

11244
9
.2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE MEDICINA. DIVISION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS
DE POSGRADO.
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

LA MEDICION DE LA ACTIVIDAD DEL
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Tesis que para obtener el Título de
Especialista en Reumatología presenta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Jaime Guzmán Ramírez

Tutor de tesis:

Dr. Mario H. Gardiel Ríos

Dr. Rubén Lisker Y.
Subdirector de enseñanza.

Dr. Donato Alarcón Segovia
Titular de la materia.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE.

	Página
Introducción.	1
Marco teórico.	
El concepto de actividad del Lupus Eritematoso.	4
Los índices clinimétricos y sus propiedades.	6
Planteamiento del problema y objetivo.	10
Material y métodos.	
El diseño básico.	15
Los pacientes.	16
Los índices.	16
Análisis.	20
Resultados.	
Datos Generales.	23
Reproducibilidad.	30
Validez.	38
Sensibilidad al cambio.	43
Factibilidad.	44
Discusión y conclusiones.	45
Referencias.	50
Apéndice I. Formas.	53
Apéndice II. Tablas.	65

INTRODUCCION

"El manejo actual del Lupus Eritematoso Generalizado es más un arte que una ciencia... Quizá la principal razón es nuestra incapacidad para describir en términos cuantitativos el estado de un paciente una determinada tarde en la clínica. ¿Cómo podemos lograrlo si estamos tan pobremente equipados con instrumentos de medición? Necesitamos medidas de actividad de la enfermedad más formales y generalizables".

*John L. Decker
Arthritis and Rheum 1982*

Se estima que aproximadamente cinco de cada 10,000 individuos ¹⁷, predominantemente mujeres en edad reproductiva, padecen de Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), enfermedad crónica e incurable que ataca múltiples órganos y en muchos casos compromete la vida.

La etiología del LEG se desconoce, sin embargo se sabe que el daño a los diferentes sistemas del organismo se da a través de los mecanismos de inflamación, inadecuadamente dirigidos contra el propio sujeto debido a alteraciones en la regulación del sistema inmune ^{2,3}. De ahí que las exacerbaciones del padecimiento se asocian a evidencia de fenómenos inflamatorios en curso, para referirse a los cuales se usa frecuentemente el término "actividad de la enfermedad". Así, cuando el médico afirma que tal paciente está activo implica que en su opinión existen evidencias, clínicas o laboratoriales, de un proceso inflamatorio o autoinmune en evolución que requiere modificaciones terapéuticas y/o una vigilancia más estrecha.

El asignar mayor o menor grado de actividad del LEG a un paciente es un juicio clínico, igual que el juzgar que un soplo cardíaco es funcional, o el diagnosticar cierta enfermedad en un determinado individuo. Como todo juicio clínico, está entonces sujeto a desacuerdos entre los médicos, originados de la individualidad de cada uno de ellos y de su particular formación ⁸.

A pesar de que los juicios clínicos constituyen la base del ejercicio de la medicina y tienen el valor conferido por la experiencia, los amplios desacuerdos frecuentemente encontrados inducen su sustitución en la investigación clínica formal por variables subrogadas, habitualmente exámenes de laboratorio o gabinete que parecen tener menor variabilidad y por ello son considerados más confiables.

En los últimos años, sin embargo, se ha retomado el camino intentando fortalecer los juicios clínicos en lugar de hacerlos a un lado, surgiendo así el amplio campo de la clinimetría ¹¹. Así, se recurre cada vez más a procedimientos minuciosamente establecidos y criterios claramente especificados para asignar un valor, a veces numérico, a las variables clínicas. Estos procedimientos y sus criterios asociados son conocidos como índices y deben cumplir con ciertos requisitos de reproducibilidad y validez para ser considerados útiles y recomendables ^{4,11,12}.

Es aquí donde cobra primordial importancia la cita con que inicia esta introducción, al enmarcar el objetivo de la presente tesis: Explorar la utilidad de varios índices propuestos para medir la actividad del LEG.

En una primera parte (marco teórico , planteamiento del problema) se abordan los conocimientos actuales en relación a la medición de actividad del LEG, para permitirnos pasar después a la discusión de un estudio prospectivo realizado en 30 pacientes (material y métodos, resultados) que aporta valiosa información respecto a tres diferentes índices de actividad del LEG estudiados.

MARCO TEORICO.

EL CONCEPTO DE ACTIVIDAD DEL LEG.

"El Lupus Eritematoso Generalizado es un síndrome de causa desconocida caracterizado por inflamación y compromiso multisistémico. Su presentación y curso son muy variables estando sujeto a múltiples remisiones y exacerbaciones en uno o más sistemas."

Daniel J. Wallace y Edmund L. Dubois ²³

"El manejo del Lupus Eritematoso Generalizado está guiado por el concepto de actividad de la enfermedad."

John K Kilpapel ¹⁰

El término Lupus Eritematoso fué acuñado en 1831 por Cazenave, refiriéndose básicamente a las manifestaciones cutáneas del padecimiento, siendo posteriormente cuando se diferenciaron las formas localizadas a piel de las formas generalizadas ²⁰. Como todo síndrome está constituido por un conjunto de manifestaciones clínicas; tratando de homogeneizar criterios y facilitar la comunicación entre los estudiosos de la enfermedad, la Asociación Americana del Reumatismo (ARA) propuso en 1971 ⁸, y modificó en 1982 ³¹, un grupo de criterios de clasificación del LEG. De manera que para que un paciente sea aceptado por la comunidad científica como portador del padecimiento debe contar, además del diagnóstico de su médico, con al menos 4 de los siguientes 11 criterios:

- Exantema malar.
- Exantema discoide.
- Foto sensibilidad.
- Úlceras orales.
- Artritis.
- Seroicitis.
- Alteración renal.
- Alteración neurológica.
- Alteración hematológica.
- Alteración inmunológica.
- Anticuerpos antinucleares.

El LEG, así definido, es un padecimiento crónico, incurable y en ocasiones mortal. Sin embargo nuestro concepto sobre su pronóstico ha variado grandemente en las últimas décadas al contar con mejores conocimientos de su historia natural, y con varios recursos terapéuticos eficaces: En un estudio multicéntrico de varias clínicas de los Estados Unidos reportado en 1982 ^{12,20} se encontró una supervivencia de 90 % a 1 año, y 77 % a 5 años, siendo las principales causas de muerte actividad de la enfermedad e infección, cada una de las cuales fueron responsables de aproximadamente la tercera parte de las defunciones.

Una cuestión fundamental para mejorar el pronóstico de un enfermo en particular, es la graduación cuidadosa de las intervenciones terapéuticas, ya que algunos tratamientos utilizados son tan peligrosos o más que la enfermedad misma, sobre todo por la predisposición a infecciones inducida por varios de ellos. De manera que sus riesgos potenciales deben sopesarse cuidadosamente en relación a los datos de actividad de la enfermedad y la gravedad de las manifestaciones.

Aunque el término *actividad del LEG* es de uso común entre los médicos responsables del manejo de los enfermos que lo padecen, y entre los investigadores de los procesos patogénicos de la enfermedad^{16,25}, es poco frecuente que se defina explícitamente. El concepto parece originarse de nuestras ideas sobre la fisiopatogenia del padecimiento: Así, la evidencia actual señala como responsable de la enfermedad a un trastorno de inmunorregulación, precipitado por agente(s) etiológico desconocido en huéspedes genéticamente y hormonalmente predispuestos⁹; sin embargo, para que dicho trastorno se traduzca en los signos y síntomas del síndrome deben entrar en escena los mecanismos de inflamación y de daño inmune. Es a la activación de estos procesos y a su traducción clínica a lo que hace referencia el término *actividad del LEG*.

Ya que estos mecanismos de inflamación y daño inmune son procesos dinámicos modificables por el tratamiento y con variaciones espontáneas, la actividad de la enfermedad se refiere a un momento concreto en el curso del padecimiento, y no a la evolución global desde su inicio. Este último concepto se denomina habitualmente gravedad del LEG, siendo importante distinguirlo de la actividad²⁶.

Si bien una enfermedad persistentemente activa implica una enfermedad más grave, una enfermedad grave no implica la existencia de actividad en un momento dado. Así, por ejemplo, una enferma que ha padecido crisis convulsivas y una nefropatía que la llevó a insuficiencia renal indudablemente es portadora de una enfermedad grave; sin embargo el día de hoy, encontrándose en diálisis peritoneal y sin tratamiento para el LEG, no hay evidencia clínica ni paraclínica de la enfermedad y por lo tanto está claramente inactiva. La distinción entre un sujeto sin evidencia de la enfermedad que no requiere tratamiento alguno, y otro con múltiples manifestaciones de la enfermedad en quien urge iniciar tratamiento con glucocorticoides no es difícil ni se presta a controversia²⁶. Pero existen muchísimas situaciones intermedias donde el asignar un grado preciso de actividad es complicado.

LOS INDICES CLINIMETRICOS Y SUS PROPIEDADES.

Parte importante de la formación de todo médico es el aprender a derivar juicios clínicos a partir de sus observaciones en los pacientes. Esta derivación sigue ciertos lineamientos, con frecuencia implícitos y poco precisos, y su corrección es verificada contra la opinión de sus maestros. El resultado final es que el médico después de largos años de formación logra concordar la mayoría de las veces con la opinión de los otros médicos, pero raramente identifica los procesos o los datos que fundamentan dicha concordancia. Asimismo, no se tiene una idea clara de las causas de las discordancias cuando estas se presentan ⁹.

En un intento por disminuir las discordancias, los clínicos han diseñado de tiempo en tiempo descripciones más precisas de determinadas variables clínicas y los procesos utilizados para investigarlas. Así han surgido, por ejemplo, la valoración de Apgar para el recién nacido, la escala de independencia en actividades diarias de Karnofski, y los mismos criterios de clasificación del LEG citados en el capítulo anterior ¹⁰.

Todas estas descripciones, que pretenden uniformar criterios en cuanto a juicios clínicos, pueden llamarse índices clinimétricos ¹¹. Otro argumento de peso para proponer y utilizar los índices es la posibilidad de prescindir de la necesidad de expertos, sin perder calidad en los juicios clínicos obtenidos.

Desafortunadamente la confección y verificación de los índices existentes se han realizado tradicionalmente de manera informal, lo que no permite conocer su calidad sino mucho tiempo después, juzgada indirectamente por la aceptación o rechazo del índice por la comunidad médica. Así, por ejemplo, las variables integrantes del índice de Apgar y el peso asignado a cada una fueron elegidos de manera arbitraria en base a la experiencia de una persona familiarizada con las condiciones de los recién nacidos, y la verificación de su utilidad se reflejó posteriormente por la creciente aceptación del índice y su capacidad (demostrada tiempo después) de correlacionar con el pronóstico ¹¹.

En los últimos tiempos se han utilizado procesos más formales para derivar los índices clinimétricos: Los criterios para clasificación del LEG se obtuvieron del análisis estadístico de un gran número de variables con base en su capacidad para discriminar un grupo de pacientes con la enfermedad, de otro grupo de pacientes con enfermedades que podrían prestarse a confusión ¹². Esto constituye sin duda un gran avance, sin embargo aún en este caso desconocemos aspectos importantes del índice, ya que no se exploraron su reproducibilidad y factibilidad (ver adelante), es decir, no sabemos que tanto concuerdan dos o más sujetos y que tan práctica es la aplicación de los criterios en el ejercicio clínico cotidiano, o en la revisión de expedientes.

Los procesos de desarrollo y verificación de los índices están sujetos también a desacuerdos entre expertos, por lo que un primer paso debe ser definir con precisión el concepto de índice clinimétrico y sus propiedades principales, así como la manera más eficaz de desarrollarlos y verificar que posean dichas propiedades. Para los fines de nuestra discusión entendemos por índice clinimétrico el proceso sistematizado por el cual se asigna un valor, no necesariamente numérico, a un juicio clínico, a partir de los síntomas, signos, y/o estudios paraclínicos de un individuo o grupo de individuos.

A continuación abordaré los diferentes tipos de índices que se pueden estudiar acentuando el uso que se les pretende dar, y cerraré el capítulo discutiendo las propiedades deseables en los índices.

Existen múltiples formas de clasificar los índices clinimétricos, ya sea de acuerdo al tipo de padecimientos en que se usa, o por la naturaleza de la variable clínica estudiada, o por el tipo de escala que utilizan para graduar el fenómeno de interés. Sin embargo una descripción detallada de tales clasificaciones escapa a las intenciones de esta tesis ^{4,11}.

