



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

Tesis de Especialidad Médica en Medicina Interna

Título del Protocolo:

*ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A REMISIÓN CLÍNICA
EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO DE INICIO JUVENIL*

Alumno:

Isaac Bartnicki Navarrete

Tutores:

Dra. Diana Gómez Martín
Departamento de Inmunología y Reumatología,
INCMNSZ

Dra. María del Carmen Cárdenas Cortés
Dirección Médica
INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



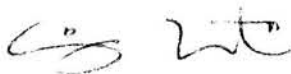
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna



Dra. Diana Gómez Martín
Profesora Adscrita al Departamento de Inmunología y Reumatología del
INCMNSZ
Tutora de Tesis



Dra. María Del Carmen Cárdenas Cortés
Profesora Adscrita al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutora de Tesis



Dr. Isaac Bartnicki Navarrete
Residente de Cuarto Año de Medicina Interna

ÍNDICE

Resumen.ejecutivo	4
.....Marco teórico	5
.Planteamiento.del problema.....	8
Justificación.....	8
Objetivos.....	9
.....Pacientes y métodos... ..	9
Consideraciones éticas.....	10
Resultados.....	11
Discusión.y.conclusión.....	16
Referencias.....	18

Resumen Ejecutivo

Marco Teórico

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria autoinmune, crónica, sistémica que afecta principalmente mujeres jóvenes y se caracteriza por brotes de actividad seguidos de episodios de inactividad o remisión clínica generalmente debidos a tratamiento inmunosupresor más intensivo. Aproximadamente 20% de los pacientes se diagnostican antes de los 18 años, lo cual corresponde a LEG de inicio juvenil (LEGIJ). La remisión clínica se asocia con mejoría en el curso de la enfermedad de estos pacientes. Aún no se han evaluado a detalle cuales son los factores que están principalmente relacionados con inactividad o remisión clínica en pacientes con LEG de inicio juvenil.

Objetivos

Evaluar las características demográficas, clínicas y serológicas de los pacientes con LEG de inicio juvenil que se asocian a la presencia remisión clínica durante su seguimiento en esta institución.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, en el que se estudiaron a aquellos pacientes con LEG diagnosticado antes de los 18 años que ingresaron a nuestra institución entre 2003 y 2007 y que llevaron un seguimiento mínimo de 6 años desde la presencia de actividad (SLEDAI2K \geq 4) o bien presencia de manifestaciones graves de la enfermedad como hemorragia alveolar difusa, anemia hemolítica autoinmune, mononeuritis múltiple y mielitis transversa. Se estudiaron variables demográficas, clínicas y serológicas relevantes al inicio, a los 3, 6 y 12 meses y al final del seguimiento. Se definió remisión completa como SLEDAI-2K=0 durante al menos un año sin tratamiento con inmunosupresores ni corticoesteroides. Se permitió el uso de antimaláricos. Se realizó la comparación entre grupos mediante t de Student para variables continuas y chi cuadrada para variables categóricas con determinación de riesgo relativo e intervalo de confianza al 95%. Se realizó análisis multivariado mediante regresión de Cox. Se consideró como significancia estadística una $p < 0.05$.

Resultados

De los 155 pacientes evaluados, 89 cumplieron nuestros criterios de inclusión: 77 (85.51%) fueron mujeres con una media de edad de 19.13 ± 1.29 años y un tiempo de seguimiento de 109.19 ± 2.01 meses. Se documentó la presencia de remisión clínica en el 52.8% de los pacientes.

Las variables que permanecieron asociadas a remisión clínica tras ajustar por inmunosupresores y otras variables clínicas relevantes fueron el SLEDAI2K al año (HR 0.763, IC95% 0.676-0.861, $p < 0.001$); C4 bajo al inicio (HR 0.487, IC95% 0.242-0.981, $p = 0.036$); presencia de Anti $\beta 2$ glicoproteína IgG (HR 0.285, IC95% 0.100-0.818, $p = 0.007$) y la presencia de linfopenia al año (HR 0.406, IC95% 0.206-0.800, $p = 0.006$).

Conclusión

En conclusión, la remisión clínica en este grupo de pacientes es un evento frecuente (52.8 %), con mayor porcentaje de pacientes que lo presentan en comparación con pacientes con LEG de inicio en la adultez (1.7–27.5%). Existen factores clínicos y serológicos asociados a la ausencia de remisión clínica de manera independiente en pacientes con LEG de inicio Juvenil en los que se encuentran el SLEDAI2K al año, C4 bajo al inicio, presencia Anti $\beta 2$ glicoproteína IgG positivo, y linfopenia al año. Lo que demuestra que la medición de estas variables y su incorporación dentro de la evaluación clínica potencialmente puede impactar en el seguimiento de los LEGIJ durante su etapa adulta.

