



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

te
ACTIVIDAD CLÍNICA DE LUPUS ERIMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS MEXICANOS. CORRELACIÓN ENTRE LA EVALUACIÓN DEL MÉDICO Y LA
OBTENIDA POR APLICACIÓN DE CINCO ÍNDICES DE ACTIVIDAD.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. ROSA MARÍA CORTES GRIMALDO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

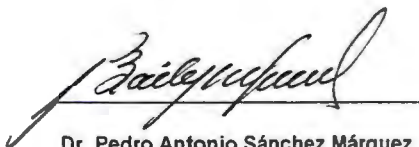
TUTOR DE TESIS
DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES



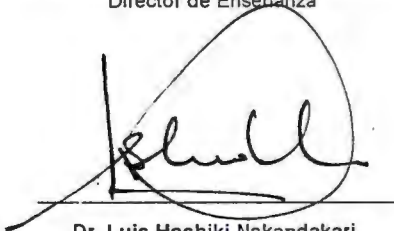
México, D.F.

2003

ACTIVIDAD CLÍNICA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS MEXICANOS. CORRELACIÓN ENTRE LA EVALUACIÓN DEL MÉDICO Y LA
OBTENIDA POR LA APLICACIÓN DE CINCO ÍNDICES DE ACTIVIDAD.



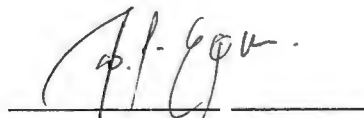
Dr. Pedro Antonio Sánchez Márquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. José S. Huerta López
Jefe del Servicio de Alergia y
Profesor Titular del Curso de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica



Dr. Francisco Espinosa Rosales
Médico Encargado del Servicio de Inmunología
Tutor de Tesis

INDICE

1. AGRADECIMIENTOS

2. RESUMEN

3. INTRODUCCIÓN

4. MATERIAL Y MÉTODOS

5. RESULTADOS

6. DISCUSIÓN

7. ANEXOS

8. BIBLIOGRAFIA

A MI FAMILIA: Con respeto y cariño por su confianza depositada en mí y su apoyo en cada uno de mis proyectos.

A LOS NIÑOS DE MI HOSPITAL: Con admiración y respeto. Por compartir con nosotros sus experiencias y por permitirnos realizar este proyecto.

A MI TUTOR DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES: Por su ayuda en la terminación de esta nueva meta. Por creer en mí.

A MARTIN: Por compartir conmigo sus enseñanzas en el análisis estadístico de este proyecto tan importante para mí y sobre todo gracias por tu amistad.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS: Por su cooperación en la realización de este trabajo. Por estar siempre conmigo.

ACTIVIDAD CLÍNICA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS. CORRELACIÓN ENTRE LA EVALUACIÓN DEL MÉDICO Y LA OBTENIDA POR LA APLICACIÓN DE CINCO ÍNDICES DE ACTIVIDAD.

*Dra. Rosa María Cortés Grimaldo, **Dr. Francisco Espinosa Rosales, *Dra. Marcia del Carmen Ruiz Pérez, *Dr. Martín J. Penagos Paniagua, *Dr. Daniel García Imperial. *Médicos Residentes y **Médico Adscrito del Servicio de Inmunología Clínica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. , México D.F.

RESUMEN:

Conocer la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) permite predecir el pronóstico y monitorear mejor el tratamiento. Los índices de actividad (IA) se basan en la medición de variables clínicas y de laboratorio las cuales permiten tener el mejor valor predictivo posible acerca de la actividad clínica real de la enfermedad. Se ha desarrollado un programa de cómputo que valora 5 de los IA de LES más importantes (SLEDAI, SLAM, BILAG, LAI, ECLAM). En adultos, estos índices tienen una gran correlación entre sí y cuando se comparan con la opinión de los expertos. Existe muy poca información sobre la utilidad de estos índices en población pediátrica con LES.

Objetivo: Determinar si existe correlación entre 5 diferentes IA de LES en niños y evaluar la correlación que existe entre la evaluación clínica de actividad de la enfermedad realizada por los médicos del servicio de inmunología y la obtenida por la aplicación de cinco IA de LES.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal analítico en pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de LES del Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México. Se les aplicó un cuestionario que incluye todas las variables incluidas en los cinco índices de actividad de LES.

Análisis estadístico. Las variables no tuvieron distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se usaron la mediana y límites intercuartiles como estadísticas descriptivas. Para conocer el grado de asociación entre variables cuantitativas se empleó la prueba de correlación de Spearman's. Se calcularon la sensibilidad, especificidad y valores predictivos a diferentes niveles de corte, seleccionando el mejor con curvas operantes del receptor (ROC).

Resultados: Se incluyeron un total de 30 pacientes con LES, 28 mujeres (94%) y 2 hombres. La mediana de edad fue de 15 años (liq 13 - 17). La mediana del tiempo de evolución desde el diagnóstico era de 41 meses (liq 16 – 59). Según el experto 14 pacientes estaban activos (47%) y 13 según el SLEDAI (43%) ($p = 0.79$).

Conclusiones. Los índices que mayor correlación mostraron con el SLEDAI fueron la opinión del experto y el SIS; los que se correlacionaron mejor con la opinión del clínico fueron el SLEDAI y el SIS. La sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos fueron 92% y 89% para el experto, 85% y 88% para el SIS y 85% y 89% para el SLEDAI, respectivamente.

Palabras Clave: lupus eritematoso sistémico, actividad de la enfermedad, índices clínicos.

ACTIVITY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN MEXICAN CHILDREN. CORRELATION BETWEEN MEDICAL CLINICAL EVALUATION AND EVALUATION BASED ON THE USE OF FIVE INDICATORS OF ACTIVITY. *Dra. Rosa María Cortés Grimaldo, **Dr. Francisco Espinosa Rosales, *Dra. Marcia del Carmen Ruiz Pérez, *Dr. Martín J. Penagos Paniagua, *Dr. Daniel García Imperial.

ABSTRACT

Knowing the level of disease activity, makes easier for a physician who cares for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) to predict the prognosis and to monitor the treatment. Activity indicators (AI) are based on the measurement of clinical and laboratory variables which permit the clinician to provide the best predictive assessment about the true clinical activity.

A computer program has been developed to evaluate five of the most important SLE - AI: SLEDAI, SLAM, BILAG, LAI, ECLAM. These indicators have a close correlation with each other in the case of adult patients and also, when they are compared with the expert opinion. On the contrary there is sparse information of the usefulness of these indicators in children with SLE.

Objective. To determine whether is there a correlation between five different SLE – AI in children and to assess the correlation between the clinical evaluation of activity by physicians of the Department of Immunology and that provided by the use of the five AI of SLE.

Material and Methods. A transverse analytical study was undertaken in patients under 18 years of age diagnosed with SLE at the National Institute of Pediatrics in Mexico City. A questionnaire was used containing every variable included in the five indices of SLE activity.

Statistical analysis. The median and interquartil limits were used as descriptive statistics because the variables did not show a normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test. To ascertain the degree of association among quantitative variables, Spearman's correlation test was used. Sensibility, specificity and predictive values were estimated at different cut-off levels selecting the best one using Receptor Operator Curves (ROC).

Results. We included 30 patients with SLE; 28 females (94%) and two males. Median age was 15 years (Iiq 13-17). The median time of evolution from the time of diagnosis was 41 months (Iiq 16-5). According to the expert 14 patients had active SLE (47%); according to the SLEDAI 13 patients had active SLE (43%) (p = 0.79).

Conclusions. The indices with the greater correlation with the SLEDAI were the opinion of the expert and the SIS; those that best correlated with the appraisal of the clinician were the SLEDAI and the SIS. Sensibility and specificity for each one of them were 92% and 89% for the expert; 85% and 88% for the SIS and 85% and 89% for the SLEDAI respectively.

Key words: Systemic lupus erythematosus, activity of the disease, clinical indices.

INTRODUCCIÓN:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multi-sistémica, que ocasiona daño tisular mediado por anticuerpos y el depósito de complejos inmunes que fijan complemento. La etiología no se conoce, pero el denominador común es la producción de auto-anticuerpos IgG y la elevación de anticuerpos en el suero dirigidos contra constituyentes del núcleo (AAN). (1) El espectro de presentación clínica está representado por exacerbaciones y remisiones. La respuesta inmune en la patogénesis probablemente se asocia con susceptibilidad genética. (1) La incidencia en caucásicos es de aproximadamente 1:2000. El 15% de los casos se presenta en edad pediátrica a la edad de 16 años. (1,2).