Una de las clasificaciones más útiles desde el punto de vista conceptual es la propuesta por Kirshner y Guyatt ¹⁰ refiriéndose al uso que se pretende dar al índice. Los autores proponen tres tipos principales de índices:

Predictivos

Discriminativos

Evaluativos

Un índice predictivo es aquel que se diseña para permitirnos anticipar el valor de cierta variable de interés que es difícil medir directamente. Dicha variable puede ser considerada entonces un patrón de oro contra el cual comparar el índice; por ejemplo, los índices que intentan predecir el desarrollo de invalidez en pacientes con artritis reumatoide, o mortalidad en un grupo de individuos con LEG.

Con frecuencia se recurre a índices discriminativos cuando se pretende distinguir entre individuos o grupos en base a una variable de interés para la cual no se cuenta con un patrón de oro o criterio externo definitivo. A esta categoría pertenecen los criterios para clasificación de LEG y la mayoría de los índices de actividad del LEG (aquellos que pretenden distinguir sujetos con enfermedad activa de los que se encuentran inactivos). En algunas ocasiones se da categoría de patrón de referencia a la opinión de un experto o grupo de expertos, con el fin de validar índices discriminativos.

Índice evaluativo es el que pretende reflejar los cambios que ocurren al transcurrir el tiempo en un sujeto dado, con respecto a cierta variable de interés. Existen en general dos enfoques principales para confeccionar estos índices ¹⁴. El primero consiste en aplicar un mismo índice en dos ocasiones, midiendo el cambio como la diferencia entre los dos valores obtenidos. El segundo intenta abordar directamente el cambio, utilizando un índice basal que defina las condiciones iniciales, y un índice de transición que investiga específicamente las modificaciones ocurridas en relación a las condiciones basales.

En esta tesis nos interesa fundamentalmente el estudio de índices discriminativos de actividad en LEG, que nos permitan afirmar con seguridad si un paciente se encuentra activo, inactivo, o probablemente activo de su enfermedad en un momento determinado.

A partir de las contribuciones de numerosos autores ^{4,11,14,15} podemos afirmar que una buena manera de juzgar la calidad de los índices que nos interesan es analizando sus siguientes propiedades:

Reproducibilidad

Validez

Factibilidad

Sensibilidad al cambio

Las primeras tres propiedades son fundamentales para los índices discriminativos que se analizarán, mientras que la última explora su posible utilidad como índices evaluativos.

Reproducibilidad. Es la propiedad de un índice que le permite asignar valores iguales (o muy similares) cuando se aplica en repetidas ocasiones a los mismos sujetos en las mismas condiciones. El término reproducibilidad nos parece preferible a términos como confiabilidad y consistencia que se utilizan frecuentemente para referirse a este concepto, ya que los segundos se usan muchas veces de manera poco estricta prestándose a ambigüedades.

La reproducibilidad se estima habitualmente calculando la variación en las mediciones obtenidas con el índice por diferentes observadores al mismo tiempo (variación inter-observador) o por un mismo observador en diferentes ocasiones (variación intra-observador). Ahora bien, como ya se discutió, la actividad del LEG puede variar de un momento a otro de manera espontánea o por efecto terapéutico; por ello parece más conveniente medir la reproducibilidad como la variación inter-observador, y secundariamente como variación intra-observador en casos estables escogidos.

Validez. Este término se refiere al grado de apego de los valores del índice a la realidad del fenómeno estudiado. Es decir, se trata de la propiedad que nos permite aseverar que el índice mide en realidad lo que pretende medir.

Se puede lograr una estimación fácil de la validez cuando se cuenta con un patrón de referencia: Una manera infalible de averiguar la verdad en cuanto al fenómeno que nos interesa. A esta verificación contra un patrón de oro se le llama validación por criterio ¹⁶, siendo de aplicación más directa en los índices predictivos, en los que la ocurrencia del fenómeno que se pretende predecir es claramente el patrón de referencia para medir la validez del índice. Con mucha frecuencia en los índices de actividad del LEG se recurre al subterfugio de confeccionar un patrón de referencia tentativo, con el acuerdo entre un grupo de expertos o el juicio de la revisión del expediente clínico, y usarlo para validar índices discriminativos o evaluativos.

Cuando se carece de un patrón de referencia idóneo, la validez de un índice puede juzgarse con la validación por constructo. En esta validación se enuncian previamente una serie de hipótesis (constructos) que se confirman o descartan con una investigación realizada ex-profeso. Las hipótesis postuladas pueden ser de varios tipos: se pueden comparar los valores del índice con otros parámetros que se sabe (o se supone) varían paralelamente al fenómeno en estudio. También se puede analizar el

desempeño del índice en diferentes situaciones que se sabe modifican la variable de interés.

Existen métodos alternativos de validación menos formales, como la validez aparente y la validez de contenido ¹¹. La validez aparente se refiere al análisis directo del índice en sí, juzgando si a la luz de los conocimientos del investigador mide lo que pretende medir. La validación por contenido implica un análisis más profundo de cada una de las partes de un índice, considerando si cubre de manera adecuada todos los dominios importantes de la variable en estudio; así, por ejemplo, parece razonable pedir que un buen índice de actividad del LEG incluya tanto síntomas como signos, y algunos exámenes de laboratorio.

Factibilidad. Otra consideración importante al valorar la calidad de un índice son los recursos necesarios para su uso y las dificultades en su aplicación: ¿Se requiere personal con algún entrenamiento particular? ¿Se necesita el apoyo de un laboratorio especializado? ¿Cuánta colaboración y atención por parte del paciente y del observador son necesarias? ¿Cuánto tiempo consume su aplicación? ¿Cuál es el costo de su uso? Estas consideraciones son particularmente importantes cuando se pretende la aplicación del índice en las condiciones habituales del ejercicio clínico, y cuando los recursos disponibles son limitados.

Sensibilidad al cambio. Por sensibilidad al cambio entendemos, de acuerdo con Guyatt ¹⁶, la capacidad de un índice para reflejar incluso los mínimos cambios en la variable de interés con el transcurso del tiempo. Como cuando se comparan las condiciones antes y después de un tratamiento. Aunque la mayoría de los índices de actividad del LEG conocidos, incluso los estudiados en esta tesis, se proponen fundamentalmente para discriminar entre individuos y grupos; es de innegable importancia contar con índices que puedan medir cambio en el grado de actividad de la enfermedad. Una primera aproximación en este sentido es el investigar la sensibilidad al cambio que tienen las variaciones de los índices discriminativos.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.

Existen un gran número de índices de actividad del Lupus Eritematoso Generalizado (más de sesenta) mencionados en la literatura médica ¹⁹, así como algunos índices de gravedad de la enfermedad entre los que se cuenta el propuesto por nuestro departamento ²⁴. Algunos de ellos son simple enunciación de las manifestaciones que se consideran actividad ¹, otros autores usaron la cuenta de criterios de la ARA como índice de actividad o gravedad ²⁴. Y aún otros más han usado extensas descripciones de las manifestaciones de la enfermedad como índices ¹⁹.

Sin embargo, la gran mayoría han sido propuestos sin demostrar su reproducibilidad y validez, por lo que desconocemos su calidad relativa, y quizá por esta misma razón ninguno de ellos ha merecido la aceptación general de los reumatólogos. Un buen número se han propuesto como índices discriminativos para definir si los enfermos se encuentran activos o inactivos, siendo usados como parámetros de juicio en la valoración de la utilidad de exámenes inmunológicos ^{1,24}, o incluso en estudios que intentan esclarecer eventos de la patogenia de la enfermedad ²¹.

En base al examen de los índices publicados y a las contribuciones de Bombardier y Tugwell ⁴ se pueden diferenciar dos formas principales de confeccionar un índice de actividad del LEG.

La primera y más utilizada, es la reunión de un grupo de expertos, habitualmente los mismos investigadores, quienes en base a su experiencia eligen una serie de variables que ellos consideran importantes para integrar el índice; a partir de las variables se puede construir un índice numérico dando el valor de un punto a cada una de ellas, o asignando valores diferenciales, suavemente basados en la experiencia personal de los interesados. Una variante de este método es el formalizar la reunión del grupo de expertos a manera de un panel y derivar a partir de sus opiniones con métodos estadísticos las variables que deban incluirse y el peso de cada una. El ejemplo más terminado de este método es el Índice de Actividad del LEG de Toronto, SLE-DAI por sus siglas en inglés ⁶.

Para el desarrollo del SLE-DAI se reunieron representantes de 10 centros hospitalarios de Estados Unidos y Canadá, integrantes de un comité en estudios pronósticos del LEG. Se envió una lista de 37 variables a un total de 21 expertos, las variables fueron las mencionadas con más frecuencia en la literatura como indicadores de actividad de la enfermedad. Cada experto agrupó las variables de acuerdo a la importancia de cada una de ellas en su juicio de actividad de la enfermedad. A partir de las variables consideradas las más importantes se crearon un gran número de casos hipotéticos, y se pidió a los expertos que asignaran una calificación de actividad a cada uno de ellos; en base a dicha calificación se derivó con modelos matemáticos de regresión, el peso implícito de cada variable y se confeccionó el índice final.

La segunda manera de desarrollar un índice es eminentemente empírica: Se elige un grupo de pacientes con la enfermedad, recabando información extensa de interrogatorio, exploración física y laboratorio de cada caso; y simultáneamente se pide a uno o varios expertos que categoricen a los enfermos de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad. Posteriormente se identifican estadísticamente aquellas variables que mejor discriminan la opinión de los expertos y la fuerza de la asociación de cada una de ellas corresponde al peso asignado para fines de obtener la calificación final del índice. Uno de los mejores ejemplos de este tipo de proceso es la cuenta de criterios de actividad, LACC, propuesta por Urowitz y col. ²² en 1984; aunque en este caso en particular se hizo caso omiso de los pesos asignados en aras de una mayor sencillez.

En breve: Para obtener el LACC se tomaron los registros de consultas de seguimiento de 50 pacientes, cada registro contenía información de 180 variables clínicas y de laboratorio relacionadas al LEG. Tres reumatólogos analizaron independientemente los registros y decidieron si el paciente se encontraba activo, inactivo, o posiblemente activo en esa consulta. Tomando como referencia la opinión de los reumatólogos se realizó un análisis univariado, y posteriormente de función discriminante, de las 180 variables para definir las que fueron más útiles en discriminar los pacientes activos de los inactivos. Los investigadores decidieron entonces agrupar las variables de manera lógica y no considerar los pesos asignados estadísticamente. En el reporte original se mostraron sensibilidad y especificidad elevadas, aunque su decisión de excluir a los casos posiblemente activos de estos cálculos no parece la más adecuada.

En una enfermedad tan variable como el LEG en la que se desconocen muchos de sus mecanismos patogénicos, y en la que el juicio de actividad se realiza sobre bases no firmemente definidas es importante decidir si se va a aceptar un grupo intermedio entre los pacientes activos e inactivos, y qué se va a hacer con él.

Todo médico que se dedica a atender enfermos con LEG se ha topado con casos en que le es difícil decidir si un paciente se encuentra activo o inactivo: qué hacer con aquel individuo que tiene algunas alteraciones laboratoriales pero ninguna clínica, o aquel que ha persistido con algunas alteraciones a pesar de no requerir ya de ningún tratamiento. En dichos casos el exigir al médico que asigne de manera inequívoca una de las dos categorías es artificial y sin duda reducirá la credibilidad y reproducibilidad de sus respuestas.

En mi opinión, el contar con una categoría intermedia tiene algunas ventajas: Si se pretende reclutar enfermos para el ensayo de un nuevo tratamiento, difícilmente se puede esperar que los casos con manifestaciones limítrofes muestren una respuesta inequívoca y por tanto es recomendable excluirlos de la población a estudiar. Por otro lado, si se pretende demostrar que cierta alteración bioquímica o inmune tiene importancia patogénica conviene demostrar un gradiente, encontrando un grado intermedio de la alteración en los pacientes del grupo posiblemente activo. Aún más, si la intención es dilucidar los factores que predicen una remisión completa de la enfermedad, el grupo de posiblemente activos debe conjuntarse con los activos y contrastarlo con el grupo claramente inactivo.

Sea cual fuere la manera en que se desarrolló un índice debe demostrarse, previamente a su utilización generalizada, que posee las propiedades necesarias para el uso que se le piensa dar. La forma más adecuada de demostrarlo es realizando un estudio de campo con pacientes reales, en donde se simulen en todo lo posible las condiciones en que se pretende su aplicación futura ¹¹. La mayoría de los índices publicados no ha pasado por tal proceso de verificación.