Marco Teórico

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria autoinmune, crónica, sistémica que afecta principalmente mujeres jóvenes. Aproximadamente 20% de los pacientes se diagnostican antes de los 18 años, lo cual corresponde a LEG de inicio juvenil (LEGIJ).¹

La media de edad de desarrollo de LEG de inicio juvenil es de 12 años. Es poco común antes de los 10 años y extremadamente raro antes de los 5 años de edad.^{3,13} La relación mujer: hombre es de 3:1 antes del inicio de la pubertad, y se incrementa de manera significativa después de esta etapa a 9:1.³

Los criterios del American College of Rheumatology (ACR) definidos en 1982 y revisados en 1997, así como los criterios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), se crearon para fines de investigación sin embargo se han usado en la clínica para establecer el diagnóstico.³

El curso del LEG se caracteriza por brotes de actividad seguidos de episodios de inactividad o remisión clínica generalmente debidos a tratamiento inmunosupresor más intensivo.¹ La formación de autoanticuerpos en ocasiones precede al desarrollo de signos clínicos.³

Realizar un diagnóstico temprano, un seguimiento regular y el manejo enfocado a la prevención de daño orgánico, se han convertido en el objetivo principal.^{3,11,12} La evaluación de actividad de la enfermedad es muy importante ya que forma la base para tomar decisiones terapéuticas.³

Un aumento en la actividad resulta en tratamiento agresivo para controlar la enfermedad. En una cohorte canadiense esto se demostró al comparar pacientes con LEGIJ contra aquellas con Lupus de inicio en la adultez (LEGa). Los de LEGIJ fueron prescritos con esteroides orales en más ocasiones que los adultos (97% vs. 70%) y fueron tratados con metilprednisolona intravenosa casi 3 veces más que los adultos.^{13,15}

Algunos autores han comparado el LEG de inicio en la adultez y el LEG de inicio en la adolescencia (11-14 años) y encontraron mayor prevalencia de nefritis lúpica y anemia hemolítica en el LEG de inicio en la adolescencia. La presencia de manifestaciones en sistema nervioso central aún es controversial, con tendencia a ser mayor en LEGIJ.^{2,12,13,14}

Aparentemente en cuanto a la prevalencia de eventos cardiovasculares, se ha documentado una tendencia a mayor frecuencia en LEGIJ, sin alcanzar significancia estadística.²

El daño renal ocurre con mayor frecuencia en LEGIJ que en el LEG de inicio en la adultez (67-82% vs 33-53%, $p=0.0005$).^{13,15}

En cuanto la distribución histológica es similar entre ambos grupos siendo la nefritis lúpica proliferativa difusa la más frecuente y asociada con peor pronóstico.¹³

Estos pacientes con LEG de inicio Juvenil tienen un pronóstico menos favorable que aquellos con LEG de inicio en la adultez, principalmente con respecto a nefropatía lúpica y daño multisistémico.¹ Esto apoyado en el hecho de que nefritis lúpica se asocia con peor pronóstico.²

Existen estudios comparativos de LEGIJ con LEGa en los cuales la tasa mortalidad es casi el doble en LEGIJ 19.4% vs 10.4%.¹⁴

Aunque la tasa de mortalidad en LEGJ ha mejorado con el tiempo, persiste por arriba de la de inicio en la adultez, independientemente de la edad y de la menor frecuencia de comorbilidades. El pronóstico ha mejorado de sobrevida menor de 50% a 5 años en 1955, a una sobrevida a 10 años de 90% en estudios más recientes.^{9-12.}

Esta mejoría se atribuye principalmente a un diagnóstico más oportuno, con reconocimiento de formas más leves de la enfermedad y un tratamiento más certero. Sin embargo a consecuencia de esto los pacientes con LEGIJ se encuentran con mayor riesgo de entrar a la adultez con mayor morbilidad, daño orgánico y discapacidad.¹²

Las principales causas de mortalidad son los eventos cardiovasculares agudos y eventos hematológicos, que ocurren principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica. En cuanto a la muerte relacionada con el tratamiento se encuentran, enfermedad cardiovascular acelerada e infecciones.¹²

Sin embargo hacen falta estudios para determinar y esclarecer fenotipos, así como factores de riesgo y factores asociados a exacerbaciones y remisión en este grupo de pacientes.²

Así mismo dentro de los pacientes con LEGIJ, la edad de inicio se ha asociado con diferentes desenlaces.¹³ Descloux et al. estudiaron a 56 pacientes y los subclasificaron en inicio pre-puberal, peripuberal and post-puberal. El riesgo de daño era inversamente proporcional a la edad de inicio. 89% en pre-puberal, 57% en peripuberal y 38% en post-puberal.¹⁶

Esto último se apoya en la teoría en la que los cambios hormonales e inmunológicos durante la pubertad son factores contribuyentes en el aumento de actividad de enfermedad y peores desenlaces en este grupo etéreo.²

El sistema inmunológico en la niñez expresa un mayor número de células T específicas para antígenos, que los adultos. Así mismo los niños tienen niveles de IgA más bajos y las células B y células T son sometidas a una diferenciación y maduración significativa durante la pubertad. A medida que las mujeres se adentran a la pubertad la incidencia de LEG aumenta lo que sugiere un rol fundamental de las hormonas sexuales en esta patología.¹⁷