Predomina en el sexo femenino con una relación mínima de dos a uno, aunque llega a ser hasta de 9 a 1 según diversos reportes. La edad promedio de aparición es entre los 15 y 45 años. (1) La prevalencia del LES en los Estados Unidos de Norteamérica es de 15 a 50 casos por 100 000 personas y su incidencia se estima en 1.8 a 7.6 casos por 100 000 personas por año. La incidencia incrementa 3 a 4 veces más en mujeres en edad reproductiva y de raza negra. (1) En gemelos homocigotos se encuentra de un 25-50% de los casos y un 5% en gemelos heterocigotos. (1)

El diagnóstico se realiza en base a los criterios de clasificación de LES, los cuales fueron aprobados en 1971 por el Colegio Americano de Reumatología y actualizados en 1982. Se valoran 11 criterios: 1) exantema malar; 2) exantema discoide; 3) fotosensibilidad; 4) úlceras orales; 5) artritis; 6) serositis; 7) alteraciones renales; 8) alteraciones neuro-psiquiátricas; 9) alteraciones hematológicas; 10) alteraciones inmunológicas; y 11) presencia de anticuerpos anti-nucleares. El diagnóstico se establece con seguridad cuando están presentes 4 de estos criterios. (1)

Si bien el LES en el adulto y en la edad pediátrica comparten manifestaciones clínicas, las diferencias son importantes. Los síntomas hematológicos y las anormalidades serológicas y renales son más graves en los niños. (3) El tratamiento depende de los órganos afectados y la gravedad de la presentación clínica por lo que siempre debe ser individualizado. En los casos de afección sistémica, especialmente cuando existe agresión a órganos vitales (por ej. el riñón

o SNC), el tratamiento se basa en el uso de dosis moderadas de esteroide y fármacos inmunosupresores.(3)

El pronóstico de los pacientes con LES ha mejorado por el avance en el tratamiento médico y por el reconocimiento de las diferentes formas de la enfermedad. Esto ha permitido cambiar la mortalidad y morbilidad, y mejorar la expectativa en la calidad de vida. (4-5)

Desde hace muchos años se sabe que el LES puede presentarse con diferentes niveles de gravedad de acuerdo a los órganos afectados y al grado de lesión en cada uno de ellos. Sabemos por ejemplo, que cuando el LES afecta a órganos vitales como el sistema nervioso central o el riñón, la enfermedad tiene un pronóstico peor que cuando sólo afecta la piel. Sin embargo, aún en pacientes con enfermedad "grave", existen muy diversas formas de presentación y niveles de agresión, que además pueden variar en el tiempo, de acuerdo al tratamiento que el paciente recibe. Por estos motivos y para hacer más objetiva la evaluación de gravedad y respuesta terapéutica de los pacientes con LES se han desarrollado diferentes "índices" que tratan de medir objetivamente la "actividad" de la enfermedad. También se ha buscado desarrollar medidas de "daño" que reflejen el deterioro crónico causado por la enfermedad, así como índices que evalúen la calidad de vida de este grupo de pacientes. (4-6)

El médico que trata pacientes con LES con frecuencia se enfrenta con el problema de decidir el mejor esquema terapéutico para un paciente con LES grave y para poder hacerlo debe contar con información precisa que le permita conocer la gravedad, actividad, daño establecido y calidad de vida del paciente. (6)

La evaluación de la actividad de la enfermedad es importante para el manejo de los pacientes, especialmente cuando se debe decidir sobre cambios en el tratamiento médico y la evaluación del impacto de la enfermedad. (6) El conocer la actividad de la enfermedad en pacientes con LES desde etapas tempranas, permite identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de lesión permanente a algún órgano, y establecer criterios más objetivos para evaluar y hacer cambios en el tratamiento de acuerdo a la evolución de la enfermedad. A la larga, esto se refleja en un curso menos grave, un menor costo del tratamiento médico y una menor morbi-mortalidad. (7)

Idealmente, un instrumento para medir la actividad del LES debe basarse en la medición de variables clínicas y de laboratorio no redundantes que permitan tener el mejor valor predictivo

posible acerca de la actividad clínica real del LES. (8) No contamos con una definición de actividad clara: un paciente puede tener (y ser juzgado por su médico) una gran actividad clínica fundamentada en la presencia de una variedad de signos físicos y/o hallazgos de laboratorio, algunos de los cuales tienen una relevancia clínica muy limitada por sí mismos. Por otro lado, la presencia de complicaciones serias, como por ejemplo, daño neurológico o renal, puede ser sugestivo de una recaída reciente y no necesariamente estar presente al momento de la observación. En ausencia de un estándar de oro, es muy difícil definir un índice objetivo y cuantitativo basados en un catálogo de signos y resultados de laboratorio pre-establecidos. Bajo estas circunstancias sólo es posible proponer un grupo de pre-requisitos, y validar a *posteriori* la utilidad de este o estos índices para lo que los queremos, es decir, valorar el pronóstico, tratamiento, seguimiento, etc.(8)

El primer pre-requisito es la validez. Un instrumento es válido si es capaz de medir lo que se espera que mida. Uno no puede decir que un paciente es "lo doble de activo que otro", o está "un tercio menos activo que lo que estuvo antes". Sin embargo, si podemos decir que un paciente tiene más actividad que otro, o tiene menos actividad que la que tuvo antes. Una evaluación final aceptable podría ser la valoración subjetiva de uno o más médicos expresada con una escala numérica semi-cuantitativa. Un instrumento válido debe ser capaz de predecir esta escala semi-cuantitativa. Hay que tomar en cuenta que esta evaluación subjetiva estará afectada por una gran variabilidad inter-observador por lo que se requieren un gran número de observaciones y centros de atención de pacientes con LES para validar un índice de actividad. Un índice clínico debe también ser confiable, este atributo está ligado a la variabilidad intra- e inter- observador en el uso del índice. Por lo tanto, la confiabilidad depende estrictamente de una definición precisa de cada uno de los puntos que se miden.(8)

La utilidad de un índice también depende de su sensibilidad, es decir, su habilidad para detectar pequeños cambios en la actividad de la enfermedad. Aquí nos enfrentamos otra vez a la falta de una definición objetiva de lo que significa "cambio" y peor aún del significado de "pequeños cambios". Por lo tanto, es necesario confiar en el consenso de médicos capacitados para valorar la sensibilidad de cada índice. Finalmente, un índice debe ser sencillo de usar especialmente si está diseñado para evaluar pacientes de consulta externa y preferiblemente no debe depender del uso sistemático de pruebas de laboratorio caras. (8)

La aplicación de estos índices no se puede realizar en forma similar en todo el mundo. Se deben considerar diferentes factores en los países tercer mundistas como la escala social, los sistemas de salud, los recursos disponibles y su costo, así como las diferentes áreas de desarrollo de los países. (9)

Existen más de 60 sistemas que han sido desarrollados para medir de forma global la actividad clínica del LES. Los más reconocidos y aceptados son el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (**SLEDAI**); el Systemic Lupus Activity Measure (**SLAM**); el British Isles Lupus Assessment Group (**BILAG**); el de la Universidad de California en San Francisco/Johns Hopkins University Lupus Activity index (**LAI**); el Systemic Lupus Erythematosus Index Score (**SIS**); y el European Consensus Lupus Activity Measure (**ECLAM**). (1,10-12)

El SLEDAI fue desarrollado en la Universidad de Toronto y publicado en 1992. Las variables de actividad fueron determinadas y validadas por un grupo de 14 reumatólogos (expertos) y usadas en 574 pacientes. Evalúa 24 variables de actividad de LES, las cuales fueron obtenidas por modelos de regresión múltiple. Este sistema valora 9 órganos se le da un valor de 8 puntos a las alteraciones neurológicas; 4 a las alteraciones urinarias, a la miositis y la artritis; 2 puntos a las alteraciones en piel, cardio-pulmonares y resultados inmunológicos; y 1 punto a las alteraciones hematológicas y fiebre. La puntuación máxima es de 105 y la menor 0. En la práctica los pacientes aún con mucha actividad no obtienen valores mayores de 45. La actividad se califica de 0 a 3 (0= no actividad, 1= actividad leve, 2= actividad moderada y 3= actividad severa). (1,9,12,13-18) (ver anexo 1).

Se han propuesto modificaciones para el SLEDAI como el MEX-SLEDAI que fue desarrollado para usarse en países del tercer mundo en donde no se cuenta con la posibilidad de hacer estudios inmunológicos y del complemento (por ser costosos). Esta modificación demostró tener una sensibilidad y especificidad semejante a la del SLEDAI convencional por lo que se puede utilizar como herramienta en lugares donde no se cuente con un laboratorio de inmunología. (1, 9)

El SLAM fue desarrollado en el Hospital de la mujer de Brigham, evalúa 32 ítem incluidas en 11 órganos. No se incluyen los parámetros de la función inmune. Cada manifestación es calificada como activa o inactiva. El grado de la actividad se basa en el incremento de la alteración o destrucción de órganos, lo que implica la necesidad de un seguimiento más estrecho y de

valorar cambios en el tratamiento. La puntuación es de 0 a 86. Incluye síntomas subjetivos como fatiga, mialgias, artralgias, y dolor abdominal. La escala de actividad es de 0-7. (0-3 leve, 4-7 moderado, >7 severa). (1,9,10,19,25,29,30) (Ver anexo 2)

El BILAG evalúa 8 órganos en 24 ítems y clasifica a los paciente con LES de acuerdo al tratamiento que requieren de tal forma que los pacientes se asignan a uno de cuatro grupos posibles: A) enfermedad que requiere tratamiento urgente, para modificar el curso de la enfermedad(prednisolona >20 mg/día) o inmunosupresor ; B) enfermedad que requiere mayor atención, y quizás poca modificación del tratamiento (es menos activa que en "A", reversible, requiere solo terapia sintomática como antimaláricos, drogas antiinflamatoria no esteroideas o prednisolona < 20mg/día, manteniendo igual los demás medicamentos; C) enfermedad inactiva que no requiere tratamiento o sólo terapia sintomática (estable y controlado con la terapia actual, por ej. AINES, medicamentos para el dolor); y D) Afección previa de sistemas pero actualmente inactiva (ausencia de síntomas y alteraciones de laboratorio), E) Indica que no hay participación a ningún sistema La calificación mínima es de 0 y máxima de 72.

