

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



VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE DE DAÑO EN
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN
UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Trabajo de fin de curso que presenta:
DR. DANIEL ALBERTO GARCÍA IMPERIAL

Para obtener el diplomado de especialista en:
PEDIATRÍA

MÉXICO, D.F., 2002.

Agradecimientos:

A mi tutor, el Dr. Francisco Espinosa
por su tiempo y trabajo.

A ti Madre[†] que sigues presente, sabes que esto es todo tuyo a partir de
ahora será mucho mejor.

También por ti Padre que estás al tanto de mis hermanos.

Y junto con ustedes, Mario, Julio, José Luis y Marcos después de todo el
esfuerzo realizado se ha podido lograr lo que es para todos.

Y siempre apoyado en la voluntad de Dios.

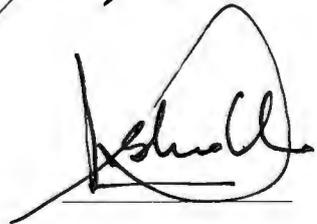
Recordando todo el apoyo de mis compañeros y buenos amigos de este
hospital.

HOJA DE APROBACION.

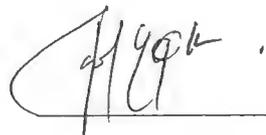
DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MARQUEZ.
Director de Enseñanza y Profesor Titular del Curso de Pediatría.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pedro A. Sánchez Marquez', written over a horizontal line.

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Luis Heshiki Nakandakari', written over a horizontal line.

DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES.
Tutor del trabajo de fin de curso.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Francisco J. Espinosa Rosales', written over a horizontal line.

VALIDACION DE UN INDICE DE DAÑO EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN UNA POBLACION PEDIATRICA.

Daniel Alberto García-Imperial¹, Francisco J. Espinosa-Rosales², Renato Berrón-Pérez¹
¹Residente de tercer año de Pediatría Médica Instituto Nacional de Pediatría, ²Adscrito Servicio de Inmunología Instituto Nacional de Pediatría, ³Jefe de Servicio de Inmunología Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN.

El lupus eritematoso sistémico (LES) caracterizada por afección a varios órganos y tejidos, en que la participación de anticuerpos antinucleares, con predominio de depósito de complejos inmunes en riñón, siendo este el órgano más afectado en mayor porcentaje de los pacientes con LES. Sin embargo el daño que se establece dado el tiempo de evolución de la enfermedad así como el grado de participación de daño a distintos órganos y sistemas, lo cual va a determinar el grado de lesión en todos los órganos y sistemas. El LES también puede ser medido por actividad de la enfermedad, lo cual es el grado de lesión que se encuentra aún activo y que puede ser reversible, a diferencia del daño que no es reversible. Es de esta manera que se han establecido en distintas ocasiones en reuniones de agrupaciones calificadas en la enfermedad, criterios de valoración de la actividad y el daño que se establece con el LES. Por lo cual los sistemas de medición que actualmente se apoyan para su utilización son el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (anexo 1) que mide actividad de la enfermedad, y el Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI) (anexo 2). Los cuales son parámetros clínicos y paraclínicos que facilitan la evaluación del estado de salud del paciente con LES, así como permiten determinar un pronóstico y ayuda en las indicaciones terapéuticas. Sin embargo estos índices o sistemas de medición, fueron formados a través de la evaluación de pacientes adultos, por lo cual es conveniente la evaluación de estos mismos índices en población pediátrica y que puedan ser útiles para estos pacientes.

INTRODUCCIÓN.

La sobrevida de los pacientes con LES ha incrementado importantemente a 5 años en 50% en 1950 a 10 años en 90% en los 90's, mientras que a los 20 años es de 70%. Esto va en relación a el uso de medicamentos nuevos que han mejorado el estado de salud de los pacientes, así como la disponibilidad de diálisis peritoneal, transplantes, medicamentos inmunosupresores, citotóxicos, metilprednisolona en altas dosis, etc., Lo cual también es reflejado por los resultados de los índices de daño y actividad en LES, estos sistemas de medición han sido establecidos desde los 60's, y se han utilizado varios sistemas que involucren el mayor número de órganos y sistemas para poder evaluar en forma más objetiva y completa, sin embargo la valoración de ciertos órganos indica el puntaje de mayor importancia, como lo es el daño renal.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó una revisión automática sistematizada a través del sistema electrónico de búsqueda de "medline" con tiempo de búsqueda desde enero de 1965 hasta septiembre de 2001. Con los términos siguientes: "systemic lupus erythematosus", "damage index" y "activity index", incluido en todas las edades, ambos géneros, artículos de revisión, de meta-análisis, de ensayos clínicos y documentados en inglés. Obteniéndose un total de 68 referencias de las cuales se obtuvieron 6 meta-análisis y 5 ensayos clínicos.

CONTENIDO.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja que afecta a varios órganos y tejidos, que se caracteriza por la producción de anticuerpos dirigidos hacia los componentes del núcleo celular y citoplasma, así como anticuerpos contra tejidos y partículas de las células (1).

El LES es más frecuente en mujeres jóvenes, con mayor incidencia entre los 15 a 40 años de edad, llegando a tener una relación de 10:1 con mujeres:hombres (2). Sin embargo entre la población pediátrica esta relación disminuye siendo de 4:1 entre niñas a niños.

El LES varía con los diferentes grupos étnicos, siendo más frecuente entre Afro-Americanos, Asiáticos e Hispanos. Con afectación hasta 1 de 2000 en Caucásicos, mientras que entre Africanos, Asiáticos e Hispanos es hasta de 1 de 250 (3,4).

Tiene una alta frecuencia entre familiares de primer grado, en grandes familias la enfermedad coexiste con otras enfermedades autoinmunes tales como anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis, púrpura trombocitopénica idiopática así como con enfermedades que aún no se les ha determinado bases autoinmunes tales como la fibromialgia. Sin embargo la forma de herencia se sugiere que no es una forma mendeliana (5). El LES ocurre en aproximadamente 25% a 50% de los gemelos monocigotos y 5% de gemelos dicigotos (6). Sin embargo se han documentado casos de ocurrencia esporádica.

ETIOPATOGENIA.