La experiencia más destacable al respecto es la aportada por Liang y colaboradores ¹⁰, quienes en 1989 reportaron la comparación de seis diferentes índices de actividad del LEG en un estudio de campo. En 23 pacientes se aplicaron por duplicado en dos ocasiones los siguientes índices: el índice propuesto por Ropes (Ropes) ²⁴, el índice de los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU. ²¹, el índice del hospital para cirugía especializada de Nueva York ²⁰, La escala para valoración del LEG de las islas británicas (BILAG) ²⁰, el índice de actividad del LEG de Toronto previamente mencionado (SLE-DAI) ⁸ y la medición de actividad del LEG (SLAM) ¹⁹. Los autores demostraron que la calidad de los seis índices era aceptable, correspondiendo al SLE-DAI y BILAG la mejor reproducibilidad, mientras que el SLAM y Ropes fueron

los que mejor correlacionaron con la opinión del médico y la mejor sensibilidad al cambio correspondió al BILAG.

Debe comentarse que en dicho estudio no se hace una distinción clara entre actividad y gravedad de la enfermedad, y que no se analizó la factibilidad de los índices. El análisis estadístico realizado, en base al análisis de varianza, es difícil de traducir directamente a la utilización clínica de los índices, y no exploró la capacidad de los índices para discriminar entre una enfermedad activa, posiblemente activa, o inactiva. Un factor que pudo haber alterado los resultados de la investigación citada es que los mismos médicos que aplicaron los índices, fueron los jueces del grado de actividad presente en cada enfermo.

El análisis de la factibilidad de los índices, no abordado específicamente por Liang y col.¹⁰, cobra particular importancia cuando los recursos disponibles son limitados, y es indispensable mantener el costo, tanto económico como en tiempo y personal, en límites bajos; más aún si se intenta que los índices sean herramientas útiles en el manejo cotidiano de los enfermos.

Con estas consideraciones en mente, y atendiendo a la recomendación de algunos autores¹⁰, de no incluir exámenes inmunológicos en los índices de actividad, nuestro grupo de estudio decidió modificar los índices conocidos, sobre todo el SLE-DAI y LAAC, para obtener un índice de menor costo y que no requiriera exámenes paraclínicos especializados (índice modificado o MOD). A fin de investigar si el nuevo índice conserva las propiedades de reproducibilidad y validez de los índices originales, así como de explorar la utilidad de los índices mencionados en nuestra población, se realizó un estudio de campo entre los pacientes con la enfermedad atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Así pues la investigación detallada en los siguientes capítulos tiene como objetivo fundamental:

COMPARAR LA REPRODUCIBILIDAD, VALIDEZ, FACTIBILIDAD Y SENSIBILIDAD AL CAMBIO DE TRES ÍNDICES DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LACC, SLE-DAI, MOD).

MATERIAL Y METODOS.

EL DISEÑO BASICO

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal en 30 sujetos con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG). Los pacientes fueron entrevistados (previo consentimiento) en dos ocasiones, espaciadas aproximadamente un mes entre sí, y los entrevistadores no tuvieron ingerencia directa en el manejo de la enfermedad.

En cada una de las visitas:

a) Se realizaron exámenes rutinarios de laboratorio que incluyeron biometría hemática con cuenta diferencial, de plaquetas, y de reticulocitos; medición de la velocidad de sedimentación globular, examen general de orina con observación microscópica del sedimento, cuantificación de albúmina y creatinina en orina de 24 hs, cuantificación de creatinina y fosfocinasa de creatina en sangre. Asimismo se realizaron exámenes inmunológicos especiales con búsqueda de células LE, detección de anticuerpos contra DNA nativo por el método de Farr, y medición de C3 y C4 séricos por nefelometría. Otros estudios especiales se realizaron de acuerdo a la situación clínica.

b) Dos médicos internistas (observadores) sin entrenamiento previo en el uso de los índices, aplicaron por duplicado y de manera independiente los tres índices (LACC, SLE-DAI, MOD) siguiendo escrupulosamente las instrucciones de cada índice. Más adelante se discuten en detalle los índices, y en el apéndice se anexas copias de los instructivos proporcionados a los médicos. La entrevista con el enfermo constó de un interrogatorio donde además de preguntas generales se interrogó específicamente cada rubro incluido en los índices; a continuación se realizó una exploración física dirigida buscando intencionalmente los datos anotados en los índices, incluyendo examen articular detenido e inspección del fondo del ojo. Para terminar la entrevista se completaron las formas de los índices con los reportes de laboratorio necesarios.

c) Dos evaluadores (expertos), médicos reumatólogos con amplia experiencia en el manejo de pacientes con LEG, valoraron por separado al paciente teniendo acceso pleno al expediente clínico y todos los resultados de laboratorio, pero sin conocer las calificaciones otorgadas por los índices. La forma y conducción de la entrevista se dejó a la elección de los evaluadores, y después de ella se les pidió dieran su opinión categórica de si el paciente se encontraba claramente activo, dudosamente activo, o claramente inactivo; no se proporcionó a los evaluadores definición alguna de los términos o lineamientos para asignar las categorías, tampoco existió acuerdo previo entre ellos a este respecto.

Además de este juicio de actividad, los expertos señalaron en una escala visual análoga (EVA) el grado de actividad encontrado en el enfermo. La escala variaba desde 0 "Ni el más mínima dato de actividad" hasta 10 "Máximo grado de actividad"; No existió acuerdo ni entrenamiento previo sobre la manera de utilizar la escala. En la segunda visita se señaló además en una escala visual análoga adicional el cambio observado en el grado de actividad, teniendo a la vista las respuestas dadas por el mismo evaluador en la primera visita¹². La escala varía desde -5 "Mucho menos activo", hasta +5 "Mucho más activo", pasando por 0 "Igual".

d) Se consignaron las modificaciones terapéuticas sugeridas por el médico tratante, quién valoraba al enfermo por separado el mismo día y decidía las modificaciones terapéuticas desconociendo las calificaciones de los índices.

LOS PACIENTES.

Se consideraron candidatos los enfermos que acudieron a consulta externa o fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán durante Septiembre a Noviembre de 1990. Para ser incluidos deberían tener el diagnóstico de LEG establecido por los miembros del Departamento de Reumatología, contar con al menos 4 criterios de la ARA ²¹, y consentir a la investigación planeada, además de residir en el área conurbada del Valle de México. Se excluyó a todos aquellos pacientes con sospecha de enfermedad mixta del tejido conectivo o síndromes de sobreposición, y a quienes fueran atendidos regularmente por alguno de los expertos. Los enfermos se reclutaron de manera tal que mostraran toda la gama posible de grados de actividad y de gravedad de la enfermedad.

LOS INDICES.

En la figura 1 se muestra la forma final traducida de la Cuenta de Criterios de Actividad del LEG, LACC ²², tal como se utilizó en el estudio. Cada una de las variables debe señalarse como presente ausente o desconocida y si cualquiera de las variables dentro de alguno de los siete grupos se encuentra presente, se anota un punto. De esta manera el índice (suma de los 7 grupos) puede variar desde cero (completamente inactivo) hasta 7 (máximo grado de actividad posible). Cada término anotado en el índice tiene una definición precisa que se anota en el apéndice. Los autores proponen que con dos o más puntos debe considerarse a la enfermedad como activa, pero debemos recordar que ellos excluyeron al grupo de posiblemente activos en sus cálculos.

La versión en español del Índice de Actividad del Leg de Toronto (SLE-DAI) ⁶ se ilustra en la figura 2. Cuando alguna de las variables o descriptores (ver instructivo en el apéndice) se encuentra presente la calificación correspondiente o *peso* se anota a la derecha. La calificación final es la suma de los pesos de las variables presentes y puede ir desde cero (ninguna evidencia de enfermedad) hasta 105, que es el máximo teórico posible. Ya que los autores no proporcionan un nivel de corte para considerar a la enfermedad como activa, se designará a posteriori el que mejor discrimine a la población en estudio tomando como referencia la opinión de los expertos (ver análisis).

Excluyendo algunas variables paraclínicas del SLE-DAI y reagrupando las restantes de manera similar al LACC se obtuvo el Índice Modificado (MOD, figura 3); la frecuencia cardíaca y la velocidad de sedimentación globular se consignan tentativamente, ya que en nuestra experiencia y la de otros autores ²³, podrían ser variables útiles y fácilmente disponibles; la inclusión de ambas variables en el índice se decidirá posteriormente explorando la utilidad agregada por ellas. En esta versión, cualquiera de los descriptores clínicos de un grupo que se encuentre presente corresponde automáticamente a la calificación asignada para el grupo; en caso de que varios descriptores dentro de un grupo se encuentren presentes no se adicionan, el valor sigue siendo el asignado al grupo. El valor del índice (suma de los grupos presentes) puede variar desde 0 (ausencia completa de actividad) hasta 32 (máxima actividad); el punto de corte de este índice para considerar a la enfermedad como activa también se designará a posteriori.

Figura 1.

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN.**

Medición de Actividad en LEG.
LACC. Cuenta de criterios de actividad.

Nombre: _____ .Caso _____
Registro: _____ .Fecha: _____ (dd/mm/aa) .TOTAL _____

#####

	SI	NO	DESC	
I.- Artritis	_____	_____	_____	_____
II.- Laboratorio				_____
Células LE (+)	_____	_____	_____	
Leucopenia <4000	_____	_____	_____	
C3 bajo	_____	_____	_____	
Aumento de captación	_____	_____	_____	
III.- Nueva aparición o agravamiento de exan- tema, úlceras o alo- pecia.	_____	_____	_____	_____
IV.- Serositis				_____
Pleuritis	_____	_____	_____	
Pericarditis	_____	_____	_____	
V.- Neurológico.				_____
Convulsiones	_____	_____	_____	
Psicosis	_____	_____	_____	
SOC	_____	_____	_____	
Cefalea lúpica	_____	_____	_____	
VI.- Vasculitis	_____	_____	_____	_____
VII.- Hematuria	_____	_____	_____	_____

#####

Responsable: _____
Observaciones: _____

Figura 2.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN.

Medición de Actividad en LEG.
SLE-DAI. Índice de actividad de LEG.

Nombre: _____ .Caso _____
Registro: _____ Fecha: _____ (dd/mm/aa) .TOTAL _____

#####

Anotar el número correspondiente en la columna de calificación si el dato se encuentra presente al momento de la visita o en los 10 días anteriores.

DATO	PESO	CALIFICACION
Convulsión	8	_____
Psicosis	8	_____
Síndrome Orgánico Cerebral	8	_____
Visual	8	_____
Nervios Craneales	8	_____
Cefalea Lámpica	8	_____
AVC	8	_____
Vasculitis	8	_____
Artritis	4	_____
Miositis	4	_____
Cilindros Granulares/Eritrocitos	4	_____
Hematuria (>5 eritros/campo)	4	_____
Proteinuria	4	_____
Piuria (>5 leu/campo)	4	_____
Nuevo exantema	2	_____
Alopecia Nueva o Recurrente	2	_____
Úlceras Nuevas o Recurrentes	2	_____
Pleuritis	2	_____
Pericarditis	2	_____
Complemento bajo (C3, C4)	2	_____
Aumento de Captación DNA	2	_____
Fiebre	1	_____
Trombocitopenia (<100,000/mm ³)	1	_____
Leucopenia (<3000/mm ³)	1	_____

#####

Responsable: _____
Observaciones: _____

Figura 3.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN.

Medición de Actividad en LEG.
Indice de actividad de LEG modificado.

Nombre: _____ .Caso _____
Registro: _____ .Fecha: _____ (dd/mm/aa) .TOTAL _____

#####

Anotar el número correspondiente en la columna
decalificación si el dato se encuentra presente al momento
de la visita o en los 10 días anteriores.

DATO	PESO	CALIFICACION
1.- Alteración neurológica. Psicosis, AVC, convulsión SOC, Mononeuritis,mielitis.	8	_____
2.- Alteración renal. Cilindros, hematuria, proteinuria, elevación de creatinina.	6	_____
3.- Vasculitis.	4	_____
4.- Anemia hemolítica o trombocitopenia(<100,000)	3	_____
5.- Miositis.	3	_____
6.- Artritis.	2	_____
7.- Alteración cutánea. Exantema malar, úlceras orales, alopecia.	2	_____
8.- Serositis. Pleuritis, pericarditis, peritonitis.	2	_____
9.- Fiebre, fatiga.	1	_____
10.- Leucopenia (<4000) o linfopenia (<1200)	1	_____

VSG (valor): _____ . FC: _____

Responsable: _____

ANÁLISIS.