Actualmente existen varios índices validados para evaluar la actividad de LEG.³ De éstos el SLE Disease Activity Index (SLEDAI) y sus modificaciones es de los más utilizados en la práctica clínica y ha sido validado para su uso en LEG de inicio Juvenil.^{5,6}

Se toman en consideración las características que se presentan dentro de los últimos días.^{5,6}

Algunos de los otros índices empleados son el European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM), el British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG), el Lupus Activity Index (LAI), el National Institutes of Health SLE Index Score (SIS), y el Systemic Lupus Activity Measure (SLAM).³

La frecuencia de daño orgánico crónico o daño acumulado es alto en LEGIJ e involucra principalmente los siguientes sistemas: renal, musculoesquelético, y neuropsiquiátrico del índice de daño SDI (SLICC/ACR damage index). Este índice que evalúa daño acumulado ha sido validado para su uso en LEGIJ.⁷

Al aplicarse el SLICC/SDI a población multicéntrica de 39 países., se encontró 10.1% proteinuria en rango nefrótico, 5.9% catarata, 5.6% déficit cognitivo o psicosis, 4.5% atrofia muscular o debilidad, 4% alopecia. 3.7% necrosis avascular, la mayoría encontrada en el primer año de la enfermedad. Se modificó para incluir falla de crecimiento y retraso de pubertad.^{7,8}

El SDI valora el daño debido a inflamación, medicamentos y comorbilidad. Se debe realizar anualmente.

Un daño temprano generalmente se debe a actividad de la enfermedad mientras que un daño un daño crónico principalmente infecciones, aterosclerosis y malignidad están generalmente asociados a enfermedad crónica y medicamentos.³

En cuanto a daño atribuido a uso de medicamentos se encuentran la osteoporosis, falla ovárica prematura y aterosclerosis.¹²

La remisión clínica se asocia con mejoría en el curso de la enfermedad de estos pacientes. Recientemente Mina y colaboradores (1) han realizado una propuesta de definición de Inactividad y Remisión Clínica en LEGIJ. Se realizó un consenso mediante el método Delphi en el cual participaron 240 expertos en reumatología, de todo el mundo. Se establecieron diferentes variables clínicas y serológicas para definir inactividad, remisión clínica y lupus mínimamente activo. Los cuestionarios fueron aplicados a 35 pacientes con remisión clínica y 31 con lupus mínimamente inactivo. De los cuales el 72% eran mujeres, el 65% de raza blanca y la media de edad fue de 12.6 ± 2.8 años y 14.8 ± 3.2 años respectivamente.

Con lo anterior se definieron de los siguientes constructos.

Inactividad (IA) se refiere a un determinado momento en el tiempo, incluye presencia de Biometría normal, C3 normal y función renal normal. Pueden tener no más de 2 síntomas no limitantes como astenia, artralgias, cefalea, o mialgias.

Sin incluir fenómeno de Raynaud, dolor torácico o datos clínicos característicos de actividad de la enfermedad. La IA no toma en cuenta el uso de medicamentos.

Remisión clínica (RC) se define como un periodo de tiempo en el cual el paciente se encuentra con Inactividad. Se ha establecido un periodo mayor a 6-12 meses con IA.¹

Mina y colaboradores establecieron una subclasificación 3 subgrupos de RC de acuerdo al uso o no de medicamentos. 1.- RC sin medicamentos por 12 meses, 2.- RC con uso de medicamentos preventivos, definidos como aquellos que previenen daño a órgano o previenen progresión de enfermedad en los que se encuentran estatinas, aspirina, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, bifosfonatos, vitamina D y ácidos grasos omega 3, y 3.- RC con uso de medicamentos inmunosupresores. No hubo consenso acerca de antimaláricos y AINES como parte de medicamentos inmunosupresores.¹

Estas definiciones son diferentes a las utilizadas en el Lupus Eritematoso Generalizado del adulto. Sin embargo no existe una definición consensada de remisión clínica. A lo largo de la segunda mitad del siglo pasado han existido diversas propuestas de definición de remisión clínica utilizadas en ensayos clínicos y estudios observacionales. La definición de remisión clínica como un puntaje SLEDAI2K=0 es la más prevalente en los estudios más recientes. Dentro de estas definiciones tampoco existe un acuerdo en cuales fármacos inmunosupresores son los permitidos.^{8, 19-21.}

Aún no se han demostrado cuales son los factores que están principalmente relacionados con inactividad o remisión clínica en pacientes con LEG de inicio juvenil.

Planteamiento del Problema y Justificación

El LEG de inicio juvenil tiene desenlaces diferentes al de inicio en la adultez, el tipo de escala utilizada para el seguimiento y definiciones de remisión clínica e inactividad difieren entre ambos y consecuentemente el tipo de tratamiento también es diferente entre ambos grupos

Actualmente existe poca información acerca de la frecuencia y factores asociados a remisión clínica en el LEG de inicio juvenil. La poca información que existe es extrapolada de LEG de inicio en la adultez.