La causa aún es desconocida. Sin embargo la etiopatogénesis involucra múltiples órganos. Siendo el fenómeno principal la inflamación, infarto prematuro de vasos sanguíneos, vasculitis y depósito de complejos inmunes en muchos órganos. Siendo el riñón el órgano que más se ha estudiado a este respecto, dado que representa el sitio de múltiples cambios durante la enfermedad, se encuentra con incremento de las células mesangiales, anormalidades de la membrana basal y depósito de complejos inmunes tales como IgG, IgM, IgA y complemento.

Tales depósitos pueden ser vistos por microscopía electrónica en el área mesangial, así como en el área subendotelial y subepitelial (7). La Organización Mundial de la Salud ha clasificado la lesión renal en base a la extensión y localización de cambios similares encontrados en el glomérulo y en la membrana basal. Con otra clasificación que determina actividad y cronicidad del padecimiento. Con estas dos clasificaciones se determina la necesidad de realizar una biopsia renal (8).

En piel se encuentra también inflamación junto con depósito de complejos inmunes en la unión dermoepidérmica (9). Se presenta depósito de tales complejos inmunes en muchos otros órganos siendo sus manifestaciones clínicas distintas, incluso en vasos sanguíneos pueden inducir la formación de coágulos que pueden ocluir vasos sanguíneos vitales que proporcionan flujo sanguíneo a órganos vitales resultado en micro o macroinfartos, induciendo cambios en los órganos. En este fenómeno interviene los anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos que causan una fase procoagulante (10).

Sin embargo se han encontrado fenómenos como la aterosclerosis y la osteonecrosis que se encuentran sin explicación de su patogenia en la enfermedad (11). Sin embargo esto se le ha querido atribuir a el uso prolongado de esteroides sin aún demostrarse causa-relación.

El marcador principal del LES es la presencia de células y anticuerpos dirigidos contra autoantígenos localizados tanto en el núcleo como membrana celular. Los que se dirigen contra el núcleo celular se denominan anticuerpos antinucleares (AAN), funcionando como autoantígenos el ácido desoxirribonucleico (ADN) o el ácido ribonucleico (ARN). Se ha intentado determinar diagnóstico de LES con el patrón de AAN y no ha resultado útil, solo la presencia del patrón nucleolar es hasta cierto punto útil dado que indica esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Solo los anticuerpos anti-Smith y anti-DNA nativo (anti-DNAn) son específicos de pacientes con LES. Sin embargo los niveles de anti-DNA fluctúan con la actividad de la enfermedad así como sirven para el seguimiento del curso de la afección renal (12) y los anti-Sm se mantienen constantes durante el curso de la enfermedad.

La afección psiquiátrica se asocia a anticuerpos contra la proteína P ribosomal (13), el lupus neonatal se asocia a anticuerpos contra Ro, los anticuerpos contra fosfolípidos se asocia con trombosis de vasos sanguíneos y anticuerpos contra eritrocitos se asocia con anemia hemolítica (14).

Tabla 1. Autoanticuerpos frecuentes en LES.

Autoanticuerpo	Positividad (%)	Asociación
Anti-DNA _d	30-70	Asociado con nefritis, marcador de LES
Anti-Sm	20-40%	Marcador de LES
Anti-RNP	40-60%	También visto en EMTC y ESP
Anti-Ro	10-15%	Asociado con síndrome de Sjögren

Anti-PCNA	5-10%	
Anti-Ku	30-40%	Presente en síndrome de superposición
Anti-Lamin B	5-10%	Presente en enfermedad hepática autoinmune
Anti-Pribosomal	5-10%	Asociado con psicosis
Anti-DNAn	30-40%	Actividad de LES

EMTC, enfermedad mixta del tejido conectivo; ESP, esclerosis sistémica progresiva.

GENETICA.

El origen del LES es multigénico e involucra varios genes en diferentes individuos. El LES se asocia comúnmente con HLA-DR2 y HLA-DR3, la presencia de estos alelos confiere el riesgo de padecer la enfermedad de hasta 5 veces más que la población general. La presencia de receptor FcγRIIIa confiere protección para no desarrollar nefritis severa en Afro-Americanos. También se ha sugerido que la autoinmunidad presente el LES tiene un rasgo dominante (15). También hay evidencia de que el cromosoma 1q41-42 en pacientes con LES.

Hay predominio del sexo femenino después de la pubertad de 10:1. Se han mencionado varias teorías que incluyen anomalías en el metabolismo de hormonas (16) y su efecto sobre el sistema inmune. Tal determinación se ha observado con andrógenos tal como la dehidroepiandrosterona (DHEA) al utilizarlo en tratamiento de LES (17,18).

Esta es la razón por la que se sugiere evitar estrógenos en pacientes premenopáusicas.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Manifestaciones en piel.

La manifestación más frecuente en piel es el eritema en alas de mariposa, que es una lesión eritematosa, elevada, pruriginosa, ulcerada y dolorosa de distribución malar, que se manifiesta en solo 30% de los pacientes. También pueden tener lesiones eritematosas o bulosas, no fijas y fotosensibilidad. Tales lesiones ocurren en sitios de la piel expuestos al sol. Otra forma de lesión es la lesión discoide, estas lesiones son desfigurantes y se inician como pápulas o placas rojas áreas centrales adherentes, descamativas y despigmentadas. Hay caída del pelo, puede ser localizado o difuso. Hay úlceras en mucosas (boca, vagina, nariz). También púrpura, úlceras digitales. Otras lesiones como nódulos reumatoides (Osler y Janeway), fenómeno de Raynaud, lívido reticularis, paniculitis, vasculitis.

Manifestaciones musculoesqueléticas.

Artralgia y artritis se encuentran hasta en 90% de los pacientes en forma inicial. La artritis involucra articulaciones pequeñas de mano, muñeca, codos, etc., en forma simétrica, migratoria y crónica o persistente. En músculo muestran debilidad, miositis, pudiendo encontrarse elevación de creatinfosfoquinasa (CPK) (19).

Manifestaciones renales.

Todos los pacientes con LES tienen depósitos de inmunoglobulinas en el riñón (7). Se pueden presentar con síndrome nefrótico o hematuria como manifestación renal inicial. El grado de lesión renal solo se determina por biopsia renal. Y a través de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se determina su clasificación.

Tabla 2. Clasificación del daño renal en LES. OMS.

Clase	Patrón	Sitio de depósito de complejos inmunes
I	Normal	Ninguno
II	Mesangial	Solo mesangial
III	Focal y proliferativo segmentario	Mesangial, subendotelial y subepitelial
IV	Proliferativo difuso	Mesangial, subendotelial y subepitelial
V	Membranoso	Mesangial, subepitelial.

