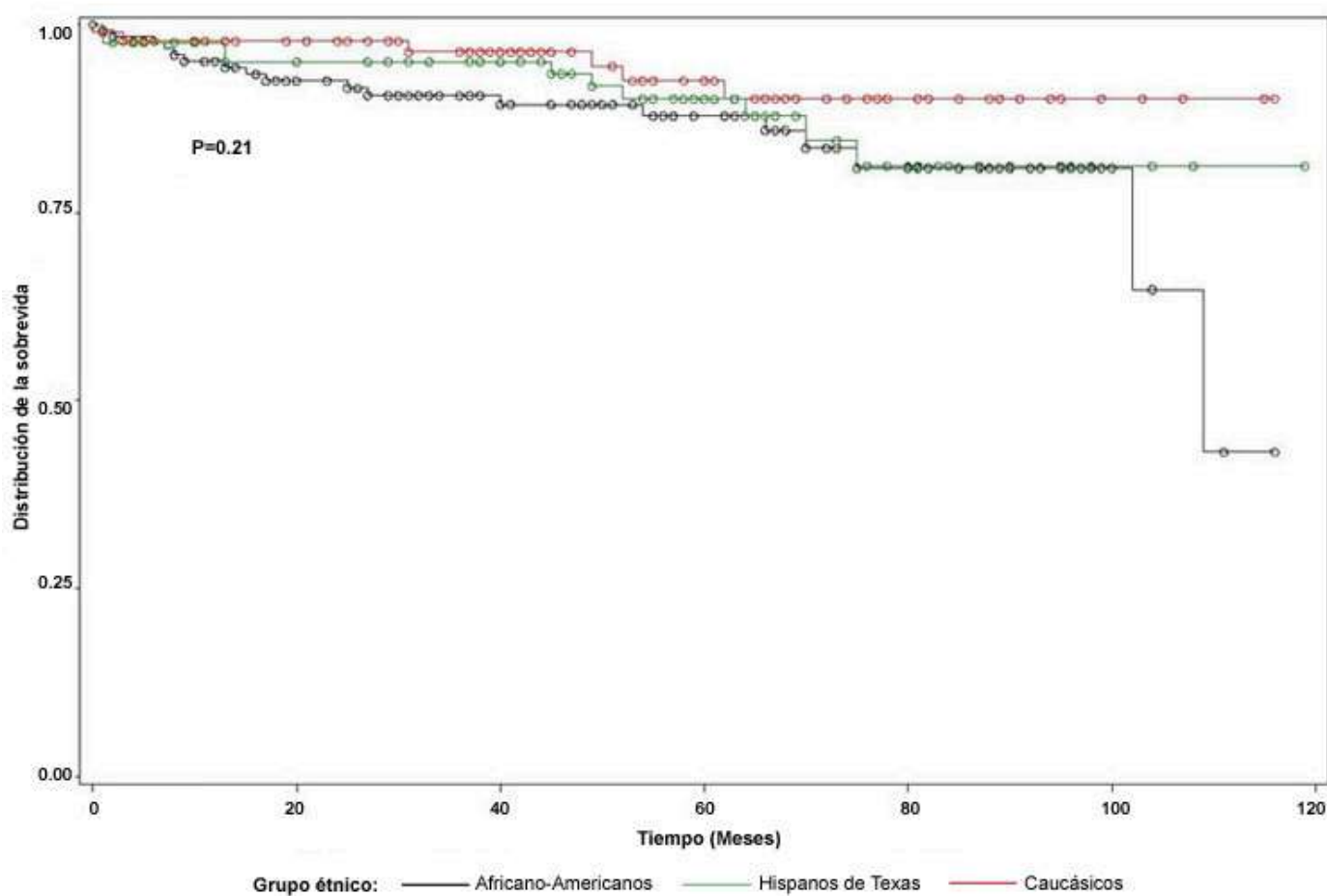


Figura 4

Sobrevivida de los pacientes de LUMINA según el grupo étnico. Sobrevivida a los 5 años (Modificada de Arthritis Rheum [Arthritis Care Res] 2001; 45:191-202) (33)