Las diferentes propiedades de los índices se estimaron de la siguiente manera:

La reproducibilidad de la escala visual análoga de actividad y de los índices se calculó como la concordancia entre los dos observadores que entrevistaron al enfermo el mismo día, usando el Coeficiente de Correlación de Rangos de Spearman (r_s)⁷ y la prueba de la mediana de Wilcoxon (pW), esta última para detectar desviaciones sistemáticas en la calificación de alguno de los observadores. El Coeficiente de Spearman puede tener valores desde 0 (la correlación observada es esperable tan sólo por efecto del azar) hasta 1.0 (la correlación es perfecta, los rangos asignados por uno y otro observadores son idénticos). Al utilizar la prueba de Wilcoxon valores de $p < 0.05$ señalan que existe una probabilidad mayor del 95% de que uno de los observadores esté dando calificaciones más bajas que el otro. Para dar una idea más clara del significado de los valores obtenidos incluyo para comparación los cálculos correspondientes a un examen de laboratorio, el ensayo de ELISA para determinación de anticuerpos contra cardiolipina realizado en el laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Ya que uno de los principales usos de los índices es discriminar entre los sujetos activos, los dudosamente activos, y los inactivos, se asignaron puntos de corte a las calificaciones de los índices para estas tres categorías; y se calculó la concordancia en la clasificación según uno y otro observador por medio de Kappa Ponderada (Kw)¹⁷. Los valores de Kappa van desde 0 (concordancia esperada por azar) hasta 1.0 (concordancia perfecta, el primer observador asignó el mismo grado de actividad que el segundo en todos los sujetos).

La validez de los índices se exploró en base a su correlación con varios eventos de interés, ya que no se cuenta con un patrón de oro infalible para conocer el grado de actividad de un enfermo. En primer lugar se analizó la concordancia entre el juicio de actividad según los expertos y el juicio de actividad según los índices. Para este fin se consideró a la enfermedad como claramente activa cuando ambos expertos así opinaron, como claramente inactiva cuando los dos expertos concordaron en ello, y como dudosamente activa cuando hubo cualquier discordancia o ambos opinaron que el caso era dudoso. Los puntos de corte del índice elegidos fueron los que lograron la mejor concordancia con la opinión de los expertos, es decir: se confeccionaron tablas de contingencia para los diferentes puntos de corte posibles, y se calcularon en cada tabla los valores de concordancia (Kw) con la opinión de los expertos, escogiendo aquellos que lograron los valores más altos.

En segundo término se estimó la correlación entre la calificación de la EVA (promedio de los dos expertos) y la calificación de cada índice (promedio de los dos observadores) calculando los Coeficientes de Correlación de Rangos de Spearman (r_s) y la probabilidad de azar asociada.

Para concluir se analizó la relación entre las calificaciones de los índices y los cambios en tratamiento. Se consideró aumento en el tratamiento a cualquier elevación en la dosis de esteroides, antimaláricos, o citotóxicos; o a un aumento en la dosis de anti-inflamatorios no esteroides, siempre y cuando permanecieran estables las dosis de los otros medicamentos mencionados. La relación con la calificación del índice se analizó por la proporción (%) de sujetos que aumentaron tratamiento en cada categoría

(activos, dudosos, inactivos) usando la prueba de chi cuadrada para descartar el efecto del azar.

La factibilidad de los índices se estudió en base al tiempo necesario para su aplicación y el costo de los exámenes paraclínicos necesarios en cada índice.

Aunque los índices estudiados se proponen básicamente por su capacidad para discriminar el grado de actividad, se exploró también su potencial evaluativo calculando los Coeficientes de Sensibilidad al Cambio según Guyatt¹⁴ con algunas modificaciones. En breve: Se dividió a los sujetos en tres grupos de acuerdo a la opinión de los expertos en la segunda entrevista, los que mejoraron, los que empeoraron, y los que permanecieron igual. A continuación se calculó el cambio observado en las calificaciones del índice en cada grupo, es decir, los sujetos que mejoraron deben haber disminuido su calificación, y los que se deterioraron deben haberla aumentado. El coeficiente de sensibilidad para mejora se obtiene dividiendo el cambio promedio del grupo que mejoró entre el del grupo que no cambió; similarmente, el coeficiente de sensibilidad al deterioro se obtuvo dividiendo el cambio promedio de los sujetos que empeoraron, entre el del grupo que se mantuvo igual.

La conveniencia de agregar taquicardia y aumento de sedimentación globular al índice MOD se exploró determinando en primer lugar su asociación a actividad con prueba de chi cuadrada y razón de momios que permitieron establecer un peso tentativo. A continuación se compararon las propiedades del índice (reproducibilidad, validez, etc.) con y sin dichas variables.

El análisis estadístico se realizó en una micro-computadora IBM PS2 con los programas SPSS, Stat-Pack y ChiSq. Los valores se consideraron estadísticamente significativos si la probabilidad de azar fue menor al 5 % ($p < 0.05$).

RESULTADOS.

DATOS GENERALES.

Se estudiaron un total de 30 pacientes, cuyas características generales se muestran en la tabla 1. Destacan el claro predominio del sexo femenino y la elevada prevalencia de nefropatía (definida según el criterio de la ARA).

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados.

Característica	Promedio(gama)	No. (%)
Edad (años)	31.7 (16 a 35)	
Sexo femenino		29 (96.7)
Criterios ARA	6.1 (4 a 10)	
Alteración renal*		16 (53.3)
Alteración SNC*		4 (13.3)
Años desde el inicio	7.4 (0.3 a 27)	
Años desde el diagnóstico	6.1 (0 a 27)	
Tratamiento previo:		
Prednisona >40mg/día		24 (80.0)
Antimaláricos		14 (46.7)
Citotóxicos		15 (50.0)

* Alteración renal y neurológica como son definidas en los criterios ARA.

Al inicio del estudio 25 sujetos recibían glucocorticoides a una dosis promedio equivalente a 20.4 mg de prednisona por día (DE=15.5, desde 2.5 hasta 60 mg), 4 pacientes no recibían ningún tratamiento específico para el LEG y 7 eran tratados con esquemas combinados que incluían citotóxicos.

En la primera visita 9 pacientes se encontraban claramente activos (ambos expertos así lo expresaron), 3 claramente inactivos (los dos expertos concordaron en ello) y 13 dudosamente activos (discordancia entre expertos); en 5 casos sólo se contó con la opinión de un experto.

Las calificaciones individuales de los índices y de la escala visual análoga (EVA) para esta primera visita se ilustran en las figuras 4, 5, 6, y 7. Los pacientes están ordenados en orden decreciente de actividad según la EVA, y separados en los 3 grupos (claramente activos, dudosamente activos, claramente inactivos). Cada una de las barras es el promedio de las calificaciones de los dos observadores que aplicaron el índice en el paciente. Destaca particularmente el caso No. 2, ya que mientras los expertos calificaron la enfermedad como muy activa, el LACC y el SLE-DAI dieron calificaciones bajas: Se trata de una mujer de 24 años de edad con 9 años de evolución de LEG con manifestaciones cutáneo-articulares y nefropatía, quien desarrolló neumonitis intersticial y múltiples microtrombos pulmonares demostrados por biopsia y atribuidos al LEG, su curso se complicó con una hemorragia cerebral asociada a anticoagulación y una neumonía por Pseudomona, la paciente murió por un cuadro de broncoaspiración.

Para la segunda visita tres pacientes habían muerto (casos 1, 2 y 3), y en cinco casos sólo se contó con la opinión de un experto. De los 22 casos valorables, 8 estaban claramente activos y 5 claramente inactivos. En el caso 1 la paciente ingresó con artritis, serositis, nefropatía, plaquetopenia e ictericia, y desarrolló al sexto día de hospitalización una hemorragia pulmonar que la llevó a la muerte; la paciente número 3 cursaba con un LEG de reciente inicio con vasculitis, actividad renal y ataque al SNC quien desarrolló una hemorragia pulmonar masiva refractaria al tratamiento instituido y neumonía agregada.

Las calificaciones promedio de los índices para cada grupo en ambas visitas se anotán en la tabla 2.

Figura 4. EVA DE EXPERTOS.

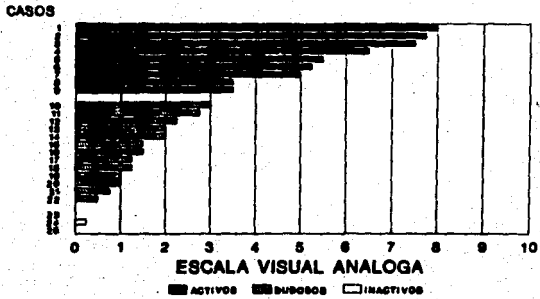


Figura 5. LACC

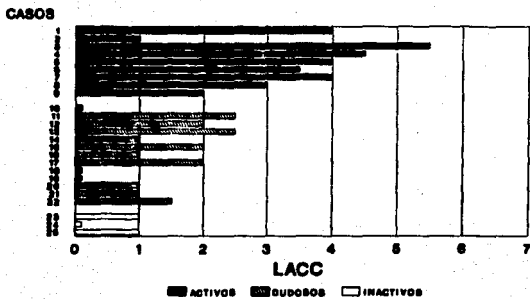


Figura 6. SLE-DAI

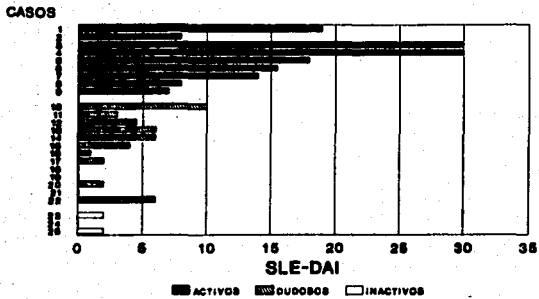


Figura 7. MOD

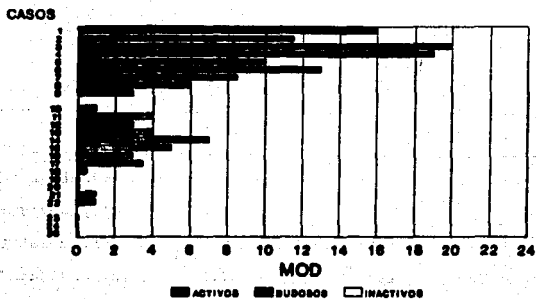


Tabla 2. Calificaciones promedio de los índices.

	LACC	SLE-DAI	WOD
Primera visita:			
Activos (9)*	3.5	16.6	11.3
Dudosos (13)	1.3	3.4	2.5
Inactivos (3)	0.7	1.3	0.2
Segunda visita:			
Activos (8)	2.4	8.6	6.2
Dudosos (9)	1.3	4.0	3.0
Inactivos (5)	0.4	2.2	0.5

*. Entre paréntesis se anota el No. de sujetos en cada grupo

Reproducibilidad. La correlación de la EVA entre ambos expertos en la primera visita fué moderada con un $r_s = 0.65$. Esta correlación es substancialmente menor que la mostrada por los observadores durante la aplicación de los índices (figuras 8, 9, 10 y 11). No hubo diferencia significativa entre el LACC y el MOD, mientras que la reproducibilidad del SLE-DAI descendió notoriamente en la segunda visita (figura 12). La correlación entre la EVA de los expertos mejoró notablemente para la segunda visita ($r_s = 0.78$), quizá como un efecto de aprendizaje al familiarizarse los evaluadores con el uso de la escala; sin embargo permaneció bien por debajo de la reproducibilidad del LACC y el MOD. El observador A otorgó consistentemente calificaciones más bajas que el observador B, como se puede inferir de los resultados de la prueba de la mediana de Wilcoxon (pW) anotados en las figuras 9, 10 y 11.

**Figura 8. ESCALAS VISUALES DE EXPERTOS
Primera Visita.**

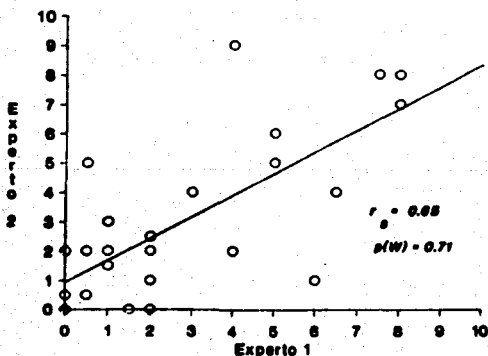


Figura 9. LACC
Primera Visita.

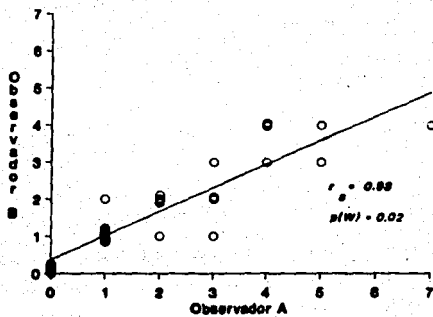


Figura 10. SLE-DAI
Primera Visita.