Manifestaciones neuropsiquiátricas.

Estas se presentan en hasta 67% de los pacientes con LES. Pueden indicar actividad de la enfermedad o existir como un hallazgo aislado. Se encuentra más frecuentemente amnesia orgánica, disfunción cognitiva, demencia, alteración de la conciencia; otra presentación frecuente es la psicosis; hay manifestaciones focales como neuropatías craneales, accidentes cerebrovasculares, que pueden relacionarse con anticuerpos antifosfolípidos, convulsiones, mielitis transversa, cefalea, la cual puede ser intratable (20), las neuropatías periféricas tanto sensoriales como motoras están en 10-20%, también se ha descrito neuropatía tipo Guillain-Barré en LES. Como ya se comentó la presencia de ant-P ribosomal se relaciona con la presencia de alteración neuropsiquiátrica. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se puede encontrar pleocitosis que es inespecífica, así como altos niveles de proteínas. La resonancia magnética nuclear (RMN) muestra pequeñas áreas de incremento en la intensidad tanto en sustancia blanca y gris (21).

Manifestaciones cardíacas.

La manifestación más frecuente a nivel cardíaco es pericarditis (22), siendo esta una manifestación de lo que puede presentarse como afección a pericardio, peritoneo, pleura. La causa de muerte más frecuente en pacientes con LES es enfermedad cardíaca

ateroesclerótica. Hay otras manifestaciones no tan frecuentes como arritmia, alteraciones en la conducción, miocarditis, endocarditis, enfermedad coronaria severa (23,24). Al asociarse síndrome antifosfolípido se puede encontrar enfermedad cerebrovascular y vegetaciones verrucosas.

Manifestaciones pulmonares.

Una típica presentación es con tos, fiebre, disnea y ocasionalmente hemoptisis. Otras manifestaciones pulmonares son neumonitis, hemorragia pulmonar, émbolos pulmonares, hipertensión pulmonar. Estas manifestaciones pueden confundirse con infección pulmonar, por lo que se debe realizar lavado broncoalveolar para realizar cultivos y en caso necesario biopsia pulmonar. Otra presentación común es el derrame pleural que es frecuente observarlo en pacientes con LES inducido por medicamentos.

Manifestaciones gastrointestinales.

Sus manifestaciones son dolor abdominal, anorexia, náusea y vómito intratable. Las razones de estas manifestaciones son la vasculitis del intestino, pancreatitis, peritonitis que forman parte de la patogenia del LES. Tales manifestaciones tanto intestinales como peritoneales mejoran hasta que se inicia la infusión de esteroides. La angiografía muestra la vasculitis (25). La elevación de enzimas hepáticas se asocia con vasculitis y con la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos o salicilatos (26). La pancreatitis es frecuente en LES con elevación de amilasa sérica. La terapia inmunosupresora es la elección para controlar las manifestaciones gastrointestinales en LES (27).

LABORATORIO.

Las citopenias son lo más frecuente: anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia. Tales citopenias pueden ser debidas a la inflamación crónica, pérdidas sanguíneas, enfermedad renal, uso de medicamentos y por autoanticuerpos. Como ya se mencionó hay anticuerpos antinucleares, hipocomplementemia, factor reumatoide positivo, VDRL falso positivo, células LE, anti-DNA_d, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro. Algunas de estas alteraciones pueden ser asociadas con anticuerpos anticardiolipina y anticoagulantes. Otras alteraciones de laboratorio son de menor presentación.

DIAGNOSTICO.

Para el diagnóstico de LES se han realizado criterios que actualmente son 11 de acuerdo a el Colegio Americano de Reumatología con su última revisión en 1997, donde se indica que se requieren 4 ó más de estos criterios para su diagnóstico (28). Los criterios son los siguientes:

1.- Eritema malar. Eritema fijo, plano o elevado, sobre la eminencia malar, respetando surcos nasolabiales.

- 2.- Eritema discoide. Placas eritematosas elevadas con zonas queratocicas adherentes, zonas atróficas pueden estar en lesiones antiguas.
- 3.- Fotosensibilidad. Eritema de la piel como resultado de una reacción inusual a la luz solar, ya sea a la exploración física o por historia del paciente.
- 4.- Ulceras orales. Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente dolorosas, observadas por el médico.
- 5.- Artritis. Artritis no erosiva que involucra 2 ó más articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor, inflamación o derrame de la misma.
- 6.- Serositis. A) pleuritis: historia clínica de dolor pleurítico o que a la auscultación se evidencien datos de afección pleural o evidencia de derrame pleural; o B) pericarditis: documentado por electrocardiograma o evidencia clínica de derrame pericárdico.
- 7.- Alteración renal. A) proteinuria persistente mayor de 0.5 gr por día o mayor de 3+ si la cuantificación no se puede realizar; o B) Pérdidas celulares: puede ser de eritrocitos, hemoglobina, cilindros granulares, tubulares o mixtos.
- 8.- Alteración neurológica. A) convulsiones: en ausencia de medicamentos que las induzcan o de alteración metabólica conocida, tal como uremia, cetoacidosis o alteración electrolítica; o B) psicosis: en ausencia de medicamentos que la induzcan o alteración metabólica conocida tal como uremia, cetoacidosis o alteración electrolítica.
- 9.- Alteración hematológica. A) anemia hematológica con reticulocitosis. Hb <11gr/dl ó Hto <35%; o B) leucopenia: menor de 4000/mm³ en 2 ó más ocasiones; o C) linfopenia: menos de 1500/mm³ en 2 ó más ocasiones; D) trombocitopenia: menos de 100,000/mm³ en ausencia de medicamentos que la induzcan.
- 10.- Alteración inmunológica. A) anti-DNA: anticuerpos contra DNA en títulos anormales; o B) anti-Sm: presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm; o C) hallazgos positivos para anticuerpos antifosfolípidos documentados en 1) un nivel sérico anormal de anticuerpos anti-cardiolipina IgG o IgM, 2) un resultado positivo para anticoagulante lúpico usando un método estandar, o 3) un resultado falso positivo serológico para sífilis.
- 11.- AAN. Un título anormal de AAN por inmunofluorescencia o un estudio equivalente en cualquier punto del tiempo y en ausencia de medicamentos conocidos que pueden dar un síndrome de lupus inducido por medicamento.