El conocer los factores asociados a remisión clínica será de gran utilidad para fines pronósticos y podría influir en decisiones terapéuticas con el objetivo de prevenir y disminuir el daño acumulado.

Hipótesis

Existen factores clínicos, demográficos y serológicos relacionados con la presencia de remisión clínica en LEG de inicio Juvenil.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar las características demográficas, clínicas y serológicas de los pacientes con LEG de inicio juvenil que se asocian a la presencia remisión clínica durante su seguimiento en esta institución.

Objetivos específicos

Establecer la frecuencia de los pacientes que alcanzaron remisión clínica.

Analizar los factores demográficos, clínicos y serológicos asociados a la remisión clínica en una cohorte de pacientes de LEGIJ.

Pacientes y métodos

Diseño General

Se realizó un estudio un estudio observacional tipo cohorte, retrospectivo y retrolectivo, de un solo centro.

Descripción del estudio

Se estudiaron a todos aquellos pacientes con LEG diagnosticado antes de los 18 años con base en los criterios de clasificación del ACR y/o SLICC que ingresaron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", entre el 1° de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2007. Y que llevaron un seguimiento mínimo de 6 años en la consulta externa de Reumatología del Instituto. Se obtuvo la información clínica relevante a partir de su expediente y se registró la actividad de la enfermedad en cada visita de acuerdo al SLEDAI 2K.

Criterios de exclusión

Pacientes con otras enfermedades autoinmunes (excepto síndrome antifosfolípido).

Comorbilidades que pudieran exacerbar el daño crónico como Diabetes Mellitus.

ERCT o postransplantado renal al ingreso al Instituto.

Criterios de eliminación

Expediente con información incompleta

Definiciones.

Lupus eritematoso generalizado de inicio juvenil

Haber cumplido con 4 de 11 criterios de ACR para LEG antes de los 18 años de edad.

Inactividad

Un puntaje de SLEDAI 2K= 0.

Desenlaces a evaluar

Remisión clínica

Ausencia de actividad clínica y serológica de la enfermedad (SLEDAI-2K=0) durante 1 año o más, sin tratamiento con corticoesteroides ni inmunosupresores. Se permitieron antimaláricos.

Daño Crónico

Se definió de acuerdo al SDI al ingreso al estudio y al final de seguimiento.

Pruebas de laboratorio.

Se realizaron mediante métodos estandarizados para la determinación de anticuerpos anti-DNAc, biometría hemática, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, depuración de creatinina, C3, C4 y examen general de orina.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados en términos de media y error estándar de la media (EEM). Se realizó la comparación entre grupos por variable desenlace mediante t de Student para variables continuas y Chi cuadrada para variables categóricas con determinación de riesgo relativo e intervalo de confianza al 95%. Se realizó análisis multivariado mediante regresión de Cox. Se consideró como significancia estadística una $p < 0.05$. El análisis se realizó con apoyo del programa estadístico SPSS versión 21.0.

Consideraciones éticas

Los investigadores se apegaron a los preceptos de la Declaración de Helsinki. Asimismo, seguimos los lineamientos éticos en materia de investigación que señala la Norma Oficial Mexicana (NOM 166-SSA1-1997).

Resultados

De los 155 pacientes evaluados, 89 cumplieron nuestros criterios de inclusión: 77 (85.51%) fueron mujeres con una media de edad de 19.13 ± 1.29 años y un tiempo de seguimiento de 109.19 ± 2.01 meses. De manera global, 42 pacientes (54.5%) alcanzaron la remisión completa. En cuanto a los hombres, 5 pacientes (41.7%) alcanzaron la remisión clínica (**Tabla 1**).

Dentro de las variables clínicas, los pacientes que presentaron remisión clínica en el análisis univariado fueron aquellos que tenían el antecedente de síndrome antifosfolípido previo a su ingreso con un riesgo relativo de 2 (IC95% 1.61-2.47, $p=0.05$). (**Tabla 1**).

Aquellos pacientes que presentaron actividad renal al inicio con RR 0.60 (IC95% 0.384-0.941, $p=0.020$), así como aquellos que desarrollaron nefropatía lúpica en el seguimiento (RR 0.51 IC95% 0.354-0.742, $p<0.001$), y específicamente aquellos que tuvieron evidencia de nefritis lúpica proliferativa en el seguimiento (RR 0.305 IC95% 0.136-0.681, $p<0.001$) presentaron menor probabilidad de remisión clínica. Los pacientes con persistencia de proteinuria en rangos subnefróticos tuvieron RR 0.502 IC95% (0.263-0.960, $p=0.016$) confirmando menor probabilidad para remisión clínica. (**Tablas 2 y 3**).