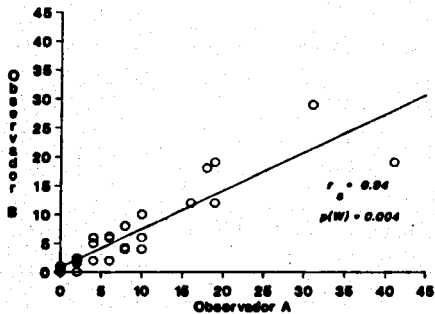


Figura 11. INDICE MODIFICADO
Primera Visita.

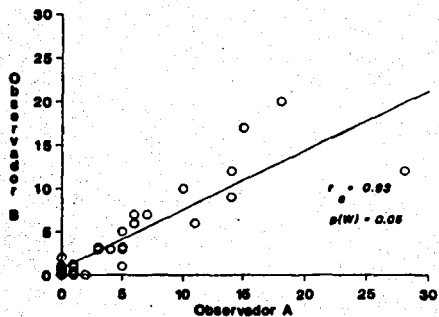
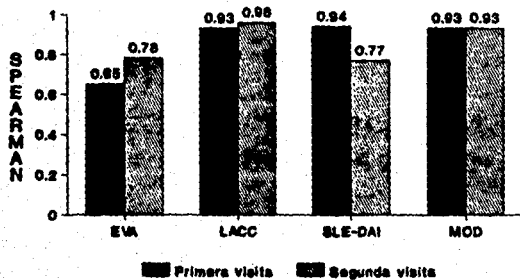


Figura 12. REPRODUCIBILIDAD



Quando se analizó la capacidad discriminativa de los índices fijando puntos de corte para las tres categorías de actividad se obtuvieron los resultados anotados en la tabla 3 y en la figura 13. Para el LACC se consideró enfermedad claramente inactiva cuando la calificación fue 0, dudosamente activa con calificaciones de 1 o 2, y claramente activa con 3 o más. Para el SLE-DAI calificaciones de 0 a 2 correspondieron a enfermedad inactiva, 3 a 6 dudosamente activa, y 7 o más claramente activa. Con el MOD calificaciones de 0 significaron enfermedad inactiva, 1 a 5 dudoso, y 6 o más claramente activa. Estos puntos de corte fueron los que mejor discriminaron a la población estudiada, tomando como referencia la opinión de los expertos (ver Material y Métodos). Los datos aportados muestran que los índices son muy superiores en reproducibilidad a la opinión de los expertos, cuando no se proporcionan a éstos definiciones o lineamientos para la clasificación.

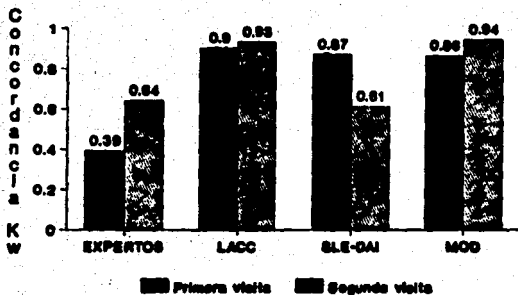
Tabla 3. Concordancia entre dos observadores. Primera visita.

Indice	Acuerdo	Desacuerdo parcial	Desacuerdo total
LACC+	27	3	0
SLE-DAI+	24	6	0
MOD+	25	5	0
Expertos ^a	12	10	3

+ p < 0.0001

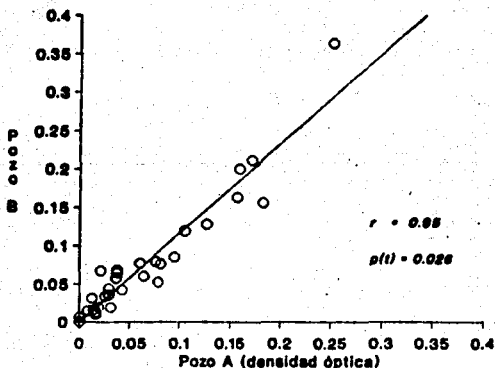
+ p = 0.09

Figura 13. REPRODUCIBILIDAD.



Para dar una noción más clara del grado tan alto de concordancia de los índices y su gran confiabilidad, considérese conveniente compararlos con la reproducibilidad de un examen de laboratorio, a los que tradicionalmente se atribuye una dureza que se supone no tienen las variables clínicas. Se tomaron los datos de la lectura de densidades ópticas del ensayo (ELISA) para detección de anticuerpos contra cardiolipina de isotipo IgG de 30 muestras; la concordancia entre ambos pozos del ensayo (figura 14) fue de 0.93 (Pearson) con una probabilidad de que un pozo subestime al otro de 97.4 % (prueba t). Estos valores son directamente comparables a los obtenidos con los índices, es decir, nuestra medición de actividad del LEG con el LACC o el MOD es tan confiable como los datos duros de un ensayo de ELISA.

Figura 14. ELISA PARA aCL.
Concordancia entre ambos pozos de ensayo



Válides. No obstante que la concordancia entre expertos deja que desear, para que los índices sean considerados válidos como medidas de actividad deben mostrar cierta correlación con el juicio de los expertos. Al realizar esta comparación (tabla 4 y figura 15) es evidente que la correlación existe, ya que el LACC no clasificó inadecuadamente a ningún enfermo, mientras que el SLE-DAI y el MOD sólo fallaron en una ocasión durante la segunda visita; dicho de otra manera, la concordancia de los índices con la opinión de los expertos es mejor que la de los expertos entre sí (ver tabla 3 como comparación). Como era de esperarse existieron un buen número de desacuerdos parciales. La concordancia mostrada se confirma al analizar la correlación de los índices con la EVA (figura 16), calculándose Coeficientes de Spearman que oscilan entre 0.62 y 0.89 ($p < 0.002$ en todos los casos).

Tabla 4. Concordancia de los índices con la valoración de los expertos.

Índice*	Acuerdo	Desacuerdo parcial	Desacuerdo total
Primera visita:			
LACC	16	9	0
SLE-DAI	18	7	0
MOD	20	5	0
Segunda visita:			
LACC	13	9	0
SLE-DAI	13	8	1
MOD	15	6	1

*. $p < 0.0001$ en ambas visitas para los tres índices.

Figura 15. RELACION CON EXPERTOS.

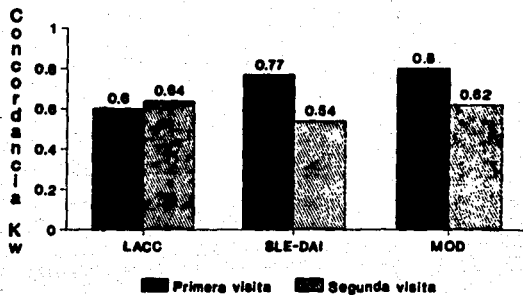
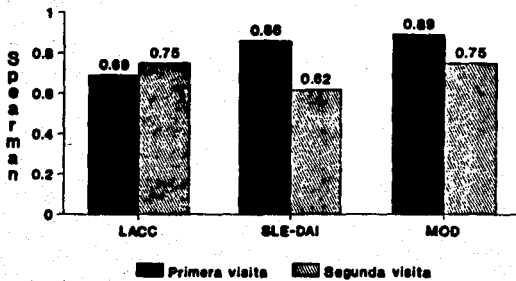


Figura 16. RELACION CON EVA.



Otro aspecto de interés es la validación concurrente de los índices, es decir: si los tres índices pretenden medir una misma cosa sus calificaciones deben correlacionarse entre sí. En efecto, existió tal correlación con r_1 que variaron entre 0.7 y 0.81 con $p < 0.0001$, los datos completos se anotan en el apéndice.

Existe un buen número de factores que intervienen en la decisión de aumentar o disminuir el tratamiento que recibe un(a) paciente con LEG. Entre ellos la presencia o riesgo de efectos indeseables, el llegar gradualmente a una dosis óptima de mantenimiento, el intentar o no suprimir totalmente las manifestaciones de la enfermedad; y por supuesto influye el grado de actividad de la enfermedad al momento de la consulta. Por ello es importante demostrar correlación entre las calificaciones de un índice que pretenda medir actividad y las modificaciones terapéuticas.

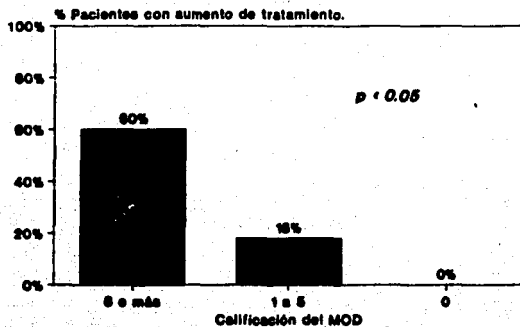
En la tabla 5 se puede ver que los pacientes en quienes se aumentó el tratamiento tenían calificaciones dos veces mayores que los que permanecieron con el mismo tratamiento o lo disminuyeron. Cabe anotar que en este análisis se excluyeron los 4 sujetos que no recibían terapéutica específica al inicio del estudio. Una manera alternativa de analizar la relación es calcular la proporción de individuos que aumentaron tratamiento en cada grupo de actividad (activos, dudosos, inactivos) según los diferentes índices. Cuando se analizan por separado los datos de la primera y segunda visitas se mostró una tendencia sostenida a que dicha proporción fuera mayor en los grupos activos y dudosos (ver apéndice) con los tres índices, pero sólo se alcanzó significación estadística para el MOD como se muestra en la figura 17 ($p < 0.05$ en cada visita).

Tabla 5. Calificaciones promedio de acuerdo al tratamiento. Primera visita.

	LACC	SLE-DAI	MOD
Pacientes con aumento del tratamiento (8) ^a	3.06	10.8	10.9
Pacientes con igual o mejor tratamiento (18) ^a	1.6	5.0	3.9

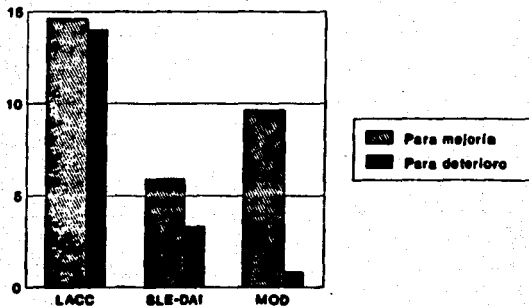
^a Entre paréntesis se anota el número de pacientes en cada grupo. Cuatro casos no fueron considerados pues no recibían tratamiento específico para el LEG.

Figura 17. RELACION CON TRATAMIENTO
Primera Visita.



Sensibilidad al cambio. Los cálculos a este respecto se realizaron tomando como base la EVA de cambio de los expertos durante la segunda visita, considerando sólo aquellos sujetos en los que el mismo evaluador entrevistó al paciente en las dos ocasiones. Lamentablemente la concordancia de los expertos en cuanto al juicio de cambio (mejor, igual, peor) fue muy baja y sólo existió acuerdo en 9 casos (3 mejor, 4 igual, 2 peor). Los coeficientes de sensibilidad al cambio estimados a partir de estos casos se ilustran en la figura 18. Como se puede ver, la mayor sensibilidad corresponde al LACC, mientras que el MOD siendo bastante sensible a la mejoría no fue capaz de detectar el deterioro.

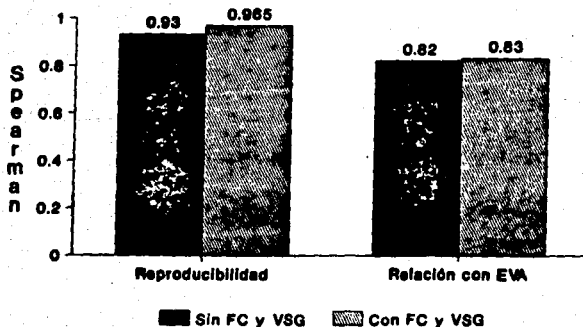
Figura 18.
INDICES DE SENSIBILIDAD AL CAMBIO



Factibilidad. El tiempo promedio necesario para la entrevista y llenado de los índices fue determinado en una muestra de 20 entrevistas, siendo de 16.9 min (DE=2.96 , desde 12 hasta 22 min). Considerando el precio pagado en nuestra institución por una persona de clase socio-económica alta, los costos de los exámenes paraclínicos requeridos son de \$90,000.00 para el LACC, \$122,000.00 para el SLE-DAI, y de \$77,000.00 para el índice modificado. Estos costos no incluyen la realización de estudios especiales (radiografías, biopsias, etc.) que pueden ser necesarios en algunos casos para calificar el SLE-DAI o el LACC. En el caso del MOD incluyen cuenta de reticulocitos (\$30,000.00) y medición de CPK (\$12,000.00), pero no el costo de la medición de la VSG (\$6,000.00).