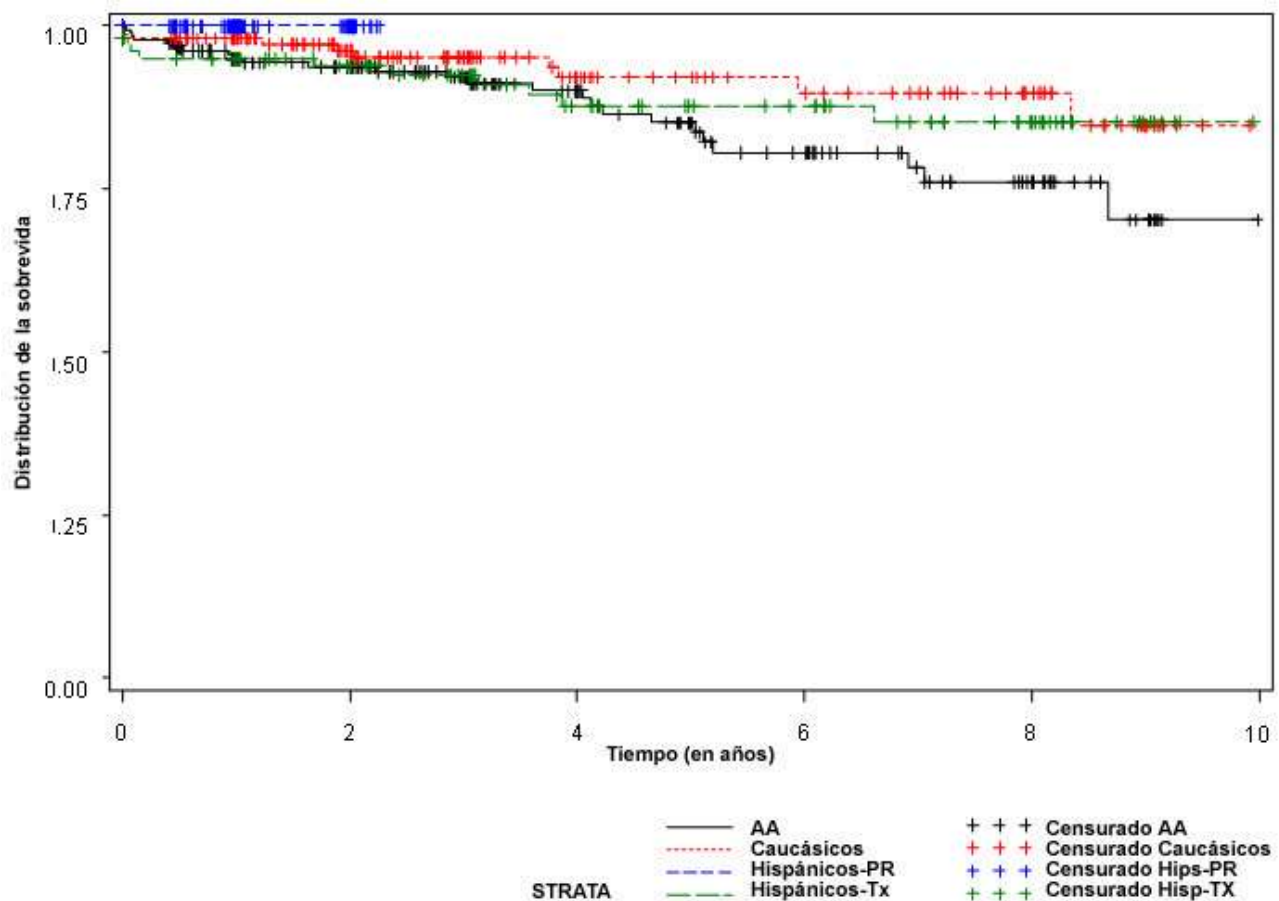


Figura 5. Sobrevida a los 10 años

Funcionamiento

El auto-reporte del funcionamiento de cada paciente, ha sido estudiado con la forma corta 36 (SF-36) (34,35). La SF-36, refleja la percepción individual de bienestar o calidad de vida relacionada con la salud. Consta de dos partes, el componente físico y el componente mental. Estos componentes están derivados de diferentes categorías o subescalas (funcionamiento físico, papel-físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, papel-emocional y salud mental). Tanto otros autores, como nosotros mismos hemos encontrado que los pacientes con SLE funcionan por debajo del nivel de la población general (36), tal como se muestra en la Figura 6.