Como anteriormente se ha descrito el LES es una enfermedad compleja y que para determinar como se encuentra un paciente en un determinado punto de su evolución ha sido necesario realizar puntajes en base a diversas características de la enfermedad, ya que algunos pacientes tienen solo afección articular y piel, otros tienen mayor alteración renal y cerebral lo cual conlleva a diferente evolución, pronóstico y tratamiento. Con lo cual desde que en 1971 se establecieron los criterios diagnósticos para LES se observó la necesidad de tales puntajes, tales puntajes como el BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) tuvieron su amplia aceptación (29).

En base a la actividad de la enfermedad (involucro de distintos órganos en la enfermedad con lesión activa que es potencialmente reversible) y a el daño establecido (el daño o deterioro que tiene el órgano involucrado que representa una lesión con evolución de 6 ó más meses, siendo irreversible) se han determinado de distintas maneras la evolución, pronóstico y tratamiento de los pacientes con LES. Para el caso

de la actividad se han diseñado hasta 60 sistemas de puntaje en evaluación. Aún así para la actividad ha sido difícil determinar su alcance por lo que se ha intentado identificar precisamente hasta donde llega su interpretación (49).

Esto cobra vital importancia dado que al encontrar a un paciente con enfermedad severa, esto representa que hay actividad de la enfermedad, requiriéndose tratamiento agresivo. Por lo anterior se han ideado puntajes como los siguientes: sistema Rope, sistema de los Institutos Nacionales de Salud, Índice de Actividad Clínica, Cuenta de Criterios de Actividad de Lupus, BILAG, etc., y sin embargo varios de ellos no han determinado con exactitud su mejor utilidad por lo diversos autores recomiendan los que ellos mismos o sus grupos de trabajo han utilizado (30). Estudios diversos muestran que dentro de esos sistemas de puntaje hay algunos que muestran mayor reproducibilidad y mayor validez dentro de pacientes evaluados con estos sistemas, esto se demostró en 1988 donde se encontró que el BILAG y SLEDAI fueron los que así lo demostraron (31). Es también en años cercanos en que la Dra. Dafna D. Gladman a través de estudios comparativos entre SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) de Toronto, el SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) de Boston y el BILAG de Inglaterra, con 7 pacientes con edad media de 43 años, 4 mujeres y 3 hombres, duración de la enfermedad en promedio 8.2 años, con requerimiento de prednisona en todos ellos, encontraron que los 3 sistemas fueron similares en evaluación de la actividad del LES (32).

A estos mismo sistemas se les asigna un determinado puntaje como el SLEDAI que cuenta con 24 apartados de descripción para determinar una actividad específica de la enfermedad y estos a su vez involucran 9 órganos, sin embargo no llegan a ser positivos más de 5, con un puntaje máximo de 105 pero generalmente no llega más allá de 45 (33). Sin embargo otros sistemas (LAI-Lupus activity index) también han mostrado beneficio (34).

En 1990 se realizó un estudio descriptivo a través del Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. Donde se incluyeron 704 pacientes con LES, a través de 29 centros Europeos y en 14 países, 93% fueron caucásicos, 10:1 de femenino a masculino, con manifestaciones clínicas de artralgia/artritis (94%), eritema (69%), fenómeno de Raynaud (49%), serositis (44%), enfermedad renal (38%); con los siguientes datos de laboratorio, AAN (98%), anti-DNA_d (76%), hipocomplementemia (71%) y anti-Ro (35%). Usando una escala cualitativa para medir la actividad un 33% de los pacientes se clasificaron como inactivos, 45.5% como activos moderadamente y muy activos 6.5%. Con este puntaje se tienen de 0 a 10 y el 66.2% de los pacientes tuvieron puntaje menor de 4. Sin embargo el 30% de los pacientes requirieron terapia agresiva e incluso hospitalización representando sobre todo aquellos con puntaje mayor a 5. Con este estudio se copilaron datos y se formuló el ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) que incluyó 15 variables clínicas y de laboratorio y se concluyó como muy útil ya que era el primer índice de actividad basado en un gran número de pacientes con lupus y conducido por varios centros de atención en LES. Y este mismo índice se comparó con otros como BILAG y SLEDAI encontrándose que el ECLAM en los tiempos de

observación 0 y 3 meses tuvo el mayor valor predictivo respecto al juicio médico ($r=0.686$), seguido por SLEDAI ($r=0.656$) (35,37).

Otros estudios que defienden otros sistemas como el BILAG que se basan en la evaluación de 8 órganos muestra 87% de sensibilidad y 99% de especificidad, con un promedio de 80% en valor predictivo positivo para cada uno de los órganos del índice con excepción del sistema nervioso (36). Al comparar el SLEDAI, BILAG y SLAM se documentó que los 3 índices detectan diferencias entre los pacientes y las diferencias entre las visitas de los pacientes solo fueron detectados por el SLEDAI (38).

Dentro de los índices de valoración se encuentra también el MEX-SLEDAI que es una simplificación del SLEDAI en el cual no se incluyen estudios inmunológicos y los hallazgos clínicos se agrupan por sistemas, con puntaje de 0 a 32. Y al comparar este con el SLEDAI y LACC (Lupus Activity Criteria Count), se encontró al SLEDAI con una sensibilidad de 68% y especificidad de 86%, mientras que el Mex-SLEDAI sensibilidad de 72% y 91% de especificidad y el LACC con sensibilidad de 77% y 76% de especificidad (39). El BILAG también muestra relación entre todos sus componentes así como con el estado de salud general del paciente y velocidad de eritrosedimentación (40).

En 1999 se reporta un estudio que evalúa la sensibilidad de los índices siguientes SLEDAI, BILAG y SLAM en población pediátrica. Se incluyeron 35 pacientes con LES con edad de 6 a 16 años con seguimiento desde 9 meses a 4 años, mostrando los 3 índices sensibilidad al cambio de la enfermedad, por lo que se recomienda su uso en población pediátrica (41).