Aquellos pacientes que alcanzaron remisión clínica presentaron un puntaje SLEDAI-2K al inicio más bajo en comparación con los que no alcanzaron remisión (7.85 ± 0.61 vs 11.83 ± 0.73 , $p<0.001$), también presentaron menor puntaje SLEDAI-2K al año 2.36 ± 0.41 vs 8.41 ± 0.73 , ($p<0.001$). (**Tablas 2 y 3**).

Dentro de las variables serológicas la presencia de C3 bajo y C4 bajo al inicio del seguimiento se asociaron menor probabilidad de presentar remisión clínica (RR 0.471 IC95% 0.255-0.869, $p=0.005$) y (RR 0.482 IC95% 0.292-0.796 $p=0.001$) respectivamente. La misma situación al año de seguimiento con C3 bajo (RR 0.203 IC95% 0.055-0.751, $p=0.001$) y C4 bajo (RR 0.384 IC95% 0.206-0.716, $p<0.001$) (**Tabla 4**).

Un anti DNA dc menor al año de seguimiento fue asociado con la presencia de remisión clínica. (95.7 vs 352.5 , $p=0.026$). Se documentó tendencia de valores bajos de VSG asociados con remisión clínica, tanto al inicio como el año de seguimiento. (5.1 vs 25.5 , $p=0.055$) y (13.43 vs 22.8 , $p=0.028$), respectivamente (**Tabla 4**).

En cuanto al tratamiento farmacológico no se documentó asociación estadísticamente significativa con el empleo de corticoides intravenosos (RR 0.664 IC95% 0.438-1.007, $p = 0.057$) ni diferencias en la dosis acumulada de Prednisona en dosis acumulada en gramos entre quienes alcanzaron remisión clínica y quienes no (91.5 vs $3,420.7$, $p=0.092$). El único fármaco con asociación estadísticamente significativa para remisión fue el empleo de mofetil micofenolato con RR 0.506 e IC95% 0.293-0.873 ($p=0.007$). (**Tabla 5**).

Los pacientes con remisión clínica presentaron un mayor índice SDI en comparación con quienes no la presentaron. (0.51 ± 0.13 vs 2.0 ± 0.28 , $p < 0.001$). **(Tabla 1).**

Las variables que permanecieron asociadas a remisión clínica tras ajustar por inmunosupresores y otras variables clínicas relevantes, fueron el SLEDAI2K al año de seguimiento, siendo que por cada punto de SLEDAI2K al año existe 23% menor probabilidad de alcanzar remisión clínica. (HR 0.763 IC95% 0.676-0.861, $p < 0.001$). La presencia de C4 bajo al inicio confiere 51% menor probabilidad de alcanzar remisión clínica (HR 0.487 IC95% 0.242-0.981, $p = 0.036$), así como presencia de Anti $\beta 2$ glicoproteína IgG durante el seguimiento confiere 81% menor probabilidad de alcanzar remisión clínica (HR 0.285 IC95% 0.100-0.818, $p = 0.007$). La presencia de linfopenia al año de seguimiento se asoció con ausencia de remisión clínica, establecida con una probabilidad de 59% menor de presentar la remisión clínica. (HR 0.406 IC95% 0.206-0.800, $p = 0.006$) **(Tabla 6).**

Tabla 1. Variables clínicas asociadas a Remisión clínica

<i>Variable</i>	<i>Remisión clínica</i>		<i>RR (Intervalo de confianza 95%)</i>	<i>P</i>
	<i>Sí</i>	<i>No</i>		
Sexo femenino (%)	42 (54.5)	35 (45.5)	1.30 (0.65-2.63)	0.537
Edad media (EEM)	19.13 (± 0.476)	18.7 (± 0.438)		0.576
Edad al diagnóstico media (EEM)	14.89 (± 0.424)	14.76 (± 0.425)		0.827
Tiempo de diagnóstico media en años (EEM)	52.51 (± 6.623)	47.14 (± 8.243)		0.0611
Tiempo de seguimiento media en meses (EEM)	109.19 (± 2.011)	100.95 (± 3.820)		0.052
Nefropatía lúpica en el seguimiento (%)	23 (39.7)	35 (60.3)	0.512 (0.354-0.742)	0.001
Nefritis lúpica proliferativa en seguimiento (%)	5 (20)	20 (80)	0.305 (0.136-0.681)	<0.001
Enfermedad renal crónica terminal (%)	1 (8.3)	11 (91.7)	0.139 (0.021-0.919)	0.001
Antecedente de nefritis lúpica proliferativa (%)	3 (21.4)	11 (78.6)	0.365 (0.132-1.014)	0.018
Antecedente de síndrome antifosfolípido (%)	5 (100)	0 (0)	2 (1.61-2.47)	0.05
Antecedente de actividad	35 (54.7)	29 (45.3)	1.139 (0.716-1.814)	0.640