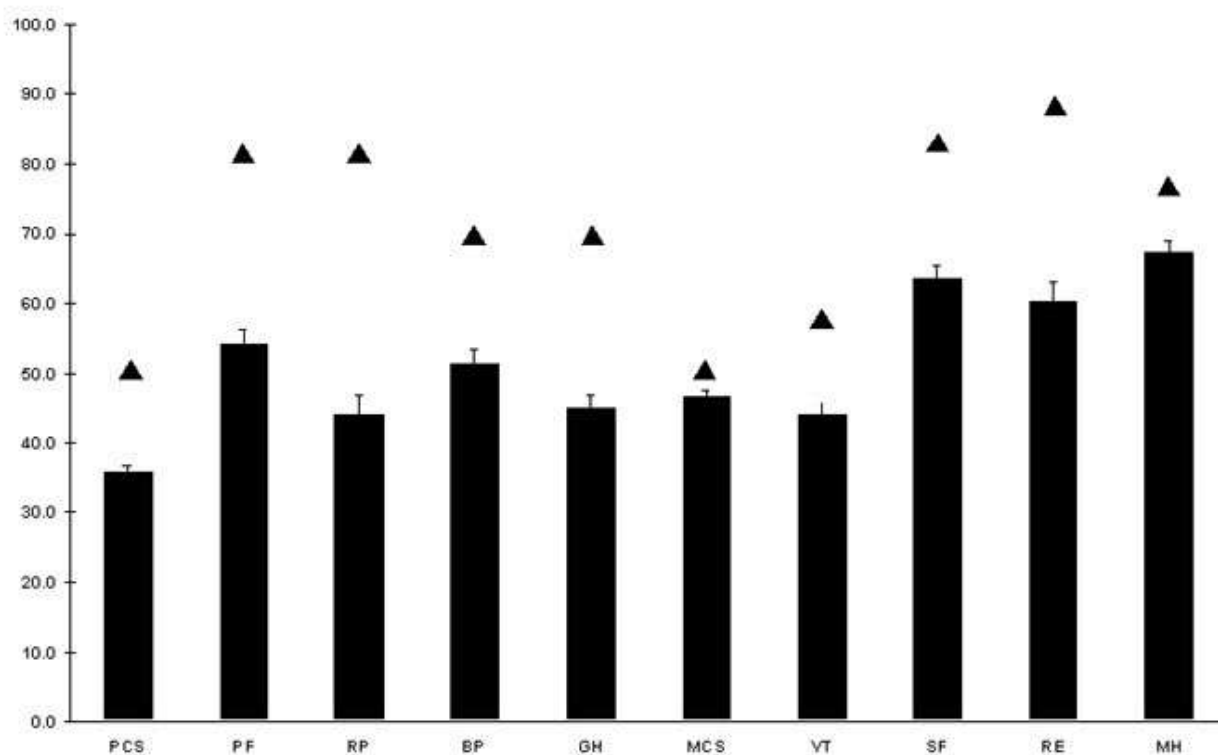


Figura 6

Media y desviación estándar de las escalas y subescalas del SF-36.

Los triángulos sólidos por encima de cada barra corresponden a la media de la población (35).
 PCS= Componente físico ; MCS= Componente mental; PF= funcionamiento físico, RP= papel físico, BP= dolor corporal, GH= salud general, VT= vitalidad, SF= funcionamiento social, RE= papel emocional y MH= salud.