En 1985 en Toronto se llevó a cabo la conferencia en Estudios Pronósticos en LES, un grupo de clínicos concluyó que se requiere de una evaluación con una graduación específica (42). Así en noviembre de 1991 a través de una conferencia realizada en Boston se desarrolló un sistema para evaluar el daño denominado Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR) donde se aclara también que para tener daño se requiere de la presentación de la lesión por lo menos 6 meses y que este es irreversible a diferencia de la actividad; este sistema incluye la valoración de 12 órganos o sistemas (43). También el encontrar daño renal al inicio de la enfermedad, se predice daño renal terminal después de 1 año, así como el daño pulmonar que evoluciona en el primer año de la enfermedad también predice muerte a los 10 años de diagnóstico (44,50); sin embargo, así como las alteraciones renales van de la mano de alteraciones neuropsiquiátricas (45). Sin embargo actualmente la sobrevida a 20 años de evolución es de 70%. Sin embargo la población pediátrica fallece 3 veces más que la población general con LES (46). Sin embargo parece no haber correlación entre el estado de salud y el índice de daño indicado por el SLEDAI (47). También se ha demostrado que el uso prolongado de corticoesteroides no correlaciona con el daño establecido que se mide por el índice de daño SLICC/ACR y si correlaciona con la misma actividad en el paciente y esta a su vez con el requerimiento de esteroides en mayores dosis (48).

Es de notarse que la evolución hacia mayor deterioro se observa en pacientes con daño renal sobre todo aquellos con actividad y que a nivel renal presentan insuficiencia renal (creatinina mayor de 5 mg/dl), datos de síndrome nefrótico que determinan deterioro progresivo en el paciente con LES (51). Sin embargo a pesar de estas estadísticas la sobrevida de los pacientes con LES ha incrementado en las últimas 4 décadas, todo esto con las terapéuticas empleadas actualmente como pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, gammaglobulina intravenosa, que incluso mejoran el SLEDAI (52,55). Pero las variables de mortalidad se han estudiado encontrándose las siguientes: daño renal, trombocitopenia, lesión pulmonar, SLEDAI $> 0 = 20$ al momento de su presentación y edad $> 0 = 50$ años al momento del diagnóstico son los factores que tanto en un análisis univariado como multivariado se asocian a muerte del paciente, sin embargo como datos aislados la hipertensión y la enfermedad isquémica cardíaca tienen asociación significativa con muerte del paciente (54).

También se ha evaluado el impacto económico de la enfermedad esto a través de 150 pacientes donde se evaluó actividad, tratamiento y daño del LES, encontrándose que el daño correlacionaba directamente con el costo de la enfermedad mientras que el tratamiento no era así, dentro del daño más importante se encontraba el renal y el de SNC (sistema nervioso central) que correlacionaban directamente con costos de la enfermedad (53). Sin embargo hay otros estudios estadísticos de pacientes con LES y que muestran que cada uno de los índices deben ser medidos por separados e interpretados también por separado ya que no correlacionan entre sí (47). Sin embargo el SLICC/ACR DI no correlaciona directamente con función social y percepción de la salud por parte del paciente, en todo caso sí con la función física del paciente, vitalidad, rol emocional y una característica especial es que tienen mayor percepción del dolor(60,61,66); a diferencia del SLEDAI, así como este se modifica por factores psicosociales, a la vez que este no correlaciona con la duración de la enfermedad (56,57,58). También hay correlación entre daño al sistema musculoesquelético y limitación de la capacidad física, lo cual se ha medido por resultados de formatos cortos de medición del estado general de salud, así como el daño renal y neuropsiquiátrico con mayor requerimiento de medicamentos (45). Existe una correlación fuerte entre la necesidad de iniciar tratamiento con esteroides u otro medicamento al evaluar la actividad o encontrar este mayor con respecto a otro previo (59). El mayor puntaje de SLICC/ACR DI en algunos estudios muestra correlación directa con menor nivel socioeconómico, pero en otros estudios no es así, muy probablemente esto está en relación a la población estudiada, sobre todo en el país donde se lleva a cabo el estudio (61). Aún cuando los pacientes sean de bajo nivel socioeconómico y cultural tienen puntajes bajos de SLEDAI (62); sin embargo se documenta que en indios norteamericanos con LES al momento del diagnóstico son más jóvenes, con vasculitis más frecuente, mayor proteinuria que el resto de la población norteamericana con LES, sin embargo con un SLICC/ACR DI igual al diagnóstico que incrementa más que el resto de la población a los 2 años de evolución (67). En el resto de la población con LES norteamericana este índice incrementa a los 3 años discretamente de 1.2 al inicio a 1.5 a los 3 años (68).

En la comparación de distintos índices estos pueden correlacionar solo con algunas variables pero no en conjunto sus resultados, como el caso de la medición de fatiga por

parte de los métodos cortos de evaluación general de la salud que si puede correlacionar con medición de la actividad (64). Pero estos mismos índices se han utilizado para evaluar características clínicas de la enfermedad por apartados de órganos o sistemas y se han documentado datos como el que el uso prolongado de esteroides y uso acumulado de este se asocia a tener placas ateromatosas arteriales (63), y datos conjuntos como edad adulta, hipertensión arterial sistémica, evento coronario previo y un SLICC/ACR DI incrementado se relacionan con la formación de placas ateromatosas.

Dentro de la evaluación que ofrece el SLICC/ACR DI se puede documentar el daño como estudios que muestran que a 10 años de evolución de la enfermedad se encuentra daño a nivel del sistema nervioso central en 14% de pacientes con LES, osteoporosis en 15%, hipertensión en 40%; así como también mostraron un SLEDAI igual que al inicio del padecimiento en cuanto al apartado de piel, musculoesquelético y renal (65).

Dentro de las alteraciones en SNC asociadas a daño determinado por el SLICC/ACR DI son documentados por imagen por resonancia magnética (RMN) anormal, y al haber actividad hay mayor sensibilidad por parte de la tomografía por emisión de positrones (SPECT), también se documentó que aún sin actividad de la enfermedad documentado por SLEDAI de 0, los pacientes con LES tienen disfunción cognitiva hasta en 43% de los casos, pero al haber un SLEDAI >10 hay mayor probabilidad de tener disfunción cognitiva. Así como un mejor estado de salud mental se observó en pacientes con mayor educación aún con mayor actividad de la enfermedad, además de asociarse con edad joven y menos estrés (69,70,71).

Se ha buscado otros marcadores para poder identificar pacientes con mayor o menor daño y se documenta que el marcador CD95 está aumentado en pacientes con LES con mayor daño, sin embargo tampoco es despreciable su presencia en pacientes con LES con menor daño (77% vs 60%) (72).