Correlación de taquicardia y aumento de VSG con la actividad. si bien el análisis univariado mostró una correlación estadísticamente significativa entre cada una de estas variables y el juicio de actividad según los expertos (ver apéndice), el agregar dichas variables al índice MOD aporta sólo mejoras marginales en su reproducibilidad y validez (figura 19), por lo que no se consideró recomendable incorporarlas a dicho índice.

Figura 19.
EFECTO DE FC Y VSG EN MOD.



DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Los resultados expuestos demuestran que los tres índices comparados son en términos generales muy adecuados para medir la actividad del LEG. Tienen ventajas importantes sobre la utilización aislada de la opinión de un grupo de expertos, al menos cuando no se define a los expertos el significado que se da a los términos, ni se acuerdan lineamientos a seguir durante la clasificación de los casos. Esta ventaja es notoria para los 3 índices, pero sobre todo para el LACC y el MOD, que alcanzan reproducibilidades verdaderamente inusitadas en índices clinimétricos y perfectamente comparables a los datos *duros* aportados por el laboratorio. Parece totalmente inapropiado por lo tanto sustituir con estudios paraclinicos a la valoración clínica de actividad; aún cuando, como es el caso del MOD, se excluyen del índice los exámenes especiales de gabinete y del laboratorio de inmunología, la valoración clínica asociada a unos cuantos exámenes rutinarios (biometría, examen de orina) es suficiente para otorgar credibilidad y *dureza* a las mediciones de actividad obtenidas. Una ventaja adicional de los índices en la realización de estudios clínicos es que no requieren la participación de expertos en su aplicación, lo cual además de hacerlos más accesibles, puede hacerlos más baratos.

Cabe comentar que el Instituto Nacional de la Nutrición es un lugar de concentración de casos de LEG, por lo que se tiene gran experiencia en su manejo. Y aunque los observadores que aplicaron los índices no fueron entrenados expresamente para ello, estaban familiarizados con la enfermedad y sus manifestaciones. Por lo que puede suceder que cuando médicos menos habituados a tratar pacientes con LEG apliquen los índices, la reproducibilidad y validez no sean las mismas.

Entrando a la comparación más detenida de los índices entre sí, es claro que no existen diferencias importantes en la reproducibilidad del LACC y el MOD. Mención aparte merece el SLE-DAI, que habiendo exhibido una excelente concordancia en la primera visita, empeoró considerablemente en la segunda; una posible explicación es la dificultad encontrada con la variable "cefalea lúpica", en la que se presentaron varias discordancias, y ya que esta sola variable implica 8 puntos de diferencia pudo haber afectado los cálculos de concordancia.

En cuanto a la validez de los índices, dada la baja concordancia entre los expertos, es patente que su opinión no puede considerarse el patrón de oro infalible para probar la sensibilidad y especificidad de un índice^{10,23}. Debe recurrirse más bien a la validación por constructo, analizando el comportamiento del índice en diversas condiciones y su relación con algunas variables, como la evolución del paciente, modificaciones en el tratamiento, etc.; una de ellas debe ser (a pesar de todo) la opinión de los expertos, quizá en la forma de una EVA, que demostró en este estudio mejor reproducibilidad que el juicio categórico. Es probable que el acuerdo previo entre los expertos o el uso de lineamientos pre-establecidos para asignar los grados de actividad hagan más confiables los juicios categóricos, pero dado el diseño de nuestro estudio esto no pudo ser evaluado.

La validez del índice MOD parece ser mayor que la de los otros, ya que tiene una leve ventaja en su concordancia con el juicio de los expertos y la EVA, siendo el único que demostró asociación estadísticamente significativa con la proporción de sujetos a los que se aumentó el tratamiento. El MOD fue seguido muy de cerca por los otros dos índices, llamando la atención el hecho de que el SLE-DAI fuera mejor que el LACC en la primera visita, pero peor en la segunda.

En cuanto a la factibilidad, el LACC tiene la ventaja de su sencillez, pues no hay que considerar *peso* alguno y basta la cuenta de los criterios presentes. La otra consideración es el costo, que favorece indudablemente al MOD, cuya aplicación es 30% más barata que el SLE-DAI, ello sin considerar algunos estudios paraclínicos que el SLE-DAI requeriría en algunos casos (como radiografía de tórax y electrocardiograma cuando se piensa en pleuritis o pericarditis). El LACC ocupó un puesto intermedio en este aspecto. El tiempo necesario para la aplicación de los índices es equivalente, en términos generales, al necesario para una consulta habitual de seguimiento.

Si se pretendiera utilizar alguno de estos índices para documentar la respuesta a un tratamiento, o en situaciones similares que impliquen la detección de cambios en el grado de actividad de la enfermedad en un individuo, el índice a recomendar es el LACC, ya que exhibe una gran sensibilidad tanto a la mejoría como el deterioro. Sin embargo debemos ser precavidos en cuanto a los coeficientes de sensibilidad al cambio calculados, pues se basan en un corto número de casos. Es factible que el considerar específicamente el cambio en cada variable del LACC, más que la presencia o ausencia, derive un índice aún más adecuado para funciones evaluativas.

Es notorio el hecho de que el MOD, a pesar de ser esencialmente una simplificación del SLE-DAI, no solo retuvo sus propiedades sino que incluso superó al índice original en varios rubros. Un factor importante para explicarlo es que en el MOD el ataque a un órgano blanco se contó sólo una vez, así, mientras en el SLE-DAI un paciente con nefropatía franca puede sumar hasta 16 puntos por este sólo hecho, en el índice modificado sólo sumaría 6. Otro factor que podría explicar sobre todo las diferencias en el juicio de validez, es que los expertos en nuestro hospital raramente consideraron importantes las alteraciones aisladas de la captación de DNA y los niveles de complemento, las cuales implican un peso de 4 puntos en el SLE-DAI y no son consideradas en el MOD. Recordemos también que los niveles bajos de C4 pueden ser debidos a deficiencia hereditaria, frecuente en pacientes con LEG, y no a su consumo por activación del sistema del complemento. Por último, parte de las diferencias pueden ser adscritas a dificultades para definir la presencia de algunas variables del SLE-DAI durante nuestro estudio, como parece ser el caso de *cefalea lúpica*.

Los contrastes en el comportamiento del SLE-DAI y MOD señalan un aspecto importante: El proceso de desarrollo de un índice de actividad del LEG (y quizá en general de los índices clinimétricos) no es obra de un sólo grupo, ni se realiza en una sola fase; antes bien, es muy probable que antes de lograr aceptación universal un índice deba pasar por varios ensayos de campo, donde indudablemente se hará aparente la necesidad de algunas modificaciones para adaptar el índice a diversas circunstancias. Un ejemplo de ello es la utilización reciente, y a mi juicio inadecuada, del SLE-DAI derivándolo retrospectivamente a partir del expediente clínico²³, uso para el cual nunca ha sido probado y que parece claramente inapropiado con la forma actual del índice.

En este contexto de la realización de modificaciones tendientes a mejorar el desempeño de un índice, se valoró con nuestro estudio la posibilidad de sumar dos variables adicionales (taquicardia y aumento de la VSG) al MOD. Si bien quedó manifiesta la correlación de ambas variables con la actividad, y pueden ser muy útiles en la práctica clínica cotidiana, también fué claro que no agregaban utilidad importante al índice. En otro orden de cosas, a partir de los datos obtenidos parece claro que la cuenta de reticulocitos y la determinación de CPK, que en algún momento se consideraron importantes, sólo agregan gastos innecesarios al MOD dada la baja prevalencia de alteraciones en la población estudiada (de hecho duplican su costo).

Es de interés comentar la relación entre las propiedades del SLE-DAI estimadas en nuestro estudio, y la evidencia previa en población predominantemente anglosajona¹⁹. Aunque la estadística utilizada es diferente, la reproducibilidad reportada por Liang (0.886) es muy cercana a la encontrada por nosotros (0.94 y 0.77); la comparación de validez en relación a la escala visual análoga de actividad también es equivalente, 0.757 del estudio previo contra 0.86 y 0.62 de la primera y segunda visitas en nuestros pacientes.

En cuanto al LACC se requiere modificar la forma en que hemos expresado los resultados para hacerlos comparables con lo reportado previamente. En la tabla 6 se anota la comparación de validez, ya que en el estudio original²⁰ no se analizó la reproducibilidad del índice. El cálculo de sensibilidad con exclusión de la categoría intermedia como lo hicieron Urowitz y col. es de 88.2% , ligeramente por debajo del 94.1% reportado por ellos; mientras que la especificidad se calcula en 87.5% contra el 76.5% de la publicación original. Ello implica que la validez del LACC en nuestro estudio fue equivalente en términos generales a la reportada, pero debo remarcar que esta manera de analizar la validez -- excluyendo la categoría intermedia y calculando sensibilidad y especificidad-- me parece menos adecuada (tanto por motivos teóricos como prácticos) que la forma en que fue analizada en nuestro estudio.

Tabla 6. Comparación de los resultados previos del LACC con los del presente estudio.

		OPINION DE LOS EXPERTOS		
		Activo	Posiblemente activo	Inactivo
L A C C	2 o más	16	5	4
	0 o 1	1	12	13
Presente estudio (suma de primera y segunda visitas):				
		OPINION DE LOS EXPERTOS		
		Activo	Dudosamente activo	Inactivo
L A C C	2 o más	15	9	1
	0 o 1	2	13	7

Quiero hacer algunos comentarios finales en relación a la manera en que se analizaron las propiedades de los índices clinimétricos estudiados. Dado que se pretende que dichos índices sean utilizados por los clínicos es importante que los análisis estadísticos realizados sean fácilmente extrapolables a pacientes, consultas, y categorías clínicas de actividad; de ahí que en la exposición de nuestros resultados se haya mantenido en todo lo posible la identificación de los valores con pacientes y se hayan analizado las dos visitas al hospital por separado. Si bien esta manera de análisis "desperdicia" alguna información que podría ser considerada utilizando un análisis de varianza y ecuaciones de regresión, los valores obtenidos con estos últimos métodos serían difíciles de aplicar a situaciones clínicas concretas, y los médicos en ejercicio -- que son quienes deciden finalmente la aceptación o rechazo de un índice en su práctica e investigaciones clínicas-- tenderían muy probablemente a ignorarlos.

También es claro a partir de nuestros datos que la actividad de la enfermedad es un continuo que abarca toda la gama desde la ausencia total, hasta la enfermedad que provoca la muerte del enfermo (como en tres de nuestros casos). Este continuo es particularmente aparente en la figura 4 y señala lo inadecuado que puede ser el exigir que un paciente se clasifique en dos grupos: activo o inactivo.

Para terminar la discusión quiero ofrecer algunas conclusiones importantes sustentadas en la literatura existente al respecto y en los resultados de la investigación:

Existen en la actualidad índices discriminativos de actividad del LEG (como el LACC, SLE-DAI y MOD) válidos y altamente reproducibles que pueden ser utilizados con ventaja en estudios clínicos o de investigación básica.

Dichos índices a pesar de su alta calidad son aún perfectibles, siendo deseable que los centros interesados en el tema acuerden en la utilización y perfeccionamiento de uno sólo de ellos.

Ya que la mayoría de los índices existentes son discriminativos, es necesario desarrollar índices evaluativos que permitan medir la respuesta al tratamiento y tópicos relacionados. El LACC constituye un buen punto de partida para la elaboración de tales índices.

Para juzgar la calidad de los índices de actividad del LEG es importantísimo realizar estudios de campo diseñados para estudiar su reproducibilidad, validez, factibilidad y sensibilidad al cambio. Es deseable que los estudios y los análisis estadísticos realizados se efectúen sin perder de vista las condiciones en que se pretende aplicarlos, teniendo al paciente y a la interacción médico-paciente como el centro del proceso a fin de que su transposición al ejercicio clínico sea natural y directa.

REFERENCIAS.