En análisis más recientes (37), se buscaron factores predictivos de calidad de vida relacionada con la salud, en un subgrupo de pacientes de LUMINA que tenían más de una visita (n=346). En este estudio se encontró, que el auto-reporte de una pobre calidad de vida en T0 predice un auto-reporte de pobre funcionamiento en el futuro. Con relación al componente físico de la escala de funcionamiento, así como de sus subescalas, un auto-reporte de pobre calidad de vida se asoció tanto en los análisis previos (36) como en el reciente, con mayor edad, fatiga y desamparo. Lo mismo sucedió con el componente mental, en donde el comportamiento anormal en relación de la enfermedad, así como el desamparo fueron factores predictivos de pobre calidad de vida (37). Estos datos se muestran en la Tabla 15.

	PCS?		MCS?	
Variable	Dirección de la asociación	Valor de p *	Dirección de la asociación	Valor de p
Africano Americanos	—	—	-3.71	0.0460
Edad	-0.13	<0.0001	—	—

Educación	—	—	0.30	0.0292
Fibromialgia	-4.26	0.0320	—	—
Incapacidad de enfrentamiento con la enfermedad	—	—	-0.31	0.0004
SF-36	0.52	<0.0001	0.30	<0.0001
Índice R ² ajustado	42%		30%	

Tabla 15. Variables Basales Asociadas a Auto-Reporte de Funcionalidad con el tiempo

* Valores de p = 0.05 se muestran; Physical Component Summary; Mental Component Summary ; Short-form 36 Modificado de Arthritis Rheum (Arthritis Care Res) 2004;51(38).

La afección cognitiva, medida con el Cognitive Symptoms Inventory (38), también ha sido analizada en la cohorte de LUMINA (39). Aproximadamente 21% de los pacientes tienen algún grado de afección. En análisis de correlación simple y modelos de regresión múltiple, la afección cognitiva se asoció a fatiga, dolor, sufrimiento psicológico, escasa habilidad para enfrentarse y adaptarse a la enfermedad, bajos niveles de apoyo social y auto-eficacia (según la Arthritis Self-Efficacy Scale) (40), pero no se encontró asociación con la actividad de la enfermedad o daño.

PLANES A FUTURO

Hemos resumido brevemente los hallazgos más sobresalientes de la cohorte LUMINA, incluyendo datos no publicados previamente. En resumen, LUMINA es una cohorte única, que consta de varios grupos étnicos que habitan los Estados Unidos de Norte América. Consiste de una base de datos longitudinal, bien desarrollada y de alta calidad, así como de un banco de suero y un depósito de DNA.

Los pacientes de origen Hispano (de Texas) y Africano Americanos, tienden a presentar no sólo un nivel socioeconómico más pobre que los Hispanos de Puerto Rico y los Caucásicos, sino que también presentan manifestaciones clínicas más severas, mayor actividad de la enfermedad y mayor acúmulo de daño. Por otra parte, la etnicidad no parece tener impacto sobre otras variables tales como fatiga, fibromialgia, eventos vasculares, auto-reporte de la calidad de vida o sobrevida.

Mientras que algunos factores inmunogenéticos parecen influenciar la actividad de la enfermedad en las etapas tempranas de su curso, otros factores como los socioeconómicos y los psicológicos tienen mayor importancia en etapas más avanzadas. Algunos factores socioeconómicos como el nivel de pobreza, parecen contribuir de forma independiente al acúmulo de daño y a las altas tasas de mortalidad. Otros factores, también socioeconómicos, como el estado civil y el ser dueño de la casa que habita, impactan en el acúmulo de daño y la presencia de afectación renal.