La conversión alfabética del BILAG a categorías numéricas es de acuerdo a la clasificación de:

Autor	A	B	C	D	E
Gladman	4	3	2	1	0
Stoll	9	3	1	0	0

(1, 20,21,25) (Ver anexo 3).

EL LAI consta de 5 escalas. Primera parte es la evaluación global de los Índices de actividad se otorgan 0 a 3 puntos en la valoración visual. En la segunda parte se evalúa (fatiga, eritema, artritis, con puntuación de 0 a 3.En la parte 3 se evalúan 4 órganos (neurológico, hematológico, pulmonar y renal) también con puntuación de 0 a 3. En la parte 4 se evalúa el tratamiento; prednisona (1= 0-15mg/d; 2 puntos =16-39mg/d; 3= ≥40mg/d) y agentes citotóxicos (3 puntos si se usa; ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina o metotrexate). La parte 5 del estudio evalúa los parámetros de laboratorio: A) proteinuria (0= negativo o trazas, 1= +, 2= 2 o 3+, 3= 4+), B) anticuerpos anti DNA, (0 a 3 puntos de acuerdo a la determinación del laboratorio), C) C3,C4, CH50 (0 a 3 puntos asignado por el laboratorio). (1) (Ver anexo 4)

El ECLAM fue desarrollado entre 1990 y 1995. Se realizó un estudio descriptivo multi -céntrico a través del *Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research*. Se incluyeron en el estudio 704 pacientes con LES, a través de 29 centros Europeos y en 14 países. Incluye 15 variables clínicas y de laboratorio, fue validado por ser el primer índice de actividad basado en un gran número de pacientes con lupus y realizado por varios centros de atención en LES. Evalúa 12 ítems. Y la calificación total final integrada en números valores menores <6 y niveles altos >6. La calificación total es > 10 o alrededor de 10 (1,22-24) (Ver anexo 5)

El SIS es un índice que evalúa 21 ítems clínicos no estratificados y 11 variables de laboratorio estratificadas. (24)

Todos los índices de actividad han sido validados en población adulta. Hay dos estudios en los que se validan los índices de actividad en niños con LES. (25-26) El estudio publicado en 1999 (por Brunner, Feldman, Bombardier) evaluó la sensibilidad de los índices SLEDAI, BILAG y SLAM en la población pediátrica. Incluyó 35 pacientes con edades de 6 a 16 años con seguimiento desde 9 meses a 4 años, comparando la sensibilidad de los tres índices de actividad previamente descritos. Las tres mediciones mostraron una sensibilidad alta a los cambios clínicos de la enfermedad en niños, ningún índice fue superior al otro, por lo que el BILAG, SLEDAI y el SLAM pueden ser usados para estudiar la respuesta al tratamiento en niños con LES.(25)

El estudio de Merino evaluó los índices de actividad, SLEDAI y el LAI en 11 pacientes entre 8 y 19 años de edad en un lapso de un año, encontrando diferencias significativas para el SLEDAI ($p < 0.005$) y para el LAI ($p = 0.097$), para identificar los datos de actividad. (26) No existen estudios reportados en México en la población pediátrica.

Se ha demostrado que cinco de los principales índices (SLEDAI, SLAM, BILAG, SIS y ECLAM) tienen una gran correlación entre sí y cuando se comparan con la opinión de expertos. El grupo europeo que propuso el ECLAM, ha desarrollado un programa de cómputo que calcula en forma automática estos cinco índices de actividad del LES y nos han proporcionado una copia del mismo para que podamos aplicarlo en nuestros pacientes. (8, 22-24,27)

Se han analizado los coeficientes de correlación entre los 5 índices en 75 pacientes de 19 ciudades, la comparación del cálculo manual versus computadora (coeficiente de correlación

de Pearson) presentaron un coeficiente de correlación de 0.93 para el ECLAM y 0.99 para el SLEDAI. Estos resultados confirman que el programa de computadora es altamente confiable en el cálculo de los diferentes índices de actividad. (rango entre 0.725 y 0.884 en el tiempo 0 y entre 0.607 y 0.833 en el tiempo 1). Encontrándose que el ECLAM en los tiempos de observación a los 0 y 3 meses tuvo mayor valor predictivo respecto a la opinión del médico ($r=0.686$), seguido por SLEDAI ($r=0.656$). El BILAG aparece como el índice más efectivo ($r=0.535$) en la valoración del médico y el momento de la segunda observación seguido por el ECLAM ($r=0.421$). (27)

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio transversal analítico en 30 pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de LES del Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México. El estudio fue aceptado por el comité de ética del hospital.

Se les aplicó un cuestionario desarrollado por el Grupo de Estudio de Consenso Europeo para las Enfermedades Reumatológicas, que incluye todas las variables incluidas en cinco índices de actividad de LES (SLEDAI, SLAM, BILAG, SIS, ECLAM). Realizando un interrogatorio clínico y exploración física completos (ver anexo 6). La evaluación fue realizada por 4 médicos del servicio. Cada médico realizó una evaluación subjetiva ciega y asignó una calificación de 0 a 10 donde 0 es total ausencia de actividad de la enfermedad y 10 es la máxima actividad que el LES pueda tener.

Se vaciaron los datos clínicos y de laboratorio de cada paciente en una base de datos en el programa Acces™ de Microsoft y se calcularon los índices de actividad BILAG, SLAM, SLEDAI, SIS Y ECLAM con el programa Acticard. El nivel de corte entre pacientes activos e inactivos que se utilizó fue de 3 para el SLEDAI como para la opinión del experto.

Análisis estadístico:

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en función a un coeficiente de correlación esperado de al menos 0.60, dado un valor de α de 0.01 y un valor de β de 0.20.

Todos los índices se analizaron como variables cuantitativas. El BILAG cuyas categorías son ordinales, fueron convertidas a una escala cuantitativa, según Gladman.¹⁶

La información se analizó utilizando el programa SPSS-10 (Chicago Ill, USA). Se calculó la distribución de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, en general las variables no tuvieron distribución normal por lo que se usaron la mediana y límites intercuartiles como medidas de resumen. Para conocer el grado de asociación entre variables cuantitativas se empleó la prueba de correlación de Spearman's. Se calcularon la sensibilidad, especificidad y valores predictivos a diferentes niveles de corte, seleccionando el mejor con curvas operantes del receptor (ROC).

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 30 pacientes con LES, 28 mujeres (94%) y 2 hombres. La mediana de edad fue de 15 años (líq 13 - 17). La mediana del tiempo de evolución desde el diagnóstico era de 41 meses (líq 16 – 59). Según el experto 14 pacientes estaban activos (47%) y 13 según el SLEDAI (43%) ($p = 0.79$). La correlación entre los diferentes índices de actividad y la opinión del experto muestran en la tabla No. 1.

Tabla 1. Correlación entre los diferentes índices de actividad y la opinión del médico (coeficiente de correlación de Spearman's).

	SLAM	SIS	ECLAM	BILAG	MEDICO
SLEDAI	0.56	0.79	0.67	0.61	0.76
SLAM		0.51	0.61	0.67	0.63
SIS			0.84	0.69	0.73
ECLAM				0.54	0.53
BILAG					0.67

Los niveles de sensibilidad y especificidad para los índices con mayor correlación se compararon con la opinión del experto en la tabla No. 2.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad para los índices que tuvieron mayor correlación con la opinión del experto. (Curvas ROC)

	Sensibilidad	Especificidad	Area bajo la curva	Error estándar	P	IC95%
SLEDAI	85%	94%	0.91	0.06	<0.001	0.80 – 1.03
SIS	85%	88%	0.94	0.03	<0.001	0.86 – 1.01
ECLAM	71%	87%	0.81	0.08	0.003	0.65 – 0.98

Los niveles de sensibilidad y especificidad para los índices con mayor correlación se compararon con la opinión del experto en la tabla No. 3

Tabla 3. Niveles de sensibilidad y especificidad para los índices usando como estándar de oro al SLEDAI. (Curvas ROC)

	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva	Error estándar	P	IC95%
Experto	92%	89%	0.94	0.04	<0.001	0.85 - 1.03
SIS	84%	83%	0.92	0.04	<0.001	0.84 – 1.01
ECLAM	76%	89%	0.84	0.08	0.002	0.67 – 1.00

DISCUSIÓN

La distribución en cuanto a género de los pacientes incluidos en el estudio mostró una relación entre mujeres y hombres de 14 a 1, muy superior a la que reportan otras series de pacientes pediátricos con LES. En nuestro caso esto puede explicarse por el número pequeño de pacientes incluidos en el estudio, ya que al analizar la población de pacientes que atendemos en nuestra clínica de LES (aproximadamente 150 pacientes), la relación mujer : hombre es de aproximadamente 5 : 1.