Los pacientes que tienen función renal terminal que requieren diálisis tienen buena salud mental valorado con SLEDAI pero se muestran con menor función física y salud general. Debido al daño renal importante con que cursan estos pacientes es necesaria la biopsia renal para determinar su compromiso de acuerdo a los lineamiento de la Organización Mundial de la Salud, así como el requerimiento terapéutico (51,73,74).

La función pulmonar se encuentra en deterioro en pacientes con LES aún y cuando se encuentren asintomáticos a nivel pulmonar, esto es demostrado por un estudio comparativo donde se demuestra disminución de la capacidad pulmonar total, flujo espiratorio máximo y diferencia alveolo-arterial en comparación con sujetos sanos; esto cobra vital importancia ya que la evaluación del daño no se basa en estos datos (75).

En casos de LES con actividad llega a ser necesario el uso de gamaglobulina intravenosa la cual muestra mejoría en el SLEDAI con resultados de estudios en puntajes previos de 7.33 a 5.25 6 semanas después del tratamiento, así como mejoría en serología. En el caso de uso de esteroides se tiene mayor riesgo de fractura osteoporótica, arteriopatía coronaria, cataratas, etc., y este riesgo se incrementa 1.2

veces por cada 2 meses de uso de esteroide. Al medir a los pacientes con SLICC/ACR DI y determinar un incremento en el índice no es un indicador de inicio o incremento de esteroide para lo cual se utiliza el SLEDAI que permite indicar modificaciones en el tratamiento. Así tenemos que un SLEDAI >10 al diagnóstico correlaciona con SLICC/ACR DI positivo (48,76,77).

La mortalidad de los pacientes con LES tiene factores asociados como daño renal, trombocitopenia, daño pulmonar, SLEDAI > 0 = 20, edad > 0 = 50 años, esto al diagnóstico. Así como al diagnóstico los pacientes que tienen un SLICC/ACR DI > 0 = a 1 se asocia a daño neuropsiquiátrico, musculoesquelético y de piel, también se asocian a mortalidad (54,78,79). Otro estudio realizado en Norteamérica de abril de 1994 a julio de 1997 documentó otros datos asociados a mortalidad con 254 sobrevivientes y 34 pacientes que murieron y se concluyeron como datos asociados a muerte los siguientes: tiempo de ocupación (37.5% vs 17.2% respectivamente), pobreza (31.6% vs 64%), alcance a servicios de salud (72.9% vs 58.1%), hospitalizaciones previas (26% vs 67.9%), manifestaciones cardiovasculares (59% vs 79.4%), manifestaciones renales (53.9% vs 82.4%), SLAM (9.5 vs 15.8), SLICC/ACR DI (1.7 vs 4.7), uso de hidroxiquina (49% vs 16.1%). Determinando un promedio de muerte a los 36.1 meses del diagnóstico (62).

Dentro de la evaluación de pacientes con LES es importante la determinación de puntajes de actividad y daño, dentro de los múltiples índices que existen como antes ya se ha mencionado, entre ellos pueden tener poca correlación pero buena reproducibilidad para los resultados y determinación de pronóstico así como apoyo terapéutico como lo muestran diversos estudios (80,82,84,85). El SLICC/ACR DI muestra fiabilidad a través de un estudio en que 10 pacientes con LES se evaluaron por 6 de 10 médicos en 10 clínicas y no se reportaron diferencias entre los observadores. Así se detectó que los médicos de diferentes centros pudieron evaluar de manera similar a los pacientes (81). Otro estudio muestra que los pacientes evaluados 10 años por segunda ocasión a 10 años de evolución no hubo cambios en el índice de daño, lo cual está influido por el tratamiento dado (83). Sin embargo también se ha encontrado que la valoración de la actividad por parte de los mismos pacientes no es igual que la que realizan los médicos encontrándose mayor en los primeros que en los segundos (86). Otro dato importante es que estos índices se han llevado a sistemas computarizados donde fácilmente se pueden obtener los resultados después de la evaluación (87).

Es importante la medición de todos estos parámetros determinados ya por gente experta en esta enfermedad, sin embargo el no contar con estudios en pacientes pediátricos hace la necesidad de determinar la utilidad de estos mismos índices en población pediátrica ya que se hace necesario evaluar tanto el daño como la actividad de la enfermedad en pacientes con LES dada su frecuencia en pacientes pediátricos. Es por esto que se sugiere dividir a los pacientes en 4 grupos diferentes al combinar las posibilidades: pacientes con mayor actividad y mayor daño, pacientes con inactividad y mayor daño, pacientes con inactividad y estables en daño y pacientes con actividad y estables en daño (42).

DISCUSIÓN.

Dado que el LES es frecuente en la población pediátrica, y que poco se han evaluado estos índices de daño y actividad en tal población, se propone a través de esta revisión iniciar en nuestra población la validación de estos índices, para poder utilizarlos de forma sistematizada para mayor utilidad y mejor tratamiento de pacientes con LES.

Y de los índices aquí documentados se puede encontrar que el SLEDAI y el SLICC/ACR DI son los mejor documentados para poder establecer tanto el daño y la actividad de los pacientes con LES; ya que al incluir a los órganos y sistemas de afección más importante se evalúa de manera completa al paciente con la enfermedad. Sin embargo solo uno de los estudios realizados se documenta en pacientes pediátricos el cual refiere tener sensibilidad suficiente (94%) con baja especificidad (60%), sin embargo es significativa su correlación.

CONCLUSIÓN.

Los sistemas de medición de actividad y daño en LES pueden ser utilizados en pacientes pediátricos, con las reservas de determinar hasta que punto de especificidad pueden marcar el beneficio de favorecer tanto en el manejo y pronóstico del paciente.

Hay escasa información de valoración del índice de actividad en niños y ninguna del índice de daño en niños, por lo que es conveniente su evaluación y determinar su mejor uso en pediatría.

REFERENCIAS.