- 1.- Abrass CK, Nies KM, Louie JS, Border WA, Glascock J. Correlation and Predictive Accuracy of Circulating Immune Complexes with Disease Activity in Patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 273-282.
- 2.- Alarcón-Segovia D. Pathogenesis of Sistemic Lupus Erythematosus. *Primer on the Rheumatic Diseases. ARA* 1989.
- 3.- Alarcó-Segovia D. The Pathogenesis of Immune Dysregulation in SLE. *A Troika. J Rheumatol* 1984; 11: 588-90
- 4.- Bombardier C, Tugwell P. A Methodological Framework to Develop and Select Indices for Clinical Trials: Statistical and Judgmental Approaches. *J Rheumatol* 1982; 9: 753-757.
- 5.- Cohen AS, et al. Preliminary Criteria for the Classification of SLE. *Bull Rheum Dis* 1971; 21: 643.
- 6.- Committee on Prognosis Studies in SLE. *Prognosis Studies in SLE: an Activity Index. Arthritis Rheum* 1986: 593.
- 7.- Daniel WW. *Biostatística. Base para el Análisis de las Ciencias de la Salud. Primera Edición, Limusa, México* 1984.
- 8.- Decker JL. The Management of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 891-894.
- 9.- Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University. *Clinical Disagreement: II. How to Avoid it and How to Learn from One's Mistakes. CMAJ* 1980; 123: 613
- 10.- Deyo RA, Centor RM. Assessing the Responsiveness of Functional Scales to Clinical Change: An Analogy to Diagnostic Test Performance. *J Chron Dis* 1986; 39: 897-906.
- 11.- Feinstein AR. *Clinimetrics. Yale University Press, New Haven CT* 1987.
- 12.- Ginzler EM, et al. A Multicenter Study of Outcome in SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-611.
- 13.- Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Taylor DW. Should Study Subjects see their previous Responses ? . *J Chron Dis* 1985; 38: 1003-1007.
- 14.- Guyatt GH, Walter S, Norman G. Measuring Change Over Time: Assessing the Usefulness of Evaluative Instruments. *J Chron Dis* 1987; 40: 171-178.
- 15.- Kirshner B, Guyatt GH. A Methodological Framework for Assessing Health Indices. *J Chron Dis* 1985; 38: 27-36.
- 16.- Klippel JK. *Management of Systemic Lupus Erythematosus. Primer on the Rheumatic Diseases. ARA* 1989.
- 17.- Kramer MS, Feinstein AR. *Clinical Biostatistics. LIV. The Biostatistics of Concordance. Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 111-123.

- 18.- Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of SLE Activity in Clinical Research. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 817-825.
- 19.- Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and Validity of six Systems for the Clinical Assessment of Disease Activity in SLE. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1107-1118.
- 20.- Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus Pregnancy, Case-Control Prospective Study Demonstrating absence of Lupus Exacerbation During or After Pregnancy. *Am J Med* 1984; 77: 893-898.
- 21.- Morimoto C, Sana H, Abe T, Horms M, Steinberg AD. Correlation between Clinical Activity of SLE and the amounts of DNA/anti-DNA Antibody Immune Complexes. *J Immunol* 1982; 129: 1960-1966.
- 22.- Nossent HC, Swank TJG, Berden JHM. SLE: Analysis of Disease Activity in 55 patients with End-stage Renal Failure treated with Hemodialysis or Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Am J Med* 1990; 89: 169-174.
- 23.- Rivero SJ, Llorente L, Diaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. T-Lymphocyte Subpopulation in Untreated SLE. Variations with Disease Activity. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1169-1173.
- 24.- Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in Systemic Lupus Erythematosus. Clinical, Diagnostic, and Prognostic Significance. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 295-305.
- 25.- Ropes MW: *Systemic Lupus Erythematosus*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1976.
- 26.- Rosner S, et al. A Multicenter Study of Outcome in SLE II. Causes of Death. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 612-617.
- 27.- Schur PH: Clinical Features of SLE. In: *Textbook of Rheumatology* third edition, Kelley WN editor. WB Saunders Co., Philadelphia, PA, 1989.
- 28.- Sriwatanakul K, et al. Studies with Different Types of Visual Analog Scales for Measurement of Pain. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 234-239.
- 29.- Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA, Brasnihan B, Isenberg DA, Maddison P, McHugh N, Snaith ML, Zoma AA. Development and Assessment of a Computerized Index of Clinical Disease Activity in SLE. *Q J Med* 1989.
- 30.- Talbott JH: Historical Background of Discoid and Systemic LE. In *Dubois' Lupus Erythematosus* third edition. Lea and Febiger, Philadelphia PA, 1987.
- 31.- Tan EM, et al. The 1982 Revised Criteria for the Classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
- 32.- Urowitz MB, Gladman DD, Tozman ECS, Goldsmith CH. The Lupus Activity Criteria Count. *J Rheumatol* 1984; 11: 783-787.
- 33.- Wallace DJ, Dubois EL, Ed. *Dubois' Lupus Erythematosus Third Edition*. Lea & Febiger, Philadelphia PA, 1987.

34.- Weitzman RJ, Walker SE. Relation of Titled Peripheral Pattern ANA to anti-DNA and Disease Activity in SLE. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 44-49.

35.- Winfield JB, Brunner CM, Davis JS, O'Brien WM. Assessment of Disease Activity in SLE. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 462.

**APENDICE I .
FORMAS E INSTRUCTIVOS UTILIZADOS EN LA INVESTIGACION**

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION

SALVADOR ZUBIRAN.

Medición de Actividad en LEG.
Hoja de captación y cotejo.

Nombre: _____ . Caso _____

Registro: _____ . Fecha: _____ (dd/mm/aa).

#####

Ingreso: _____ (dd/mm/aa). Edad (años): _____

Sexo (1=femenino, 2=masculino): _____

Tiempo de evolución desde el inicio (años): _____

Tiempo desde el diagnóstico (años): _____

CRITERIOS DE LA ARA:

Artritis	_____	Alt. hemática	_____	_____
Exantema malar	_____	Serositis	_____	_____
Exantema discoide	_____	Alt. SNC	_____	_____
Fotosensibilidad	_____	Alt. Inmunol.	_____	_____
Ulceras orales	_____	Alt. renal	_____	_____
Antinucleares	_____			

TRATAMIENTO:

Prednisona (dosis máxima utilizada): _____

1) <= 20 mg

2) 20 a 40 mg

3) >= 40 mg

4) Bolos MPDN

Antimaláricos (uso previo): _____

1) Si

2) No

Citotóxicos:

Azatioprina (1=si, 2=no): _____

Ciclofosfamida V.O. (1=si, 2=no): _____

Ciclofosfamida I.V. (1=si, 2=no): _____

Otros (especificar) _____:

Lista de Cotejo.

1a. visita

2a

3a

Captación

SLEDAI

LACC

SLEDAI-2

Evaluadores

Tratamiento

Expediente

Factibilidad

#####

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN.

Medición de Actividad en LEG.

Opinión del evaluador.

Nombre: _____ . Caso _____

Registro: _____ . Fecha: _____ (dd/mm/aa).

#####

A) El día de hoy el paciente se encuentra: _____

- 1) Claramente activo.
- 2) Dudosamente activo.
- 3) Claramente inactivo.

B) El grado de actividad del LEG presente en esta _____

visita es.. (señale con una línea perpendicular a la escala).

_____ |
Ni el más mínimo
dato de actividad

_____ |
Máximo grado
de actividad

C) A SER LLENADO SOLAMENTE EN LAS VISITAS DE SE-
GUIMIENTO.

En relación a la visita previa, el paciente se
encuentra.. (señale con una línea perpendicular
a la escala).

Igual

_____ |
Mucho menos
activo

_____ |
Mucho más
activo

#####

Evaluator: _____

Observaciones: _____

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN.

Medición de Actividad en LEG.
Hoja de Tratamiento.

Nombre: _____ . Caso _____
 Registro: _____ Fecha: _____ (dd/mm/aa).
 #####

Tratamiento al momento de presentarse a consulta:

	Dosis	Intervalo
Prednisona	_____	_____
Cloroquina	_____	_____
Asatioprina	_____	_____
Ciclofosfamida VO	_____	_____
Ciclofosfamida IV	_____	_____
6-mercaptopurina	_____	_____
AINE(_____)	_____	_____

Tratamiento recomendado en la consulta:

	Dosis	Intervalo
Prednisona	_____	_____
Cloroquina	_____	_____
Asatioprina	_____	_____
Ciclofosfamida VO	_____	_____
Ciclofosfamida IV	_____	_____
6-mercaptopurina	_____	_____
AINE(_____)	_____	_____

CATEGORIA ASIGNADA: _____

- 1) Aumento de tratamiento.
- 2) Igual tratamiento.
- 3) Disminución de tratamiento.

 Responsable: _____
 Observaciones: _____

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN.**

Medición de Actividad en LEG.
Revisión del expediente.

Nombre: _____ . Caso _____

Registro: _____ . Fecha: _____ (dd/mm/aa) .

#####

A) Juicio de la Revisión del Expediente: _____
Fecha de la consulta: _____

- 1) Claramente activo.
- 2) Dudosamente activo.
- 3) Claramente inactivo.

B) Juicio de la Revisión del Expediente: _____
Fecha de la consulta: _____

- 1) Claramente activo.
- 2) Dudosamente activo.
- 3) Claramente inactivo.

C) Juicio de la Revisión del Expediente: _____
Fecha de la consulta: _____

- 1) Claramente activo.
- 2) Dudosamente activo.
- 3) Claramente inactivo.

#####

Responsable: _____

Observaciones: _____

INSTRUCTIVO PARA LLENADO DE FORMAS. HOJA DE CAPTACION.

En la sección de criterios de la ARA se señalan con "x" los presentes en cualquier momento de la evolución del padecimiento; desde el inicio de la enfermedad hasta el momento de ingreso al estudio. Las definiciones son estrictamente las enunciadas por Tan y col., como sigue:

Artritis. Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas caracterizada por dolor a la movilización, flogosis o derrame.

Exantema malar. Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales.

Exantema discoide. Placas elevadas descamativas con tapones foliculares; puede haber atrofia cicatrizal en las lesiones antiguas.

Fotosensibilidad. Exantema cutáneo como respuesta anormal a la luz solar, por historia u observado por un médico.

Úlceras orales. Ulceraciones orales o nasofaríngeas, habitualmente indoloras, observadas por un médico.

Antinucleares. Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o equivalente, en cualquier momento de la evolución y en ausencia de fármacos asociados a lupus por drogas.

Alteración hemática. Anemia hemolítica con reticulocitosis. O leucopenia $< 4000/mm^3$ en dos o más mediciones. O linfopenia $< 1500/mm^3$ en dos o más mediciones. O trombocitopenia $< 100,000/mm^3$ en ausencia de drogas causales.

Serositis. Pleuritis -- Historia convincente de dolor pleurítico o frote auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural. Pericarditis -- Documentada por ECG o frote o evidencia de derrame pericárdico.

Alt. SNC. Convulsiones -- En ausencia de drogas o trastornos metabólicos conocidos, como uremia, cetoacidosis, o desequilibrio hidro-electrolítico. Psicosis -- En ausencia de drogas o trastornos metabólicos conocidos, como uremia, cetoacidosis, o desequilibrio hidro-electrolítico.

Alt. Inmunol. Células LE positivas. O anticuerpos contra DNA nativo en título anormal. O presencia de anti-Sm. O prueba falsa positiva para sífilis por al menos 6 meses, confirmada por FTA o prueba de inmobilización de treponema.

Alt. renal. Proteinuria persistente $> 0.5g/día$ o mayor de tres cruces si no se ha cuantificado. O cilindros celulares -- de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

En la sección de uso de esteroides, se refiere a la dosis máxima utilizada por al menos dos semanas, en cualquier momento de la historia del padecimiento. En caso

de que se hayan aplicado bolos de metilprednisolona, la respuesta es 4, haciendo caso omiso de la dosis de esteroides orales. En caso de esteroides diferentes a prednisona, se considerará la dosis equivalente.

El mismo plazo de al menos dos semanas es válido para antimaláricos, azatioprina y ciclofosfamida. Para bolos de ciclofosfamida califica aún cuando sólo haya recibido una dosis.

INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DE FORMAS. LACC.

Señalar con "x" la columna adecuada (si, no, desconocido) para cada dato, si éste se encontró presente en los 10 días previos a la consulta. Se deberán considerar las siguientes definiciones.

Artritis. Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, flogosis o derrame.

C3 bajo. Niveles de C3 inferiores a dos desviaciones estandar por debajo de la media de los sujetos normales para nuestro laboratorio.

Aumento de captación. Captación mayor de 36 % por la técnica de Farr.

Pleuritis. Historia convincente de dolor pleurítico, o frote auscultado por un médico, o evidencia de derrame pleural.

Pericarditis. Frote oído por un médico, o alteraciones electrocardiográficas, o evidencia de derrame pericárdico.