El tiempo de evolución desde el diagnóstico de LES en los pacientes incluidos en el estudio fue de aproximadamente tres años y medio, lo que explica el predominio de pacientes con poca o nula actividad en esta serie. Sin embargo, se detectaron al menos 13 pacientes según SLEDAI (o 14 según el experto) con enfermedad activa, lo que permitió calcular los niveles de sensibilidad y especificidad para cada IA así como la correlación entre ellos y el experto.

En el presente estudio encontramos una correlación entre los cinco índices desde 0.51 hasta 0.84. Sin embargo, el que tuvo la correlación más alta fue el SLEDAI. Esto contrasta con lo reportado por Bencivelli y cols. (24), que reportan a 704 pacientes europeos adultos con LES, donde el SLEDAI era el índice con la correlación más baja. Una posible explicación es que en nuestra serie, frecuentemente la actividad se relaciona con aumento en los títulos de anticuerpos contra DNA de doble cadena (α -DNA_n), que a su vez se relaciona con la presencia de nefritis y daño hematológico. La presencia de α -DNA_n está incluida en la valoración del SLEDAI pero no es tomado en cuenta por el ECLAM.

En niños existe muy poca información, sin embargo, los dos artículos que encontramos, reportan una buena correlación del SLEDAI con el SLAM, y BILAG (25) y en otro estudio con el LAI modificado, que nosotros no hemos empleado (26).

En nuestra serie, los índices que mejor correlación mostraron entre sí fueron el ECLAM con el SIS (0.84) y el SLEDAI con el SIS (0.79).

Al utilizar la opinión del médico como estándar de oro para calificar a los pacientes con LES como activos o inactivos, los IA que mostraron mayor correlación fueron el SLEDAI y el SIS. Sin embargo, el SLEDAI fue el que tuvo una mayor sensibilidad (85%) y especificidad (94%).

Al usar al SLEDAI como el estándar de oro la opinión del experto mostró una buena sensibilidad (92%) y especificidad (89%) para calificar a un paciente como activo.

El presente reporte solamente toma en cuenta la primera valoración de los cinco IA de LES en nuestra serie de pacientes. Posteriormente analizaremos la capacidad (sensibilidad) de cada uno para detectar cambios en la actividad del LES a través del tiempo.

CONCLUSIONES

Los índices que mayor correlación mostraron con el SLEDAI fueron la opinión del experto y el SIS; los que se correlacionaron mejor con la opinión del clínico fueron el SLEDAI y el SIS. La sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos fueron 92% y 89% para el experto, 85% y 88% para el SIS y 85% y 89% para el SLEDAI, respectivamente.

ANEXO 1

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX (SLEDAI).

Formato*.

Descripción	Puntaje
Convulsiones: Inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o medicamentosas.	8
Psicosis: Habilidad alterada para funcionar en actividad normal debida a alteración severa en la percepción de la realidad. Incluyendo alucinaciones, incoherencias, cansancio marcado, contenido del pensamiento empobrecido, pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado, comportamiento catatónico. Excluyendo uremia o causado por medicamentos.	8
Síndrome orgánico cerebral: función mental alterada con orientación alterada, memoria u otra función intelectual, con rápido inicio y fluctuación de los datos clínicos. Incluyendo omnubilación de la conciencia, incapacidad para mantener la atención, más al menos 2 de los siguientes: alteración de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia durante el día, incremento o disminución de la actividad psicomotora. Excluyendo causas metabólicas, infecciosas o de medicamentos.	8
Alteraciones visuales: Cambios retinianos del LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragia retiniana, exudados cereos, hemorragias coroides, neuritis óptica. Excluye hipertensión, infección o por causas medicamentosas.	8
Alteración de nervios craneales: Nuevo inicio de neuropatía sensorial o motora involucrando a nervios craneales.	8
Cefalea del lupus: severa, persistente, puede ser migrañosa, pero debe responder a tratamiento de analgesia narcótica.	8
AVC: Accidente(s) vascular(es) cerebral(es) de nuevo inicio. Excluyendo arterioesclerosis.	8
Vaculitis: Ulceración, gangrena, nódulos en dedos, infartos periungueales, biopsia o angiografía que muestra vasculitis.	8
Artritis: más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (enrojecimiento, aumento de volumen o derrame)	4
Miositis: Debilidad o dolor muscular proximal, asociado con elevación de creatinofosfoquinasa/aldolasa o electromiografía con cambios o biopsia que muestre miositis.	4
Cilindros urinarios: Cilindros hemo-granulosos o de eritrocitos	4
Hematuria: >5 eritrocitos/campo de poder alto. Excluye casado por piedras, infección y otras causas.	4
Proteinuria: >0.5gr/24hr. Inicio nuevo o reciente de incremento de más de 0.5gr/24 hr.	4
Piuria: >5leucocitos/campo de alto poder. Excluyendo infección.	4
Eritema nuevo: Inicio nuevo o recurrencia de inflamación tipo eritema.	2
Alopecia: Inicio nuevo o recurrencia pérdida de pelo anormal en placas o difuso.	2
Ulceras en mucosas: Inicio nuevo o recurrencia de úlceras orales o nasales.	2
Pleuresía: dolor en pecho pleurítico con frote, derrame pleural o engrosamiento pleural.	2
Pericarditis: Dolor pericárdico con al menos 1 de lo siguiente: frote, derrame o confirmación por electrocardiograma o ecocardiograma	2
Complemento bajo: Disminución en CH50, C3 o C4 por debajo de límites de normalidad para el laboratorio.	2
Incremento en unión a DNA: >25% unido por estudio de Farr o por arriba del rango normal para el laboratorio.	2
Fiebre: >38oC, excluyendo causas infecciosas.	1
Trombocitopenia: <100,000 plaquetas/mm3.	1
Leucopenia: <3,000 leucocitos/mm3. Excluyendo causado por medicamentos.	1

Total

Evalúa 24 ítems, agrupados dentro de 9 órganos. La calificación final puede ser de 0 a 105 puntos. La actividad se califica de 0 a 3 (0= no actividad, 1= actividad leve, 2= actividad moderada y 3= actividad severa).

*Claire Bombardier , Dafna D.Gladman , Murray B. Urowitz, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. Arthritis Rheum 1992;35(6):630-640.(1, 12,13)

ANEXO 2

THE SYSTEMIC LUPUS ACTIVITY MEASURE (SLAM)

Nombre
Fecha

CONSTITUCIÓN

	Ausente o	Normal	Leve-Moderado	Severo
Sin registro				
1.- Peso bajo	0		1 <10% peso corporal	3 >10%
2.- Fatiga	0		1 Sin limitación funcional	3 Limitación funcional
3.- Fiebre	0		1 37.5-38.5°C	3 >38.5°C

TEGUMENTOS

		Leve	Moderado	Severo
Sin registro				
4.- Ulceras orales/nasales o eritema periungueal o exantema malar o fotosensibilidad o infarto de las uñas.	0	1 Presente		
5.- Alopecia	0	1 Menos cabello con trauma	2 Menos cabello espontáneo	
6.- Exantema maculopapular eritematoso, o lupus discoide o lupus profundo o lesiones bulosas.	0	1 <20% de la SCT	2 20-50% SCT	3 >50% SCT
7.- Vasculitis (vasculitis leucocitoclástica, urticaria, púrpura palpable, livedo reticularis o panniculitis.	0	1 >20% SCT	2 20-50% SCT	3 >50% SCT

OJOS

8.- Cuerpos Citoides	0	1 Presentes		3 Agudeza visual <20/200
9.-Hemorragias (retina o coroides) o epiescleritis	0	1 Presente		3 Agudeza visual <20/200
10.-Papilitis o tumor cerebri	0	1 Presente		3 Agudeza visual <20/200 o disminución del campo

RETICULOENDOTELIAL

11.- Linfadenopatía difusa (cervical, axilar, epitroclear)	0	1 A penas palpable	2 >1cmx1.5cm	
12.- Hepato o esplenomegalia	0	1 Solo palpable con la inspiración	2 palpable sin la inspiración.	