Debido a que existe una estrecha relación entre el nivel socioeconómico y la etnicidad, es difícil separar e identificar el papel que juegan los factores genéticos contra los ambientales en el curso y desenlace del LES. Además, la clasificación de los pacientes en un grupo étnico definido, puede ser un factor de confusión en aquellas poblaciones en las que existe cierto grado de "admixture", entendiendo por "admixture" el mestizaje genético entre diversos grupos étnicos. De hecho, utilizando marcadores de información ancestral (AIMs, por sus siglas en inglés), que son genes que se expresan de forma diferente

entre las poblaciones fundadoras, se ha logrado identificar la proporción de genes de origen Africano, Caucásico (de origen europeo) y Amerindio en algunos de los pacientes de la cohorte LUMINA, encontrando que existe un grado significativo de heterogeneidad, entre los grupos étnicos, teniendo los Africano Americanos y los Caucásicos una proporción significativa de AIMS de la población contraria, mientras que los Hispanos de Texas y de Puerto Rico comparten una proporción variable de AIMS Caucásicos, Africanos y Amerindios (41). Estos datos apoyan el uso de "admixture" en modelos multivariados de desenlace, sobre el uso de la clasificación por grupos étnicos, ya que de esta forma, se toma en cuenta la variación genética existente en los pacientes de LUMINA. Para poder cumplir esta meta, es necesario examinar una mayor cantidad de AIMS. También será necesario reafinar la forma en que se miden y capturan los factores socioeconómicos. Estas metas, se planean cumplir ahora que se está iniciando la segunda década de LUMINA.

También se planea estudiar, en forma más detallada, el papel de los medicamentos en el desenlace de los pacientes con LES, utilizando modelos multivariantes ajustando para posibles variables que confundan la indicación de los medicamentos (42). En los próximos años, se espera poder cumplir estas metas y tener disponibles los datos descritos previamente.

REFERENCIAS

1. Reveille JD, Moulds JM, Ahn C, Friedman AW, Baethge B, Roseman J et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: I. The effects of HLA class II, C4, and CRI alleles, socioeconomic factors, and ethnicity at disease onset. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1161-72..
2. 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.
3. Alarcón GS, Roseman JM, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM, Goel N et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1173-80.
4. Alarcón GS, Rodríguez JL, Benavides G, Brooks K, Kurusz H, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: V. Acculturation, health-related attitudes and behaviors and disease activity in Hispanic patients from the LUMINA cohort. *Arthritis Care Res.* 1999;12:267-74.
5. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:994-99.
6. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Roseman JM, Uribe A, Fessler B, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX: The natural history of the accrual of the American College of Rheumatology Criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* 2003;In Press.
7. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Friedman AW, Baethge BA, Bastian HM et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology.* 2004;43:358-63.
8. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-23.
9. Friedman AW, Tew MB, Ahn C, McGwin G, Jr., Fessler BJ, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XV. Prevalence and correlates of fibromyalgia. *Lupus.* 2003;12:274-79.
10. Cohen S, Mermelstein R, Kamarch T, Hoberman HN. Measuring the functional components of social support. In: Sarason IG, Sarason BR, eds. *Social Support: Theory, Research and Applications.* Boston: Martinus Nijhoff; 1985: 73-94.