constitucional (%)				
Antecedente de actividad mucocutánea (%)	41 (55.4)	33 (44.6)	1.385 (0.721-2.660)	0.396
Antecedente de actividad articular (%)	32 (48.5)	34 (51.5)	0.743 (0.504-1.096)	0.226
Antecedente de actividad renal (%)	21 (42)	29(58)	0.63 (0.42-0.93)	0.03
Antecedente de leucopenia (%)	13 (59.1)	9 (40.9)	1.165 (0.765-1.773)	0.624
Antecedente de linfopenia (%)	20 (51.3)	19 (48.7)	0.950 (0.637-1.415)	0.833
Antecedente de trombocitopenia (%)	2 (33.3)	4 (66.7)	0.615 (0.195-1.939)	0.415
Antecedente de C4 bajo (%)	16 (57.1)	12 (42.9)	1.124 (0.750-1.685)	0.651
Antecedente de C3 bajo (%)	20 (58.8)	14 (41.2)	1.198 (0.812-1.768)	0.392
Antecedente de proteinuria subnefrótica (%)	5 (31.3)	11 (68.8)	0.543 (0.25-1.15)	0.95
Antecedente de proteinuria nefrótica (%)	13 (44.8)	16(52.2)	0.79 (0.49-1.25)	0.36
Antecedente de actividad en SNC	8 (61.5)	5 (38.5)	1.199 (0.740-1.943)	0.559
Antecedente de vasculitis (%)	3 (33.3)	6 (66.7)	0.606 (0.236-1.559)	0.297
Antecedente de serositis (%)	3 (37.5)	5 (62.5)	0.590 (0.276-1.726)	0.468
Antecedente de trombosis	2(66)	1(33.3)	1.274 (0.558-2.908)	1.000
Antecedente de AHAI (%)	8 (61.5)	5 (38.5)	1.199 (0.740-1.943)	0.559
SDI final (EEM)	0.51 (±0.136)	2.0 (±0.286)		<0.001

*EEM- Error estándar de la media, SCN-Sistema Nervioso Central, AHAI- Anemia hemolítica autoinmune. SDI -SLICC/ACR damage index.

Tabla 2. Variables clínicas asociadas a Remisión clínica al inicio del seguimiento.

Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
SLEDAI-2K (media)	7.85	11.83		<0.001

	(±0.61)	(±0.73)		
SLEDAI-2K ajustado (media)	7.66 (±0.59)	11.64 (±0.72)		<0.001
SDI (media)	0.15 (±0.052)	0.45 (±0.157)		0.073
Actividad constitucional (%)	6 (46.2)	7 (53.8)	0.856 (0.459-1.595)	0.765
Actividad mucocutánea (%)	18 (43.9)	23 (56.1)	0.727 (0.480-1.100)	0.140
Actividad renal (%)	15 (38.5)	24 (61.5)	0.601 (0.384-0.941)	0.020
Proteinuria subnefrótica (%)	9 (39.1)	14 (60.9)	0.680 (0.392-1.178)	0.151
Proteinuria nefrótica (%)	5 (33.3)	10 (66.7)	0.587 (0.279-1.234)	0.155
SAAF (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	1.274 (0.558-2.908)	1.000
Mononeuritis múltiple	2 (100)	0 (0)	1.933 (1.578-2.368)	0.496
Actividad articular (%)	21 (46.7)	24 (53.3)	0.790 (0.531-1.175)	0.291
Vasculitis (%)	3 (75)	1 (25)	1.449 (0.794-2.645)	0.619
Serositis (%)	3 (27.3)	8 (72.7)	0.483 (0.181-1.294)	0.106
Leucopenia (%)	5 (50%)	5 (50%)	0.940 (0.489-1.808)	1.000
Linfopenia (%)	18 (48.6)	19 (51.4)	0.872 (0.579-1.315)	0.526
Trombocitopenia (%)	2 (33.3)	4 (66.7)	0.615 (0.195-1.939)	0.415
Índice Proteinuria/Creatinuria (EEM)	0.945 (±0.302)	2.537 (±0.606)		0.022
C3 bajo (%)	8 (29.6)	19 (70.4)	0.471 (0.255-0.869)	0.005
C4 bajo (%)	12 (32.4)	25 (67.6)	0.482 (0.292-0.796)	0.001

*EEM- Error estándar de la media, SLEDAI2K.- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

Tabla 3. Variables clínicas asociadas a Remisión clínica al año de seguimiento.

Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
SLEDAI-2K (media)	2.00 (±0.464)	8.63 (±0.802)		<0.001
SLEDAI-2K ajustado (media)	2.36 (±0.411)	8.41 (±0.732)		<0.001
Actividad renal (%)	7 (22.6)	24 (77.4)	0.327 (0.167-0.643)	<0.001
Proteinuria persistente subnefrótica (%)	7 (30.4)	16 (69.6)	0.502 (0.263-0.960)	0.016
Actividad mucocutánea (%)	1 (11.1)	8 (88.9)	0.193 (0.030-1.238)	0.012
Actividad articular (%)	2 (33.33)	4 (66.7)	0.615 (0.195-1.939)	0.415
Vasculitis (%)	1 (50)	1 (50.0)	0.946 (0.233-3.835)	1.000