PULMONAR

	Ausente o normal	Leve	Moderado	Severo
Sin registro				
13.- Pleuresia o fusión pleural.	0	1 Disnea o dolor solo a la inspiración. Exploración Normal.	2 Disnea o dolor con el ejercicio disminuye la respiración y sonido apagado lóbulo inferior.	3 Disnea o dolor al reposo, disminución de la respiración y sonido apagado en el lóbulo medio e inferior.
14.- Neumonitis	0	1 Solo infiltrado en los Ray-X	2 Disnea con ejercicio.	3 Disnea en reposo

CARDIOVASCULAR

15.- Raynaud's	0	1 Presente		
16.-Hipertensión	0	1 Diast 90-105	2 105-115	3 >115
17.- Carditis	0	1 Pericarditis por ECGy/o Eco	2 Dolor torácico o arritmia	3 Miocarditis con compromiso hemodinámico y o arritmia.

GASTROINTESTINAL

18.-Dolor abdominal (serositis, pancreatitis, isquemia peritonitis intestinal etc.)	0	1 Complicación	2 Dolor limitante	3 Signos de ascitis.
---	---	-------------------	----------------------	-------------------------

NEUROMOTOR

19.- Síndrome cerebral (mononeuritis múltiple, ataque isquémico transitorio (AIT), déficit retina. neurológico isquémico transitorio (DNIT), accidente cerebrovascular (ACV) trombosis vascular de la retina (TVR).	0	1 Solo AIT	2 AIT múltiple DNIR o mononeuritis múltiple o neuropatía craneal o corea.	3 ACV, mielitis, vascular de la
20.- Crisis convulsivas epiléptico	0	1 1 a 2 meses	2 >2 meses	3 Estado
21.- Disfunción cortical demencia	0	1 Depresión leve alteración de la personalidad o déficit cognitivo	2 Cambio en sensorio, depresión o deterioro	3 Psicosis o coma

22.-Cefalea (migraña) aséptica	0	1 Síntomas o défi- cit neurológico	2 Interferencias con actividades normales.	3 Meningitis
23.- Mialgia/miositis	0	1 Síntomas	2 Limitación de algunas actividades	3 Incapacitante

ARTICULACIONES

	Ausente o normal	Leve	Moderado	Severo	Sin
registro					
24.- Dolor articular de sinovitis y o tenosinovitis	0	1 Solo artralgia	2 Inflamación objetiva	3 Función limitada	

OTRAS

25.-Escribir las reglas para
determinar escalas.

0

LABORATORIO

	Normal	Leve	Moderado	Severo	Sin
registro					
26.- Hematocrito	0 >35	1 30-35	2 25-29.9	3 >25	
27.- WBC	0 >3500	1 3500-2000	2 2000-1000	3 >1000	
28.- Cuenta linfocitos	0 1500-4000	1 1499-1000	2 999-500	3 <499	
29.- Cuenta de plaquetas	0 >150	1 100-150	2 99-50	3 >50	
30.- ESR	0 <25	1 25-50	2 51- 75	3 >75	
31.- Creatinina sérica o aclaramiento de creatinina	0 0-5-1.3 mg/dl	1 1.4-2mg/dl	2 2.1-4mg/dl	3 >4mg/dl	
32.- Sedimento urinario	0 80-100%CrCl	1 79-60%CrCl	2 30-60%CrCl	3 <30% CrCl	
proteínuria		>5 cuenta cé- lulas rojas o 1-3 gránulos y o 1-2+ proteinuria y o < 500 mg/L proteínuria urinaria en 24 horas	>10 CCR y o >3 gránulo 3-4 + protel- nuria y o 500mg/L 3-5 gramos/L Proteinuria en 24 horas	>25 CCR >4 + proteinuria y o 3-5 g/L >3.5 g/L	

CLASIFICACIÓN GLOBAL DE LA ACTIVIDAD DE LES

0 NADA ACTIVO	10 MAS
---------------------	-----------

El SLAM incluye 32 ítems, divididos en 11 órganos. La máxima puntuación máxima es de 86. La escala de actividad es de 0-7. (0-3 leve, 4-7 moderado, >7 severa).* Matthew H. Liang, Steven A. Socher, Karling G Larson, and Meter H. Schur. Reliability and Validity of

ANEXO 3

THE BRITISH ISLES LUPUS ASSESSMENT GROUP (BILAG)

1.- Manifestaciones generales no específicas:

- 1.- Pírexia
 - 2.- Disminución de peso no intensional > 5% en 1 mes
 - 3.- Linfadenopatía
 - 4.- Fatiga/ malestar/debilidad.
 - 5.- Anorexia/nauseas/vómito
- Categoría A: Pírexia más otras 2
Categoría B: Pírexia o otras 2.
Categoría C: Cualquiera de los otros criterios.
Categoría D: Participación previa
Categoría E: No participación.

2.- Mucocutáneas:

Categoría A: Solo uno de:

- 1.- Erupciones maculo papulares severas, discoides o bulosas. Actividad extensa o facial (>29 de la superficie corporal), causantes de miedo o incapacidad.
- 2.- Angioedema
- 3.- Ulceras extensas en la mucosa.

Categoría B: Solo uno de

- 1.- Exantema malar
- 2.- Erupción maculo papular leve
- 3.- Panniculitis.
- 4.- Lesiones discoides activas localizadas incluyendo lupus profundo
- 5.- Alopecia activa severa.
- 6.- Nódulos subcutáneos
- 7.- Lesiones de la piel

Categoría C: Solo una de:

- 1.- Eritema periungueal.
- 2.- Dedos con aumento de volumen (hinchados)
- 3.- Esclerodactilia
- 4.- Calcinosis
- 5.- Telangiectasias
- 6.- Alopecia leve
- 7.- Ulceraciones pequeñas de la mucosa

Categoría D:

Participación previa

Categoría E:

Sin participación previa.

3.- Sistema Nervioso (primera evaluación)

Categoría A:

Solo uno de:

- 1.- Deterioro leve de la consciencia.
- 2.- Estado de confusión, delirio o psicosis
- 3.- Crisis gran mal
- 4.- Apoplejía o crisis apopléjicas.
- 5.- Meningitis aséptica.
- 6.- Mononeuritis múltiple
- 7.- Mielitis transversa o ascendente
- 8.- Neuropatía craneal o periférica
- 9.- Corea
- 10.- Ataxia cerebelosa

Categoría B: solo uno de

- 1.- Cefalea (severa que no remite)
- 2.- Enfermedad orgánica depresiva
- 3.- Síndrome cerebral crónico incluyendo pseudotumor cerebri

4.-Inflamación discoide o cuerpos citoides

Categoría C solo uno de:

1.-Episodios de cefalea migrañosa

Categoría D solo uno de:

Participación previa

Categoría E solo uno de:

Sin participación previa.

Enfermedad del sistema nervioso (valoración subsecuente)

Categoría A

Solo uno de los siguientes marcadores "empeorar" o "nuevo"

1.-Deterioro leve de la consciencia

2.-Estado confusional, delirio o psicosis

3.-Crisis gran mal

4.-Apoplejía o síndrome apopléjico

5.- Meningitis aséptica

6.- Mononeuritis múltiple

7.- Mielitis transversa o ascendente

8.-Neuropatía craneal o periférica

9.-Corea

10.- Ataxia cerebelosa.

Categoría B

Solo uno de los siguientes marcadores "empeorar" o "nuevo"

1.-Cefalea (severa que no remite)

2.-Enfermedad orgánica depresiva

3.-Síndrome cerebral crónico incluyendo pseudotumor cerebri

4.-Inflamación discoide o cuerpos citoides

O uno de los siguientes marcadores "igual" o mejorando"

5.- Deterioro leve de la consciencia

6.- Estado confusional, delirio o psicosis

7.-Crisis gran mal

Categoría C

1.-Episodio de cefalea migrañosa o "A" 4-10 o "B" 1-4 marcador "igual" o mejoría"

Categoría D

Participación previa

Categoría E

Sin participación previa

4.-Musculo- esquelética

Categoría A

Uno o más de

1.- Miositis

2.- Poliartrosis severa con disminución de la función (Sin respuesta a esteroides <20mg/dl, anti-maláricos, drogas anti- inflamatorias no esteroideas)

Categoría B

Uno o más de

1.- artritis (sinovitis definida)

2.-Tendinitis

Categoría C

1.-Artralgias

2.-Mialgias

3.-Contractura de tendones y deformidad fija

4.- Necrosis aséptica

5.-Micsitis crónica leve

Categoría D

Participación previa

Categoría E

Sin participación previa

5.- Cardiovascular/respiratorio

Categoría A

Falla cardíaca o efusión sintomática más de 2 criterios o 4 de :

1.-Dolor pleura- pericárdico

- 2.-Disfonía
- 3.-Fricción
- 4.-Cambios progresivos CXR- campos pulmonares
- 5.-Cambios progresivos CXR- tamaño del corazón
- 6.- ECG evidencias de pericarditis o miocarditis
- 7.- Arritmias cardíacas incluyendo taquicardia >100 en ausencia de fiebre
- 8.- Deterioro de la función pulmonar <20 % o disminución >20.%
- 9.- Evidencia cito histopatológica de enfermedad inflamatoria pulmonar

Categoría B

Dos criterios cualquiera listados en la tabla A

Categoría C

Dolor torácico leve intermitente o uno de los otros criterios

Categoría D

Participación previa

Categoría E

Sin participación previa

6.- Vasculitis

Categoría A

Dos o más de los determinaciones siguientes 1,4 o 5 son incluidos

- 1.- Proteinuria definida como > 1g/24 h o niveles 3+ o 4+
- 2.- Hipertensión acelerada
- 3.-Depuración de creatinina <50ml/min
- 4.- Sedimento urinario activo (en una muestra no centrifugada): piuria (>5 wc/hpf), hematuria (>5 rbc/hpf) o cilindros de células rojas en ausencia de infección.
- 5.-Evidencia histológica de nefritis activa por 3 meses (o disminución previa 3 meses atrás).