11. Pilowsky I. Dimensions of illness behavior as measured by the illness behavior questionnaire: A replication study. *J Psychosom Res.* 1993;37:53-62.
12. Engle EW, Callahan LF, Pincus T, Hochberg MC. Learned helplessness in systemic lupus erythematosus: Analysis using the rheumatology attitudes index. *Arthritis Rheum.* 1990;33:281-86.
13. Nicassio PM, Wallston KA, Callahan LF, Herbert M, Pincus T. The measurement of helplessness in rheumatoid arthritis. The development of the Arthritis Helplessness Index. *J Rheumatol.* 1985;12:462-67.
14. Zonana-Nacach A, Roseman JM, McGwin G, Jr., Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups, VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus.* 2000;9:101-9.
15. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Baethge BA, Reveille JD. HLA-Class II alleles among two distinct U.S. Hispanic populations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:S574.
16. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1107-18.
17. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D et al. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: International validation. *J Rheumatol.* 1994;21:1468-71.
18. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Brooks K, Roseman JM, Fessler BJ, Sanchez ML et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XI. Sources of discrepancy in perception of disease activity: A comparison of physician and patient visual analog scale scores. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* 2002;47:408-13.
19. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Sanchez ML, Bastian HM, Fessler BJ, Friedman AW et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIV. Poverty, wealth, and their influence on disease activity. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* 2004;51:73-77.
20. Calvo-Alén J, Uribe A, McGwin G, Reveille J, Alarcón GS. Persistently active disease early in the course in systemic lupus erythematosus is associated with sociodemographic factors and portends a poor prognosis (damage accrual). 7th International Lupus Conference, New York. 2004;Abstract.
21. Gladman DD, Gizzler E, Goldsmith C, 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;39:363-69.
22. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2797-806.
23. Costenbader KH, Mandl LA, Liang MH. Improving the utility of ACR criteria for clinical trials. *Lupus.* 2001;10:S117.
24. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Bastian HM, Fessler BJ, Baethge BA, Friedman AW et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups XIII: The "weighted" criteria as predictors of damage. *Lupus.* 2002;11:329-31.
25. Alarcón GS, Roseman JM, McGwin G, Jr., Uribe A, Bastian HM, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XX. Damage as predictor of further damage. *Rheumatology.* 2004;43:349-52.
26. Toloza S, Roseman J, Alarcón GS, McGwin G, Uribe A, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). Predictors of time to the occurrence of initial damage. 7th International Lupus Conference, New York. 2004;Abstract.
27. Fessler BJ, McGwin G, Jr., Roseman JM, Bastian HM, Friedman AW, Baethge BA et al. Hydroxychloroquine (HCQ) usage is associated with decreased renal and cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum.* 2001;44:S201.
28. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Jr., Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus.* 2002;11:152-60.

29. Bastian HM, Roseman J, Agee B, Kimberly R, Edberg J, Fessler B et al. Ethnicity and non-renal disease activity are predictive of worsening proteinuria in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*. 2003;48:S578.
30. Zuniga R, Ng S, Reveille JD, Baethge B, Lisse J, Alarcón GS et al. Independent contribution to the risk of nephritis by allelic variants of FcγRIIIa in Hispanic patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:361-67.
31. Ho KT, Reveille JD, Baethge BA, Tan FK, Friedman AW, Roseman J et al. The use of hydroxychloroquine in the prevention of thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48:S375.
32. Toloza SM, Uribe A, McGwin G, Alarcón GS, Fessler B, Bastian HM et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). Baseline predictors of vascular events. 7th International Congress on SLE and Related Conditions, New York. 2004;May:M32B.
33. Alarcón GS, McGwin G, Jr., Bastian HM, Roseman JM, Lisse J, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic group VII: Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2001;45:191-202.
34. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;31:247-63.
35. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston: The Health Institute, New England Medical Center. 1994.
36. Friedman AW, Alarcón GS, McGwin G, Jr., Straaton KV, Roseman J, Goel N et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: IV. Factors associated with self-reported functional outcome in a large cohort study. *Arthritis Care Res*. 1999;12:256-66.
37. Alarcón GS, McGwin G Jr, Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA), XVII: Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2004;51:In Press.
38. Pincus T, Swearingen C, Callahan LF. A self-report cognitive symptoms inventory to assess patients with rheumatic diseases: Results in eosinophilia-myalgia syndrome (EMS), fibromyalgia, rheumatoid arthritis (RA), and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1996;39:S261.
39. Alarcón GS, Cianfrini L, Bradley LA, Sanchez ML, Brooks K, Friedman AW et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: X. Measuring cognitive impairment with the Cognitive Symptoms Inventory. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2002;47:310-319.
40. Lorig K, Chastian RL, Ung E, Shoor S, Holman HR. Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32:37-44.
41. Reveille JD, Beasley TM, Tan FK, Roseman JM, Vilá LM, Bastian HM et al. Admixture as a measure of genomic control. Data from a multiethnic lupus cohort. *Arthritis Rheum*. 2003;48:S225.
42. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med*. 1997;127:757-63.