Leucopenia (%)	2 (50)	2 (50)	0.944 (0.347-2.568)	1.000
Linfopenia (%)	13 (37.1)	22 (62.9)	0.590 (0.366-0.951)	0.029
C3 bajo (%)	2 (12.5)	14 (87.5)	0.203 (0.055-0.751)	0.001
C4 bajo (%)	8 (25.8)	23 (74.2)	0.384 (0.206-0.716)	<0.001
Índice proteinuria/creatinuria (EEM)	0.285 (±0.090)	1.923 (±0.486)		0.002

*EEM- Error estándar de la media, SLEDAI2K.- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

Tabla 4. Variables serológicas asociadas a Remisión clínica

Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
Anticoagulante lúpico (%)	5 (42.2)	7 (53.8)	0.856 (0.459-1.595)	0.765
Anti-cardiolipina IgG (%)	6 (33.3)	12 (66.7)	0.577 (0.292-1.143)	0.072
Anti-cardiolipina IgM (%)	19 (51.4)	18 (48.6)	0.954 (0.638-1.426)	0.833
Anti-beta 2 glicoproteína IgG (%)	4 (26.7)	11 (73.3)	0.459 (0.194-1.086)	0.045
Anti-beta 2 glicoproteína IgM (%)	14 (53.8)	12 (46.2)	1.028 (0.671-1.575)	1.000
DNA dc al inicio	398.5 (±192.5)	587.3 (±131.3)		0.431
DNA dc al año	95.7 (±47.8)	352.5 (±101.9)		0.026
VSG inicio	5.1 (±3.3)	25.5 (±4.2)		0.055
VSG al año	13.43 (±1.97)	22.8 (±3.67)		0.028

Tabla 5. Fármacos asociados a Remisión clínica

Variable	Remisión clínica		RR (Intervalo de confianza 95%)	p
	Sí	No		
Corticoesteroides IV (%)	18 (41.9)	25 (58.1)	0.664 (0.438-1.007)	0.057
Azatioprina (%)	33 (58.4)	28 (45.9)	1.082 (0.699-1.674)	0.820
Micofenolato (%)	10 (32.3)	21 (67.7)	0.506 (0.293-0.873)	0.007
Antimaláricos (%)	35 (53)	31 (47)	1.016 (0.647-1.598)	1.000
Metotrexate (%)	3 (27.3)	8 (73.7)	0.483 (0.181-1.294)	0.106
Inhibidores de calcineurina (%)	3 (37.5)	5 (62.5)	0.690 (0.276-1.726)	0.468

Prednisona acumulada gr	dosis	91.5 (±64.69)	3420.7 (±1931.2)		0.092
Ciclofosfamida acumulada gr	dosis	24.06 (±5.3)	21.9 (±6.3)		0.79

Tabla 6. Análisis multivariado: Factores asociados a Remisión clínica

<i>Variable</i>	<i>RR (Intervalo de confianza 95%)</i>	<i>P</i>
SLEDAI2K al año	0.763 (0.676-0.861)	<0.001
C4 bajo al inicio	0.487 (0.242-0.981)	0.036
Anti beta 2 glicoproteína IgG	0.285 (0.100-0.818)	0.007
Linfopenia al año	0.406 (0.206-0.800)	0.006
Enfermedad renal crónica terminal	0.147 (0.019-1.06)	0.013

Discusión y conclusión.

En nuestro estudio, la remisión clínica se alcanzó en el 52.8 % de los pacientes, lo cual corresponde a un porcentaje mucho mayor que en la población de inicio en la adultez (1.7–27.5%)²³. Esto posiblemente debido a cambios hormonales durante la adolescencia. La remisión se alcanzó en el 54.5% de las mujeres y en el 41.7% de los hombres. Existe poca evidencia sobre la remisión clínica en este grupo de inicio juvenil principalmente por la poca homogeneidad en las definiciones de remisión clínica.^{1,9.}

Mina y colaboradores han propuesto una nueva definición de remisión clínica para LEG de inicio juvenil, sin embargo en nuestro estudio utilizamos la definición de Remisión clínica usada en adultos ya que a pesar de que los pacientes cumplían con criterios para LEG de inicio juvenil, el seguimiento se llevó a cabo en la etapa adulta, esto por las características de atención en este Centro (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán), que a pesar de que es un centro de referencia nacional para enfermedades reumatológicas entre ellas incluidas LEG, los pacientes inician seguimiento una vez cumplidos los 18 años y en ciertas circunstancias a partir de los 16 años de edad. Por otro lado en el presente estudio, permitimos en la definición de remisión clínica el uso de antimaláricos, al indicarse con frecuencia en la práctica clínica en pacientes en remisión como medida preventiva y no como estrategia terapéutica.²⁴