Categoría B

Uno de los siguientes:

- 1.-Uno de los criterios de la categoría A
- 2.-Determinación urinaria de 2+ o más
- 3.- Proteinuria urinaria en 24h >0.5 g pero < 1 g

Categoría C

Uno de los siguientes:

- 1.- Niveles urinarios +
- 2.- Presión sanguínea >140/90 (5ta fase)
- 3.-Creatinina >130 mmol/l

Categoría D

Participación renal previa

Categoría E

Sin participación renal previa

Renal (participación subsecuente)

Categoría A

2 o más de las determinaciones siguientes 1,4,5 son incluidos:

- 1.- Proteinuria definida como a) incremento del nivel urinario incremento de 2 o más niveles, o b) proteinuria urinaria de 24 horas de > 0.20 g a > 1g o ; c) proteinuria urinaria de 24 horas de >1g por 100%; o d) nueva documentación de proteinuria de >1g.
- 2.- Hipertensión acelerada
- 3.-Deterioro de la función renal, definida como a) creatinina plasmática >130 uM/l y que tuvieron una elevación previa de >130 % del valor previo; o b) depuración de creatinina < 67 % del valor previo; o c) depuración de creatinina <50 ml/min, que previamente fue de >50ml/min o que no fue medida.
- 4.- Sedimento urinario activo
- 5.- Evidencia histológica de nefritis activa

Categoría B

Uno de los siguientes

- 1.- Uno de los criterios de la categoría A
- 2.- (a) Niveles urinarios de 2+ o más o (b) proteinuria urinaria de 24 horas de >1g por >50% pero <100%
- 3.- Creatinina plasmática >130 uM/l o que hallan tenido 115% del valor previo.

Categoría C

Uno de los siguientes:

- 1.- Proteinuria urinaria de 24 horas >0.25g
- 2.- Niveles urinarios 1+ o más
- 3.-Presión sanguínea ascendente, definida como a) elevación sistólica de > 30mm o b) diastólica mayor de >15 mm (recordando que los valores son de >140/90).

Categoría D

Enfermedad renal previa

Categoría E

Sin enfermedad renal previa.

8.- Hematológico

Categoría A

Uno de los siguientes:

- 1.- Leucocitos <1000
- 2.-Cuenta de plaquetas >25
- 3.- Hemoglobina de < 8

Categoría B

Uno de los siguientes:

- 1.-Leucocitos < 2500
- 2.-Cuenta de plaquetas <100
- Hemoglobina < 11

4.- Evidencia activa de hemólisis (elevación de la bilirrubina +/- reticulocitosis y prueba de coomb's positiva)

Categoría C

Uno de los siguientes:

- 1.- Leucocitos < 4000
- 2.-cuenta de linfocitos < 1500
- 3.- Cuenta de plaquetas < 150
- 4.- Prueba de coomb's positiva pero no evidencias de hemólisis activa.
- 5.-Evidencia de anticoagulante lúpico detectado por estudios funcionales

Categoría D

Participación previa

Categoría E

Sin participación previa

El BILAG contribuye 24 ítems, agrupados en 8 órganos y se clasifican con una escala alfabética y una numérica.

Categoría A

Denota enfermedad, debe ser suficientemente activa para requerir modificación en el tratamiento (prednisona >20 mg/día) o Inmunosupresor

Categoría B

Denota enfermedad leve es menos activa que en "A", reversible, requiere solo terapia sintomática como antimaláricos, drogas antiinflamatoria no esteroideas o prednisona < 20mg/día.

Categoría C Estable indica enfermedad leve

Categoría D Afección previa de sistemas pero actualmente inactiva.

Categoría E Indica que no hay participación a ningún sistema.

La conversión alfabética del BILAG a categorías numéricas es de acuerdo a la clasificación de:

Autor	A	B	C	D	E
Gladman	4	3	2	1	0
Stoll	9	3	1	0	0

* E:M Hay, P:A: Bacon, C. Gordon, D:A. Isenberg, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Quarterly Journal of Medicine, 1993;86:447-458. (20,25)

ANEXO 4

LUPUS ACTIVITY INDEX (LAI)

ESCALAS	EVALUACION	PUNTUACIÓN
I	Evaluación global de los índices de actividad en la valoración visual.	0 a 3 puntos
II	Fatiga, eritema, artritis	0 a 3 puntos
III	Neurológico, hematológico, pulmonar y renal	0 a 3 puntos
IV	Se evalúa el tratamiento a) Prednisona 0-15mg/d, b) Prednisona 16-39mg/d, c) Prednisona ≥40mg/d Agentes citotóxicos Ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina o metotrexate	1 punto 2 puntos 3 puntos 3 puntos
V	Evalúa los parámetros de laboratorio: A) Proteinuria (0= negativo o trazas, 1= +, 2= 2 o 3+, 3= 4+) B) Anticuerpos anti DNA, (de acuerdo a la determinación del laboratorio) C) C3,C4, CH50 (asignado por el laboratorio).	0 a 4 puntos 0 a 3 puntos 0 a 3 puntos

*Jennifer M, Grossman. Definition, classification, activity, and damage indices. Definition, Classification, Activity and Damage Indices. Dubois' Lupus Erythematosus. Sixth edition. Lippincott. 2001. Pag23-24. Cap 2. (1,18)

ANEXO 5

EUROPEAN CONSENSUS LUPUS ACTIVITY MEASUREMENT (ECLAM)

1.- Manifestaciones generales		Solo uno de los siguientes:	0.5
Fiebre		Documentada por la temperatura matutina basal de 37.5oC sin proceso infeccioso	
Fatiga		Sensación subjetiva de gran cansancio	
2.- Manifestaciones articulares		Solo uno de los siguientes	1
Artritis		Artritis no erosiva que involucra hasta 2 articulaciones periféricas (articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas proximales o muñeca)	
Artralgias		Nuevo o progresión de dolor localizado específico con Síntomas objetivos al menos en 2 articulaciones periféricas.	
3a.-Manifestaciones activas mucocutáneas		Solo una de los siguientes	0.5
Exantema malar		Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias nasales, respetando el pliegue naso-labial.	
Exantema generalizado		Exantema maculo papular no inducido por drogas, se puede localizar en cualquier parte del cuerpo y no depende estrictamente de la exposición al sol.	
Exantema discoide		Eritematoso, parches elevados con escama adherentes y tapón folicular.	
Vasculitis de la piel		Incluyendo úlceras digitales, púrpura, urticaria, lesiones bulosas.	
Úlceras orales		Úlceras orales y nasofaríngeas, usualmente no dolorosa Observadas por un médico.	
3b.-Evolución de las manifestaciones mucocutáneas		Cualquiera de las manifestaciones mucocutáneas descritas pueden ser nuevas lesiones o empeorar a la observación.	1
4.-Miositis*		Confirmado por elevación de enzimas musculares y/o exploración de electromiografía o por biopsia.	2
5.-Pericarditis		Documentada por ECG o evidencia de fusión pericárdica por ultrasonido	1
6.-Manifestaciones intestinales		Cualquiera de los siguientes:	2
Vasculitis intestinal		Evidencia de vasculitis intestinal aguda	
Peritonitis aséptica		Evidencia de fusión abdominal en la ausencia de proceso infeccioso.	
7.-Manifestaciones pulmonares		Cualquiera de los siguientes:	1
Pleuresía		Evidencia clínica o radiológica de fusión de la pleura en ausencia de proceso infeccioso.	
Neumonitis		Opacidad pulmonar única o múltiples a través de los Rayos X de tórax que refleja una enfermedad activa – pero sin proceso infeccioso.	
Disnea		Participación Intersticial	
8.- Manifestaciones neuropsiquiátricas*		Nueva aparición o empeoramiento de cualquiera de los siguientes:	2
Cefalea /migraña		Presentación reciente, persistente o recurrente. Pobre respuesta a los medicamentos usados comúnmente, pero respuesta parcial o total a los corticoesteroides.	
Crisis		Crisis del mal de Petit o gran mal, primero Jacksonianas, crisis del lóbulo temporal o síndrome coréico en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas conocidas,	