Convulsiones. Psicosis. SOC. Convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral en ausencia de drogas o trastornos metabólicos conocidos.

Cefalea lúpica. Cefaleas intensas, inusuales, intratables y rebeldes a analgésicos habituales.

Vasculitis. Ulceración digital o úlcera cutánea, o biopsia mostrando vasculitis.

Henaturia. Más de cinco eritrocitos por campo (seco fuerte).

En caso de estar presente alguna cualquiera de las manifestaciones en un grupo dado, se anotará a la derecha sobre la línea el valor de 1. En caso de ausencia de todas las manifestaciones de un grupo, se anotará cero.

El total será la suma de estos valores y se anotará en el sitio ad hoc situado en el extremo superior derecho de la hoja.

INSTRUCTIVO PARA LLENADO DE FORMAS. SLE-DAI.

Las definiciones a considerar para las variables de este índice son:

Convulsión. De reciente instalación. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.

Psicosis. Alteración en la capacidad para funcionar normalmente debida a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye: alucinaciones, incoherencia, empobrecimiento del contenido mental, pensamiento ilógico, conducta aberrante, desorganizada o catatónica. Excluir uremia y drogas.

Síndrome Orgánico Cerebral. Función mental alterada con déficit en orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de instalación rápida y curso fluctuante. Tal como alguna de las siguientes: a) Disminución del estado de alerta con incapacidad para dirigir y sostener la atención en el medio. Más al menos dos de: b) Trastorno de percepción; habla incoherente; insomnio o somnolencia durante el día; aumento o disminución de actividad psicomotora. Excluir alteraciones causadas por trastorno metabólico, infección o drogas.

Visual. Cambios retinianos de LEG; cualquiera de: cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado seroso o hemorragias coroideas, neuritis óptica. No debidas a hipertensión, drogas o infección.

Nervios Craneales. Instalación reciente de neuropatía sensorial o motora afectando los nervios craneales.

Cefalea Lúpica. Cefalea intensa y persistente, puede ser migrañosa, que no responde a analgésicos narcóticos.

AVC. Accidente vascular cerebral; síndrome nuevo. Excluye arteriosclerosis.

Vasculitis. Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos a la palpación, infartos periungueales, hemorragias en astilla, vasculitis confirmada por biopsia o angiografía.

Artritis. Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (es decir, dolor a la palpación, flogosis o derrame).

Miositis. Debilidad/dolor muscular proximal, asociados con aumento de CPK/aldolasa o cambios electromiográficos o una biopsia mostrando miositis.

Cilindros Granulares/Eritrocitos. Observados en un examen microscópico de sedimento urinario.

Hematuria. Más de 5 eritrocitos por campo seco fuerte. Excluir otras causas (litiasis, infección).

Proteinuria. Mayor de 0.5 g/24hs. Reciente aparición, o incremento de más de 0.5 g/24hs.

Fluria. Más de 5 leucocitos por campo seco fuerte. Excluir infección.

Nuevo exantema. Nueva aparición o recurrencia de exantema inflamatorio.

Alopecia. Nueva o recurrente. Area anormal de pérdida difusa del cabello.

Úlceras. Nueva aparición o recurrencia de úlceras orales y nasales.

Pleuritis. Dolor pleurítico con frote o derrame, o engrosamiento pleural.

Pericarditis. Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame, alteraciones electrocardiográficas, o ecocardiográficas.

Complemento bajo. Disminución de C3 o C4 por debajo del límite normal del laboratorio.

Aumento de Captación DNA. Mayor de 36% por el método de Farr.

Fiebre. Temperatura mayor de 38°C después de excluir infección.

Trombocitopenia. Menos de 100,000 plaquetas/mm³.

Leucopenia. Menos de 3000 leucocitos/mm³ (no debido a drogas).

Se anotan los pesos correspondientes si la variable se encuentra presente, y la suma total se consigna en la línea dispuesta para ello en el extremo superior derecho de la hoja.

INSTRUCTIVO PARA LLENADO DE FORMAS. INDICE MODIFICADO.

Aunque las definiciones utilizadas son similares a las del SLE-DAI, existen pequeñas diferencias que es importante considerar, por lo que se recomienda consultar las siguientes definiciones:

Psicosis. Trastorno grave en la percepción de la realidad con alucinaciones, incoherencia, empobrecimiento del contenido mental, pensamiento ilógico, conducta aberrante, desorganizada o catatónica. En ausencia de uremia, otras alteraciones metabólicas y drogas.

AVC. Déficit neurológico focal permanente, en ausencia de aterosclerosis.

Convulsión. Convulsiones de reciente aparición en ausencia de causas infecciosas, metabólicas o drogas.

SOC. Síndrome Orgánico Cerebral. Función mental alterada con déficit en orientación, memoria, u otras funciones intelectuales de instalación rápida y curso fluctuante. Tal como alguna de las siguientes: a) Disminución del estado de alerta con incapacidad para dirigir y sostener la atención en el medio. Más al menos dos de: b) Trastorno de percepción; habla incoherente; insomnio o somnolencia durante el día; aumento o disminución de actividad psicomotora. Excluir alteraciones causadas por trastorno metabólico, infección o drogas.

Mononeuritis. Instalación reciente de déficit sensorial o motor en el territorio de uno o varios nervios craneales o periféricos.

Mielitis. Instalación reciente de paraplejía y/o alteración en el control de esfínteres, sin explicación alterna satisfactoria.

Cilindros. Presencia de cilindros granulares o de eritrocitos en el sedimento urinario.

Hematuria. Más de cinco eritrocitos por campo (seco fuerte), en ausencia de litiasis o infección.

Proteinuria. Aparición reciente de proteinuria (más de ++, o 0.5g/dl en tira reactiva) en muestra aislada.

Elevación de creatinina. Aumento de 0.5 mg/dl o mayor en las cifras de creatinina sérica.

Vasculitis. Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos a la palpación, infartos periungueales, hemorragias en astilla.

Anemia hemolítica. Hemoglobina menor de 12.0 g/dl con reticulocitos corregidos mayores al 3 %.

Trombocitopenia. Menos de 100,000 plaquetas/mm³.

Miositis. Debilidad y dolor muscular de predominio proximal con aumento de CPK, sin explicación alterna.

Artritis. Más de dos articulaciones con dolor a la palpación y flogosis o derrame.

Exantema malar. Nueva aparición o recurrencia de eritema malar elevado.

Úlceras orales. Nueva aparición o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas.

Alopecia. Desprendimiento fácil del cabello o área anormal de pérdida difusa del pelo.

Pleuritis. Historia convincente de dolor pleurítico, o frote auscultable, o derrame pleural detectado en la exploración.

Pericarditis. Historia convincente de dolor pericárdico o frote auscultable.

Peritonitis. Dolor abdominal difuso que aumenta a la descompresión (signo de rebote), en ausencia de enfermedad intra-abdominal.

Fiebre. Temperatura mayor de 38°C en ausencia de infección.

Fatiga. No atribuible a otra causa.

Leucopenia. Menos de 4000 leucocitos/mm³. No debido a drogas.

Linfopenia. Menos de 1200 linfocitos/mm³. No debido a drogas.

VSG. Anotar el valor en mm/hora con técnica de Wintrobe.

FC. Frecuencia cardiaca (latidos/min) en reposo, en decúbito.

Cuando alguno(s) de los datos de un grupo está presente, se transcribe el peso asignado en la línea de la derecha. Si ninguno de los datos de ese grupo está presente, se deja en blanco. La suma se anota en el extremo superior derecho de la hoja.

APENDICE II. TABLAS.

REPRODUCIBILIDAD.

Concordancia del juicio de actividad entre expertos.
Primera visita.

E X P E R T O A		Experto B		
		Activo	Dudoso	Inactivo
	Activo	9	3	0
	Dudoso	3	0	3
	Inactivo	3	1	3

Concordancia = 48%

Kw = 9.39

p(chi²) = 0.09

Concordancia del juicio de actividad entre expertos.
Segunda visita.

E X P E R T O A		Experto B		
		Activo	Dudoso	Inactivo
	Activo	9	3	0
	Dudoso	1	0	3
	Inactivo	1	1	4

Concordancia = 59%

Kw = 9.64

p(chi²) = 0.012

VALIDACION CONCURRENTES.

Correlación de los diferentes índices entre sí.

	Primera visita (r_s)*	Segunda visita (r_s)*
LACC vs SLE-DAI	0.77	0.81
LACC vs MOD	0.70	0.75
SLE-DAI vs MOD	0.78	0.71

* Todos los coeficientes de correlación de Spearman anotados tienen una probabilidad de azar menor de 0.0001 .

RELACION ENTRE LOS INDICES Y CAMBIOS EN TRATAMIENTO.

A) Correlación entre el juicio de actividad según LACC y los cambios en tratamiento.

Primera visita

		Total de la categoría	Casos con aumento Tx	%
L	Activos	9	4	44
A				
C	Dudosos	14	4	28
C	Inactivos	3	0	0

$$p(\text{chi}^2) = 0.34$$

Segunda visita.

		Total de la categoría	Casos con aumento Tx	%
L	Activos	6	2	33
A				
C	Dudosos	11	4	36
C	Inactivos	6	0	0

$$p(\text{chi}^2) = 0.24$$

B) Correlación entre el juicio de actividad según SLE-DAI y los cambios en tratamiento.

Primera visita.

		Total de la categoría	Casos con aumento Tx	%
S L E D A I	Activos	10	5	50
	Dudosos	8	3	37.5
	Inactivos	8	0	0

$$p(\chi^2) = 0.065$$

Segunda visita.

		Total de la categoría	Casos con aumento Tx	%
S L E D A I	Activos	6	3	50
	Dudosos	10	2	20
	Inactivos	7	1	14

$$p(\chi^2) = 0.29$$

C) Correlación entre el juicio de actividad según índice modificado y los cambios en tratamiento.

Primera visita.

		Total de la categoría	Casos con aumento Tx	%
M O D	Activos	10	6	60
	Dudosos	11	2	18
	Inactivos	5	0	0

$p(\text{chi}^2) = 0.03$

Segunda visita.

		Total de la categoría	Casos con aumento Tx	%
M O D	Activos	7	4	57
	Dudosos	9	2	22
	Inactivos	7	0	0

$p(\text{chi}^2) = 0.049$

EFECTO DE FC Y VSG EN MOD.

Relación entre taquicardia y actividad.

Primera visita.

	OPINION DE LOS EXPERTOS	
	Activo	Dudoso o inactivo
FC>90*	4	2
FC<=90	5	14

Razón de momios = 5.6
p(Fisher) = 0.1

Segunda visita.

	OPINION DE LOS EXPERTOS	
	Activo	Dudoso o inactivo
FC>90	4	3
FC<=90	4	11

Razón de momios = 3.7
p(Fisher) = 0.18

* La frecuencia cardiaca considerada es el promedio de dos mediciones, espaciadas menos de dos horas entre si.

Relación entre la velocidad de sedimentación globular no corregida (VSG) y actividad.

Primera visita.

	OPINION DE LOS EXPERTOS	
	Activo	Dudoso o inactivo
VSG \geq 40	5	4
VSG $<$ 40	2	12

Razón de momios = 7.5
p(Fisher) = 0.05

Segunda visita.

	OPINION DE LOS EXPERTOS	
	Activo	Dudoso o inactivo
VSG \geq 40	4	3
VSG $<$ 40	2	9

Razón de momios = 6.0
p(Fisher) = 0.12

Relación entre el grado de anemia (medido como corrección en VSG) y actividad.

Primera visita.

	OPINION DE LOS EXPERTOS	
	Activo	Dudoso o inactivo
Corrección \geq 7	6	2
Corrección $<$ 7	1	14

Razón de momios = 42
p(Fisher) = 0.002

Segunda visita.

	OPINION DE LOS EXPERTOS	
	Activo	Dudoso o inactivo
Corrección \geq 7	4	1
Corrección $<$ 7	2	11

Razón de momios = 22
p(Fisher) = 0.02

Utilidad de agregar taquicardia y anemia como datos de actividad al índice modificado.

PARAMETRO.	MOD original	Nuevo MOD
Reproducibilidad 1a. visita		
r_s (Spearman)	0.93	0.96
Kw	0.86	0.89
Reproducibilidad 2a. visita		
r_s	0.93	0.97
Kw	0.94	0.96
Validez 1a. visita		
Correl. con expertos (Kw)	0.8	0.78
Correl. con EVA (r_s)	0.89	0.87
Validez 2a. visita.		
Correl. con expertos (Kw)	0.62	0.86
Correl. con EVA (r_s)	0.75	0.79