- 1.- Lahita R. Early diagnosis of systemic lupus erythematosus in women. *J Womens Health* 1992;1:117.
- 2.- Lash A. Why so many women? Part 1. Systemic lupus erythematosus. *Medsurg Nurs* 1993;2:259-264.
- 3.- Fessel J. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974;134:1027-1035.
- 4.- Hochberg M, Perlmutter D, White B, et al. The prevalence of self reported physician diagnosed systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:S302.
- 5.- Hochberg M. The application of genetic epidemiology to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14:867-869.
- 6.- Deapen D, Weinrib L, Langholz B. A revised estimate of twin concordance in SLE: a survey of 138 pairs. *Arthritis Rheum* 1986;29:S26.
- 7.- Koffler D, Agnello V, Carr R. Variable patterns of immunoglobulin and complement deposition in the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Pathol* 1969;56:305.
- 8.- Krane N, Thakur V, Wood H, Meleg-Smith S. Evaluation of lupus nephritis during pregnancy by renal biopsy. *Am J Nephrol* 1995;15:186-191.
- 9.- Blaszczyk M, Jablonska S, Chorzelski T, et al. Clinical relevance of immunologic findings in cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1992;10:399-406.
- 10.- Brasile L, Kramer J, Clarke J. Identification of an autoantibody to vascular endothelial cell specific antigen in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1989;87:74.
- 11.- Tsakraklides V, Blieden I, Edwards J. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction associated with systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1974;87:637-641.
- 12.- Jennette J, Falk R. Diagnosis and management of glomerular diseases. *Med Clin North Am* 1997;81:653-677.
- 13.- Bonfa E, Golombek S, Kaufman L. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317:265-271.
- 14.- Asherson R, Harris N, Gharavi A, Hughes G. Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, chorea and oral contraceptives. *Arthritis Rheum* 1986;29:1535-1536.
- 15.- Bias W, Reveille J, Beaty T. Evidence that autoimmunity in man is a Mendelian dominant trait. *Am J Hum Genet* 1987;39:584.
- 16.- Lahita R, Bradlow H, Fishman J, Kunkel H. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: patients and family member. *Arthritis Rheum* 1982;25:843-846.
- 17.- Lahita R. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and lupus erythematosus: an update (editorial). *Lupus* 1997;6:491-493.
- 18.- Van R, Engleman E, McGuire J. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: results of a double-blind placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1995;38:1826-1831.
- 19.- Yood R, Smith T. Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985;12:568.
- 20.- Klippel JH, Zwaifler N. Neuropsychiatric abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1975;1:621.

- 21.- West S, Emlen W, Wener M, Kotzin B. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153-163.
- 22.- Ginzler E. Clinical manifestations of disease activity, its measurement, and associated morbidity in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:780-788.
- 23.- Lagana B, tubani L, Maffeo N, et al. Herat rate variability and cardiac autonomic function in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:49-55.
- 24.- Laversuch C, Seo H, Modarres H, et al. Reduction in heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:1540-1544.
- 25.- Wang S, Lan J, Lin W, et al. Three-phase abdominal scintigraphy in lupus vasculitis of the gastrointestinal tract. *Clin Nucl Med* 1995;20:695-698.
- 26.- Runyon B, LaBreque D, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus-report of 33 histologically proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980;69:187.
- 27.- Grimbacher B, Huber M, Von Kempis J, et al. Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to systemic lupus erythematosus with intravenous pulse cyclophosphamide: a clinical case report and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1023-1028.
- 28.- Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- 29.- Symmons D, Coppock J, Bacon P, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Quart J Med* 1988;258:927-937.
- 30.- Liang M, Socher S, Roberts W, et al. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988;31(8):817-825.
- 31.- Liang M, Socher S, Larson M. Reliability and Validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1107-1118.
- 32.- Gladman D, Goldsmith C, Urowitz M, et al. Crosscultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19(4):608-611.
- 33.- Bombardier C, Gladman D, Urowitz M., et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-640.
- 34.- Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol* 1992;19:53-59.
- 35.- Vitali C, Bencivelli W, Isenberg D, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. *Clin Exp Rheum* 1992;10:527-554.
- 36.- Hay E, Bacon P, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Quart J Med* 1993;86:447-458.
- 37.- Bombardieri S, Vitali C, Caponi L, et al. Activity criteria in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheum* 1994;12:S45-S48.
- 38.- Gladman D, Goldsmith C, Urowitz M, et al. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: international validation. *J Rheumatol* 1994;21:1468-1461.
- 39.- Arce A, Cardiel M, Guzmán J, et al. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:845-849.

- 40.- Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, et al. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1996;55:756-760.
- 41.- Brunner H, Feldman B, Bombardier C, et al. 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;42:1354-1360.
- 42.- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-369.
- 43.- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. Workshop report: Systemic Lupus International Collaborative Clinics (SLICC): development of a damage index in SLE. *J Rheumatol* 1992;19:1820-1821.
- 44.- Stoll T, Seifert B, Isenberg D. SLICC/ACR DI is valid, and renal and pulmonary organ score are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35(3):248-254.
- 45.- Stoll T, Stucki G, Pyke S. Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24(2):309-313.
- 46.- Gladman D, Goldsmith C, Urowitz M. The SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 2000;27:373-376.
- 47.- Hanly J. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus* 1997;6:243-247.
- 48.- Nossent J. 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;25:654-659.
- 49.- Liang M, Stern S, Esdaile J. Systemic lupus erythematosus activity, an operational definition. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14(1):57-66.
- 50.- Nossent H, Henzen S, Vroom T, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990;33(7):970-7.
- 51.- Goulet J, MacKenzie T, Levinton c, et al. The longterm prognosis of lupus nephritis: the impact of disease activity. *J Rheumatol* 1993;20(1):59-65.
- 52.- Gladman D. Indicators of disease activity, prognosis, and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5(5):587-95.
- 53.- Lacaille D, Clarke A, Bloch D, et al. The impact of disease activity, treatment and disease severity on short-term costs of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;21(3):448-453.
- 54.- Abu M, Urowitz M, Gladman D, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22(7):1265-1270.
- 55.- Schroeder J, Zeuner R, Euler H, et al. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol* 1996;23(1):71-75.