	(uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico) infarto o hemorragia cerebral, confirmada instrumentalmente	
Enfermedad cerebral orgánica	Alteración de la memoria, orientación, percepción e incapacidad para el cálculo.	
Psicosis	Alteraciones disociativas en ausencia de ingesta de drogas o alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis desequilibrio electrolítico).	
9a.- Manifestaciones renales *		
	Cualquiera de los siguientes	0.5
Proteinuria	Mayor 500mg/día	
Cilindros urinarios	Células rojas, hemoglobina, granulares, tubulares, mixtos	
Hematuria	Macroscópica o microscópica	
	Elevación de la creatinina sérica o la depuración de creatinina.	
9b.-Manifestaciones renales		
	Cualquiera de las manifestaciones renales previas o nuevas o que empeoran a la observación.	2
10.- Alteraciones hematológicas		
	Cualquiera de los siguientes	1
Anemia no hemolítica	Anemia normocítica hipocrómica coomb's negativo o anemia normocítica sin reticulocitosis.	
Anemia hemolítica *	Coomb's positivo, anemia hemolítica, con reticulocitosis Y elevación de la DHL en ausencia de medicamentos.	
Leucopenia (o linfopenia)	Menor de 3,500/mm3(o 1,500 linfocitos) en ausencia de medicamentos.	
Trombocitopenia	Menor de 100,000/mm3 en ausencia de medicamentos	
11.-Elevación de la eritrosedimentación		1
	Arriba de 25mm/h por Westergren o métodos comparados sin haber otro proceso agregado.	
12.- Hipocomplementemia		
	Disminución de los niveles de plasma de cualquiera	1
C3	Por inmunodifusión radial o nefelometría láser	
CH50	Por métodos hemolíticos estandarizados.	
12b.- Hipocomplementemia		
	Reducción significativa de los niveles de los puntos mencionados arriba (más C4) con respecto a la observación	1

CALIFICACIÓN FINAL#

*En este sistema o manifestación solo una incluye un punto 1-10, sumar 2 puntos o más +Excluye pacientes con enfermedad renal crónica

Evalúa 12 ítems. Y la calificación total final integrada en números valores menores <6 y niveles altos >6. La calificación total es >10 o alrededor de 10.

*C. Vital, W. Bencivelli, D.A. Isenberg, J. S Smolen, M.L. Snaith, M. Sciuto, R. Neri, S. Bombardieri, and the European Consensus Study Group for Disease Activity in LES. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. Clinical and Experimental Rheumatology 1992;10:541-547. (1,22)

Demographic and Historical Data

Clinical Chart

Name

Surname

Date of Birth 15/07/1967

Sex

Race

Historical Data : First manifestation probably due to lupus (even if at the time the lupus diagnosis had not yet been established) and the date of its occurrence:

Date

Manifestation

Malar rash, asthenia, adynamia, hyporexia

I.3 Historical - Data

Specify which 1982 revised ARA criteria for SLE (Arthritis Rheum 25:1271,1982)

the patient fulfils:

once present	still present	once present	still present	once present	still present
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Malar Rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Oral Ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Neurologic disorder
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Discoid Rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Haematologic disorder
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Photosensitivity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Serositis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immunologic Abnormalities
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Renal Disorder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Antinuclear Antibodies

II. 4. Evaluation of disease activity

1. Do you think that the patient's lupus disease is now:

2. Using the following numerical scale, grade the disease activity of the patient:

 0 Inactive disease
10 Very active disease

II. 5. Clinical chart of patient manifestations

I. Generalized complaints

I.1. Fatigue

(with functional limitations) Duration

I.2. Fever

Week(s) Peak temperature recorded in the last ten days (C°)
Peak temperature recorded in the last month (C°)

I.3. Weight loss

Week(s) Total weight loss (Kg.) recorded in the last month
Body weight of pt. before the pathological loss (Kg

I.4. Anorexia

Month(s)

II. Articular /muscular manifestations

II.1 Arthritis

(with limitation or loss of function) Duration Week(s)
Number of involved joints

II.2 Arthralgia

(Severe or worsening) Week(s)

II.3 Deforming arthritis (non-erosive)

Week(s)

II.4 Tendinitis

Week(s)

II.5 Myositis

Week(s)

II.6 Myalgia

Month(s)

II.7 Muscle weakness

Week(s)

II.8 Aseptic necrosis

Week(s)

III. Mucocutaneous manifestations

Duration

III.1 Alopecia (not scarring)

Month(s)

III.2 Oral or nasal ulcers (Severe and extensive)

Month(s)

III.3 Photosensitivity

Week(s)

III.4 Malar Rash

Week(s)

III.5 Discoid Rash

Week(s)

III.6 Urticaria

Week(s)

III.7 Rash (other) extensive (i.e.: >20% Total body area)

Week(s)

III.8 Digital skin vasculitis (with ulcers and infarcts)

Week(s)

III.9 Non - digital vasculitis

Extensive (>20% Total body area) With Necrosis With ulcers

Week(s)



III. Mucocutaneous manifestations (continued)

Duration

III.10 Purpura

Week(s)

III.11 Sclerodactyly

Week(s)

III.12. Telangiectasias

Week(s)

III.13 Swollen (sausage) fingers

Week(s)

III.14 Subcutaneous nodules

Week(s)

III.15 Calcinosis

Week(s)

III.16 Panniculitis (severe)

Week(s)

III.17 Livaedo reticularis

Week(s)

IV. Eye manifestation

Duration

IV.1 Cytoid bodies

Week(s) ▾

- visual field reduction
- severe reduction of visual acuity

IV.2 Retinal haemorrhages

Week(s) ▾

- visual field reduction
- severe reduction of visual acuity

IV.3 Retinal thrombosis

Week(s) ▾

IV.4 Papillitis/optic neuritis

Week(s) ▾

- visual field reduction
- severe reduction of visual acuity



V. Cardicpulpnrnonary manifestation

Duration

V.1 Rest dyspnoea

Week(s) ▾

V.2 Exertional dyspnoea

Week(s) ▾

V.3 Pneumonitis

Week(s) ▾

V.4 Interstitial involvement

Week(s) ▾

V.5 Pleural or pericardial pain

Week(s) ▾

V.6 Pleural rub

Week(s) ▾

V.7 Pleurisy

Week(s) ▾

V.8 Pericardial rub

Week(s) ▾

V.9 Pericarditis

Week(s) ▾

V.10 Endocarditis

Week(s) ▾

V.11 Myocarditis (with cardiac failure)

Week(s) ▾

VI. Vascular Manifestations

Duration

VI.1 Arterial thrombosis or embolism

[Week(s)]

VI.2 Venous thrombosis

[Week(s)]

VI.3 Arterial

Patient presently on treatment

[Month(s)]

Systolic pressure

Diastolic pressure (mm Hg)

VI.4 Raynaud's

(worsening)

[Week(s)]



Duration

VII. Abdominal/gastrointestinal features

VII.1 Splenomegaly (severe)

[Week(s)]

VII.2 Epatomegaly (severe)

[Week(s)]

VII.3 Nausea / vomiting

[Week(s)]

VII.4 Abdominal pain

[Week(s)]

VII.5 Sterile peritonitis

[Week(s)]

VII.6 Pancreatitis

[Week(s)]

VII.7 Hepatitis

[Week(s)]

VII.8 Intestinal vasculitis

[Week(s)]

VIII. Haematologic disorders

			Duration
VIII.1 Haemolytic anaemia	Haematocrit %	Haemoglobin (g/dl)	Week(s) ▾
VIII.2 Non-haemolytic anaemia	Haematocrit %	Haemoglobin (g/dl)	Week(s) ▾
VIII.3 Leukopenia	(white blood cell	No / mm ³)	Week(s) ▾
VIII.4 Neutropenia	(neutrophils	No / mm ³)	Week(s) ▾
VIII.5 Lymphopenia	(lymphocytes	No / mm ³)	Week(s) ▾
VIII.6 Thrombocytopenia	(platelets	No / mm ³)	Week(s) ▾
VIII.7 Lymphadenopathy			Week(s) ▾



IX. Renal involvement

			Duration
IX.1 Raised serum creatinine	(serum creatinine	mg / dl)	Week(s) ▾
(normal values	mg / dl)		
IX.2 Reduced creatinine clearance	(creatinine clearance	mL / min)	Week(s) ▾
(normal values	mL/min)		
IX.3 Proteinuria	proteinuria (g/day)	Daily urine volume (ml)	Week(s) ▾
<input type="checkbox"/> with nephrotic syndrome			
IX.4 Haematuria	(haematuria	RBC / HPF)	Week(s) ▾
IX.5 Pyuria	(pyuria	WBC / HPF)	Week(s) ▾
IX.6 Casts	(casts	No / HPF)	Week(s) ▾
IX.7 Renal histology	Type: granular <input type="checkbox"/>	cellular <input type="checkbox"/>	red blood cell <input type="checkbox"/>