La relación de mujeres hombres de 3:1 reportada en múltiples estudios, no se documentó en nuestro estudio. La tendencia de la relación mujer:hombre se asemeja más al de LEG en inicio en la adultez. Con relación 9:1.^{3, 13.} La edad de diagnóstico en nuestra cohorte tuvo una media de 14.8 (±0.4) años. Lo que concuerda con los datos publicados en la literatura.^{13.} Sin embargo en nuestro

estudio la edad al diagnóstico no tuvo asociación significativa con la presencia de remisión clínica, en contradicción con los datos publicados por Dexcloux, et al. en donde la edad de inicio se ha asoció a daño crónico y muerte, teniendo un peor pronóstico aquellos pacientes que debutaban a edades más tempranas.^{2,16}

En el presente estudio se encontró que por cada punto de SLEDAI2K al año existe 23% menor probabilidad de alcanzar remisión clínica. (HR 0.763 IC95%0.676-0.861, $p < 0.001$). La presencia de linfopenia al año de seguimiento se asoció con ausencia de remisión clínica, establecida con una probabilidad de 59% menor de presentar la remisión clínica. (HR 0.406 IC95% 0.206-0.800, $p=0.006$).

Dentro de los factores serológicos, se estableció asociación estadísticamente significativa entre la presencia de C4 bajo al inicio con 51% menos probabilidades de alcanzar remisión clínica (HR 0.487 IC95% 0.242-0.981, $p=0.036$), así como presencia de Anti $\beta 2$ glicoproteína IgG en una sola medición durante seguimiento confiere 81% menor probabilidad de alcanzar remisión clínica (HR 0.285 IC95% 0.100-0.818, $p= 0.007$). Esta última asociación no ha sido reportada en ningún estudio previamente por lo que sería un asociación a analizar en futuros estudios de remisión clínica en este grupo etáreo.

Nuestro estudio posee varias limitaciones en cuanto a que se realizó en un solo centro, su naturaleza retrospectiva, el tamaño limitado de muestra y a que se trata de una población poco heterogénea y la información limitada sobre su seguimiento previo al ingreso a este Instituto. Tiene como ventajas haber seguido a los pacientes desde el momento de la actividad como tiempo cero, determinada por SLEDAI-2K y tomando en cuenta también manifestaciones graves no consideradas en dicho puntaje, como hemorragia alveolar difusa, anemia hemolítica autoinmune, miocarditis, mielitis transversa y mononeuritis múltiple, durante un periodo mínimo de 6 años. Esto durante su seguimiento en la etapa adulta, situación que no es llevada a cabo en la mayoría de los estudios.

Con el presente estudio se confirma la hipótesis en la que existen factores clínicos y serológicos que se asocian con remisión clínica en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado de Juvenil.

En conclusión, la remisión clínica en este grupo de pacientes parece ser un evento frecuente (52.8 %), situación más frecuente que en los pacientes con LEG de inicio en la adultez. Existen factores clínicos y serológicos asociados a la remisión clínica de manera independiente en pacientes con LEG de inicio Juvenil en los que se encuentran el SLEDAI2K al año, C4 bajo al inicio, Anti $\beta 2$ glicoproteína IgG positivo, y linfopenia al año. Lo que demuestra que la medición de estas variables y su incorporación dentro de la evaluación clínica potencialmente puede impactar en el seguimiento de los LEGIJ durante su etapa adulta.

Referencias

- 1.- Mina R, et al. Inactive Disease and Remission in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May ; 64(5): 683–693.
- 2.- Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, Isenberg DA. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2014;53:1130-1135.
- 3.- Sujata Sawhney. Childhood Lupus - Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr* Feb 2016; 83(2):146–155
- 4.- Sag E, Tartaglione A, Batu ED, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:440–4.
- 5.- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheol*. 2002;29:288–91.
6. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British isles lupus assessment group index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1354–60.
- 7., Gutierrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2989–96.
8. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res*. 2011;63:S112–7.
9. Ravelli A1, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Sep;17(5):568-73.
10. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:538–546.
11. TA Morgan, L Watson, LJ McCann, MW Beresford. Children and adolescents with SLE: not just little adults. *Lupus* 2013; 22: 1309–1319.

- 12.- I Kone-Paut, M Piram, S Guillaume, TA Tran. Lupus in adolescence. *Lupus* 2007; 16:606–612
- 13.- Clara Malattia, Alberto Martini. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2013; 27:351–362.
- 14.-Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008;17:314–22.
- 15.- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(2):556–562.
- 16.- Descloux E, Durieu I, Cochat P, Vital-Durand D, Ninet J, Fabien N, et al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:779–84.
- 17.- Ardoin S, Schanberg L. The management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2005; 2:82–92.
- 18.- Van Vollenhoven, RF. et al. Remission in SLE: closing in on the target. *Ann Rheum Dis* December. 2015;74:12.
- 19.-Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:1467–72.
- 20.- Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:949–56.
- 21.- Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, et al. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. *J Rheumatol* 2010;37:1822–7.
- 22.- Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. Flare, persistently active disease, and serologically active clinically quiescent disease in systemic lupus erythematosus: a 2-year follow-up study. *PLoS One* 2012;7:e45934.
- 23.- Steiman AJ, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:1808–16.
- 24.- Ruiz-Irastorza G, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20–28.