- 56.- Gladman D, Urowitz M, Ong A, et al. Lack of correlation among the 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(3):305-308.
- 57.- Karlson E, Daltroy L, Lew R, et al. The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(1):47-56.
- 58.- Stoll T, Gordon C, Seifert B, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24(8):1608-1614.
- 59.- Abrahamowicz M, Fortin P, du Berger R, et al. The relationship between disease activity and expert physician's decision to development of entry criteria for clinical trials. *J Rheumatol* 1998;25(2):277-284.
- 60.- Fortin P, Abrahamowicz M, Neville C, et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus* 1998;7(2):101-107.
- 61.- Lotstein D, Ward M, Bush T, et al. Socioeconomic status and health in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25(9):1720-1729.
- 62.- Alarcon G, Rodriguez J, Benavides G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. V. Acculturation, health-related attitudes and behaviors, and disease activity in Hispanic patients from the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Lupus in minority populations, Nature versus Nurture. Arthritis Care Res* 1999;12(4):267-276.
- 63.- Manzi F, Selzer F, Sutton K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):51-60.
- 64.- Bruce I, Mak V, Hallett D, et al. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1999;58(6):379-381.
- 65.- Swaak A, van den Brink H, Smeenk R, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(10):953-958.
- 66.- Sutcliffe N, Clarke A, Levinton C, et al. Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(11):2352-2356.
- 67.- Peschken C, Esdaile J. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol* 2000;27(8):1884-1891.
- 68.- Stoll T, Sutcliffe N, Klaghofer R et al. Do present damage and health perception in patients with systemic lupus erythematosus predict extent of future damage?: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2000;59(10):832-835.
- 69.- Sanna G, Piga M, Terryberry J, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000;9(8):573-583.
- 70.- Gladman D, Urowitz M, Slonim D, et al. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27(10):2367-2371.
- 71.- Dobkin P, Da Costa D, Dritsa M, et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus patients during more and less active disease states: differential contributors to mental and physical health. *Arthritis Care Res* 1999;12(6):401-410.
- 72.- van den Linden M, van Løpik T, Aarden L, et al. Soluble CD95 concentrations are increased in patients with severe systemic lupus erythematosus, but not in their first degree relatives. *Ann Rheum Dis* 2001;60(3):237-241.

- 73.- Vu T, Escalante A. A comparison of the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus with and without endstage renal disease. *J Rheumatol* 1999;26(12):2595-2601.
- 74.- Grande J, Balow J. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998;7(9):611-617.
- 75.- Rolla G, Brussino L, Bertero M, et al. Respiratory function in systemic lupus erythematosus: relation with activity and severity. *Lupus* 1996;5(1):38-43.
- 76.- Schroeder J, Zeuner R, Euler H, et al. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol* 1996;23(1):71-75.
- 77.- Zonana-Nacach A, Barr S, Magder L, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1801-1808.
- 78.- Rivest C, Lew R, Welsing P, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27(3):680-684.
- 79.- Ward M, Lotstein D, Bush T, et al. Psychosocial correlates of morbidity in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(10):2153-2158.
- 80.- Fortin P, Abrahamowicz M, Clarke, et al. Do lupus disease activity measure detect clinically important change? *J Rheumatol* 2000;27(6):1421-1428.
- 81.- Gladman D, Urowitz M, Goldsmith C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):809-13.
- 82.- Moore A, Clarke A, Danoff D, et al. Can health utility measures be used in lupus research? A comparative validation and reliability study of 4 utility indices. *J Rheumatol* 1999;26(6):1285-1290.
- 83.- Swaak A, van den Brink H, Smeenk R, et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation.
- 84.- Wang C, Mayo N, Fortin P. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28(3):525-532.
- 85.- Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(2):490-497.
- 86.- Neville C, Clarke A, Joseph L, et al. Learning from discordance in patient and physician global assessments of systemic lupus erythematosus disease activity. *J Rheumatol* 2000;27(3):675-679.
- 87.- Vitali C, Bencivelli W, Mosca M, et al. Development of a clinical chart to compute different disease activity indices for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(2):498-501.



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 coroideas, 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 creatin-fosfoquinasa/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 ulceras 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

*Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. Arthritis Rheum 1992;35(6):630-640.

Anexo 2.

INDICE DE DAÑO PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.
SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS/AMERICAN
COLLEGE OF RHEUMATOLOGY*. SLICC/ACR DI

	Puntaje
Ocular	
Catarata	1
Cambio retiniano u óptico	1
Neuropsiquiátrico	
Pérdida cognitiva (memoria, cálculo, pobre concentración, dificultad al habla o escritura, dificultad en incrementar nivel) o psicosis mayor	1
Convulsiones que requieren tratamiento por 6 meses	1
Accidente cerebrovascular (puntaje de 2 si es >1)	1(2)
Neuropatía craneal o periférica (excluyendo la óptica)	1
Mielitis transversa	1
Renal	
Filtración glomerular estimada o medida <50%	1
Proteinuria > o = 3.5gr/24 hr	1
○	
Enfermedad renal terminal (a pesar de diálisis o trasplante)	3
Pulmonar	
Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o P2 audible)	1
Fibrosis pulmonar (física y radiográfica)	1
Pulmón encogido (radiográfico)	1
Fibrosis pleural (radiográfico)	1
Infarto pulmonar (radiográfico)	1
Cardiovascular	
Angina o puente arterial coronario	1
Infarto miocárdico (puntaje de 2 si es >1)	1(2)
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo sistólico o diastólico >3/6)	1
Pericarditis por 6 meses o pericardiectomía	1
Vascular periférico	
Claudicación por 6 meses	1
Pérdida menor de tejido	1
Pérdida significativa de tejido (dedos o miembros)(puntaje 2 si >1 sitio)	1(2)
Trombosis venosa con inflamación, ulceración o estasis venosa	1
Gastrointestinal	
Infarto o resección del intestino por debajo del duodeno, bazo, hígado, vejiga, por cualquier causa (puntaje de 2 si es >1 sitio)	1(2)
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Cirugía gastrointestinal superior	1
Musculoquelético	
Atrofia muscular o debilidad	1
Artritis deformante o erosiva (excluyendo necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular (puntaje de 2 si >1)	1(2)
Osteomielitis	1
Piel	
Alopecia crónica	1
Cicatrización extensa o panicular	1
Ulceraciones en piel (excluyendo trombosis) por >6 meses	1
Falla gonadal prematura	1
Diabetes (a pesar del tratamiento)	1
Malignidad (excluyendo displasias) (puntaje de 2 si es >1 sitio)	1(2)

Daño (cambios no reversibles, no relacionadas con la inflamación activa) que ocurre desde el inicio del lupus. determinado por una evaluación clínica y presente por al menos 6 meses a menos de que se haya manifestado de otra manera. Episodios repetidos pueden ocurrir separados por al menos 6 meses para puntaje de 2. La misma lesión no puede ser sumada 2 veces.

* Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996;39(3):363-369.