Date of biopsy

X. Neuropsychiatric features

Duration

- | | | |
|---|--|------------------------------|
| X.1 Headache/migraine | (invalidating <input type="checkbox"/>) | Week(s) <input type="text"/> |
| X.2 Aseptic meningitis | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.3 Seizures/chorea | (no. of episodes/month) | Week(s) <input type="text"/> |
| X.4 Peripheral neuropathy | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.5 Cranial nerve palsy | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.6 Cerebellar ataxia | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.7 Transient ischaemic attacks | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.8 Cerebrovascular accident | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.9 Transverse (or ascending) myelopathy | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.10 Organic brain disease | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.11 Psychosis / delirium | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.12 Organic depression | | Week(s) <input type="text"/> |
| X.13 Impaired consciousness | (coma <input type="checkbox"/>) | Week(s) <input type="text"/> |
-

XI. Other clinical manifestations

Duration

- XI.1 Other manifestations Week(s)

Specify

XII. Laboratory investigations	Value	Normal range
XII.1 ESR	mm/1h <	mm/1h
XII.2 Lupus anticoagulant	present <input type="checkbox"/>	
XII.3 Hypergammaglobulinaemia	%	%
XII.4 C3	mg/dl	mg/dl
XII.5 C4	mg/dl	mg/dl
XII.6 CH50	hu/ml	hu/ml
XII.7a Anti-ds-DNA ab (RIA)	% binding <	% binding
XII.7b Anti-ds-DNA ab (CLIF test)	<input type="checkbox"/> (Tit 1:)	N.V. = NEG



XIII. Therapy. At the end of this clinical evaluation the following therapeutic regimen was prescribed :

	Dose schedule		Dose schedule
Low dose steroids*	<input type="checkbox"/>	Pulse cyclophosphamide	<input type="checkbox"/>
High dose steroids**	<input type="checkbox"/>	Oral cyclophosphamide	<input type="checkbox"/>
Pulse corticosteroids	<input type="checkbox"/>	Cyclosporine	<input type="checkbox"/>
Antimalarials	<input type="checkbox"/>	Azathioprine	<input type="checkbox"/>
NSAIDs	<input type="checkbox"/>	Methotrexate	<input type="checkbox"/>
Plasma exchange	<input type="checkbox"/>	Other Immunosuppress. drugs	<input type="checkbox"/>
Other (specify)	<input type="checkbox"/>		

* <0.50/mg/Kg and ** >0.50/mg/Kg prednisone

XIII. Various final consideration

SLEDAI 0
SIS 0 SISC 0 SISL 0
SLAM 0 PISA 0
ECLAM 0

BILAG

NS	MC	CN	JT	CR	VA	RN	HA
D	D	D	D	D	D	D	D

Numeric (4-3-2-1 8 Numeric (9-4-1-0 0



BIBLIOGRAFIA.

1. Jennifer M, Grossman Kenneth H C. Kalunian. Definition, Classification, Activity and Damage Indices. Dubois' Lupus Erythematosus. Sixth edition. Lippincott. 2001. Pag 19-31.
2. Igbal, Shahid; Sher, Mander R; Good, Robert A; Cawkwell, Gail D. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. The Journal of Pediatrics 1999;135(4):500-505.
3. Brian L. Kotzin, Sterling G. West. Systemic Lupus Erythematosus. Clinical Immunology principles and practice. Second Edition. Mosby. 2001. pag 60.1-60.24.
4. Caroline Gordon and Ann E Clarke. Quality of life and economic evaluation in SLE clinical trials. Lupus 1999;8:645-654.
5. JG Hanly. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systematic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. Lupus 1997;6:243-247.
6. Johannes C. Nossent. SLICC/ACR Damage Index in Afro-Caribbean Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Changes in and Relationship to Disease Activity, Corticosteroid Therapy, and Prognosis. J Rheumatol 1998;25:654-9.
7. Diane Lacaille, Ann E. Clarke, Daniel A. Bloch, Deborah Danoff, John M. Esdaile. The impact of disease activity, treatment and disease severity on short term costs of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1994;21:448-53.
8. S. Bombardieri, C. Vital, L. Caponi, L. Manca, W. Bencivelli. Activity criteria in systemic lupus erythematosus Clinical and Experimental Rheumatology 1994; 12(suppl,11):S45-S442.
9. Jaime Guzmán, Mario H Cardiel, Alejandro Arce-Salinas, Jorge Sánchez Guerrero, Donato Alarcón-Segovia. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol 1992;19:1551-1558.
10. Matthew H. Liang, Steven A. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism, 1989;32(9):1107-1118.
11. Matthew H. Liang, Steven A. Measurement of Systemic Lupus Erythematosus Activity in Clinical Research. Arthritis and Rheumatism. 1988;31(7):817-825.
12. Vibeke Strand, Dafna Gladman. Outcome Measures To Be Used in Clinical Trials in Systemic Lupus Erythematosus. J. Rheumatol 1999;26:490-7).
13. Claire Bombardier, Dafna D, Gladman, Murray Y B. Urowitz, Dominique Caron, Chi Hsing Chang and the Committee on prognosis studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. Arthritis and Rheumatism 1992; 35(6):630-640
14. Michelle Petri. David Hellmann. Validity and Reliability of Lupus Activity Measures in the Routine Clinic Setting. J Rheumatol 1992;19:53-9.
15. F Formiga, I Moga, M Pac, F Mitjavila et alt. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. Lupus 1999;8:462-465.

16. Dafna D. Gladman, Murray B. Urowitz, Allan Kagal and David Hallett.. Accurately Describing Changes in Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:377-379.
17. Dafna D. Gladman, Charles H. Goldsmith, Murray B. Urowitz, Paul Bacon, Claire Bombardier, David Isenberg, Kenneth Kalunian, Matthew H. Liang, Peter Maddison, Ola Nived, Martin Richter, Michael Snaith, Debora Symmons, and Asad Zoma. Sensivity to Change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: International Validation. *J Rheumatol* 1994;21:1468-71.
18. Dafna D. Gladman, Charles H. Goldsmith, Murray B. Urowitz, Paul Bacon, Claire Bombardier, David Isenberg, Kenneth Kalunian, Matthew H. Liang, Peter Maddison, Ola Nived, Martin Richter, Michael Snaith, Deborah Symmons and Asad Zoma. Crosscultural Validation, and Reliability of 3 Disease Activity Indices in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 1992;19(4):608-611.
19. Susan G. Barr, Abraham Zonana-Nacah et al. Patterns of Disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 1999;42(12):2682-2688. Crosscultural Validation and Reliability of 3 Disease Activity Index in Systemic Lupus erythematosus. *J Rheumatol*
20. S-C Bae, H-K-Koh, D-K Chang et al. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:405-409.
21. Wluka AE, Liang MH. Assessment of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity by Medical Record review Compared With Direct Standardized Evaluation. *Arthritis Rheum* 1997;40(1):57-61.
22. E.M. Hay, P.A. Bacon. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86:447-458.
23. D.P.M. Symmons, J.S. Coppock. Development and Assessment of a Computerized Index of Clinical disease Activity in Systemic lupus Erythematosus. *Quarterly Journal of Medicine* 1988;69(258):927-937.
24. C. Vital, W. Bencivelli, D.A. Isenberg, J. S Smolen, M.L Snaith, M. Sciuto, A.D' Ascanto, S. Bombardieri, and the European Consensus Study Group for Disease Activity in LES. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1992;10:527-539.
25. C. Vital, W. Bencivelli, D.A. Isenberg, J. S Smolen, M.L Snaith, M. Sciuto, R. Neri, S. Bombardieri, and the European Consensus Study Group for Disease Activity in LES. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables

- indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1992;10:541-547.
26. W.Bencivelli, C. Vital, D.A. Isenberg, J. S Smolen, M.L Snaith, M. Sciuto, R. Neri, S. Bombardieri, and the European Consensus Study Group for Disease Activity in LES. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1992;10:549-554.
 27. Hermine I, Brunner, Brian M, Fieldman, C. Bobardier and Earl D. Silverman. Sensivity 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 & Rheumatism* 1999; 42(7): 1354-1360.
 28. Merino R, García-Consuegra J, Mendez. Evaluation of two disease activity indices of systemic lupus erythematosus in pediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 1995 Sep-Oct 13(5)680-1.
 29. Claudio Vitali, Walter Bencivelli, Marta Mosca, Paola Carrai, Marco Sereni, and Stefano Bombardieri. Development of a Clinical Chart To Compute Different Disease Activity Indices for Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 1999;26:498-501.
 30. Guyatt GH, Walter S, Norman G. Measuring change over time: Assesing the usefulness of evaluate instruments. *J Chronic Dis* 1987; 40: 171-8.
 31. Anita E. Wluka, Matthew H. Liang, Alison J. Partridge, Anne H. Fossel, Elizabeth A. Wright, Robert A. Lew and Elizabeth W. Karlson. Assessment of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity By Medical Record Review Compared With Direct Standardized Evaluation. *Arthritis & Rheumatism* 1997;40(1):57-61.