



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA

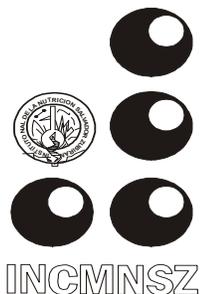
**PREDICTORES DE REMISIÓN EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO DE
RECIENTE DIAGNÓSTICO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. LEONARDO LIMÓN CAMACHO**

**ASESOR:
DR. JORGE SÁNCHEZ GUERRERO**



MÉXICO, D. F.

FEBRERO, 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de enseñanza

Dr. Jorge Alcocer Varela
Investigador y Profesor Titular del Curso de la Especialización en Reumatología

Dr. Jorge Sánchez Guerrero
Jefe del Departamento de Inmunología y Reumatología
(Asesor de tesis)

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES Y MARCO HISTÓRICO.....	4
2. JUSTIFICACIÓN.....	6
3. OBJETIVOS.....	6
4. DISEÑO.....	7
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	7
6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	8
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	8
9. FACTORES ÉTICOS.....	8
10. RESULTADOS.....	9
11. CONCLUSIONES.....	10
12. DISCUSIÓN.....	11
13. ANEXOS	
A. Figuras y tablas.....	13
B. Criterios de clasificación del ACR.....	22
C. Hoja de recolección de datos.....	23
D. SLEDAI 2K.....	25
E. SLICC/ACR DI.....	26
14. REFERENCIAS	28

PREDICTORES DE REMISION EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO DE RECIENTE DIAGNÓSTICO

I. ANTECEDENTES Y MARCO HISTÓRICO.

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por daño tisular y celular, secundarios a la producción de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunes. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil (90%) pero también los niños, hombres y ancianos pueden verse afectados. Su presentación clínica puede ser tan heterogénea que varía desde las formas leves con afección a cualquier órgano y aparecer con posterioridad manifestaciones adicionales o bien, iniciar con formas graves multiorgánicas y fulminantes ⁽¹⁾. Esta modalidad de presentación es determinante en el pronóstico y patrón de mortalidad bimodal descrito por Urowitz ⁽²⁾.

El LEG es una enfermedad crónica caracterizada por un curso fluctuante. En el pasado fue considerada una enfermedad rara y frecuentemente fatal. En los últimos años se ha documentado una mayor sobrevida en este grupo de pacientes en quienes puede observarse formas de presentación intermedias y periodos de remisión ⁽³⁻⁶⁾.

En diversos estudios se ha reportado que la remisión de la enfermedad no depende de las manifestaciones clínicas iniciales ya que los casos graves también pueden entrar en remisión, ya sea de manera espontánea o debido a la influencia del tratamiento y no requerirlo por algún tiempo ^(7,8).

Existen controversias en cuanto a la definición de remisión de la enfermedad. La mayoría de los criterios de remisión para LEG, concuerdan en que es la ausencia de las manifestaciones clínicas en aquellos pacientes sin tratamiento específico para lupus pero varían en cuanto a la importancia de la serología, discusión que surge de las observaciones

de pacientes serológicamente activos y clínicamente inactivos por periodos largos de tiempo ^(4,9).

De acuerdo con Schneider, la definición de remisión completa, debe incorporar marcadores normales de actividad de la enfermedad así como serología negativa. Debido a que los anticuerpos antinucleares y los antígenos extraíbles nucleares no varían con la actividad de la enfermedad, la seroconversión de estos anticuerpos no es relevante para la definición ⁽¹⁰⁾. Por esto, los anticuerpos contra el ADN de doble cadena son de mayor utilidad como indicador de la actividad de la enfermedad, sin embargo, no se encuentran presentes en todos los pacientes con LEG ⁽¹¹⁾.

Fomiga define remisión para su estudio como al menos un año continuo durante el cual no se presenten manifestaciones clínicas que sean evidencia de LEG, considerándolos en remisión desde el momento en el que suspenden el tratamiento sin importar los cambios en los parámetros de laboratorio ⁽⁷⁾. Por otro lado Urowitz propone varios periodos de tiempo para remisión debido a lo fluctuante de la enfermedad. Considera 5 años basándose en el periodo libre de enfermedad en oncología usando así remisión prolongada: 5 años en remisión completa (clínica, serológica y sin tratamiento) que en su cohorte fue rara, ocurriendo solo en el 1.7% de la población. Cuando consideró remisión solo por un año, únicamente 46 de 703 pacientes entraron en remisión (6.5%). En un tercer ejercicio, al incorporar a los pacientes que se encontraban en remisión por un año y además recibían tratamiento con antipalúdicos como prevención de recaídas solo se agregaron 8 pacientes (1.13%) ⁽⁴⁾. Sin embargo en la mayor parte de los trabajos, se ha considerado 1 año como el periodo adecuado ^(5, 8, 10,12).

Con respecto a la importancia del tratamiento, en algunos reportes recientes los antipalúdicos han mostrado una disminución en la incidencia de recaídas en los pacientes con LEG con un aceptable riesgo–beneficio, lo que modifica el tratamiento de los pacientes en remisión y además dificulta el seguimiento de los mismos como inactivos sin tratamiento ⁽¹³⁾.

La evaluación de la enfermedad se ha facilitado con el desarrollo y validación de un número de instrumentos en los últimos años como el SLEDAI (disease activity index for systemic lupus erithematosus) ^(14,15), el SLAM (systemic lupus activity measure), el BILAG (British Isles Lupus Activity Group), y en México el Mex-SLEDAI ⁽¹⁶⁾. En el 2002 se publicó una versión modificada del SLEDAI para reflejar la persistencia de la actividad de la enfermedad en aquellos parámetros que eran solamente considerados como nuevos o recurrentes (tales como la actividad persistente de eritema, afección de mucosas, alopecia y proteinuria) y ha demostrado su utilidad en los estudios clínicos y de pronóstico en LEG, siendo el índice de correlación con el SLEDAI ($r= 0.97$) y con la misma significancia estadística para predicción de mortalidad. Estos índices han mostrado que son comparables entre sí y que medir la actividad pueden servir como un factor pronóstico de la enfermedad ^(17,18). Asimismo, en la evaluación de tal pronóstico, es claro que tanto la actividad clínica de la enfermedad como el daño acumulado son factores importantes, llevando al desarrollo de un instrumento que permitió evaluar el daño crónico en estos pacientes (SLICC/ACR) el cual se publicó en 1996 ⁽¹⁹⁻²¹⁾. De esta manera, en los trabajos recientes que emplean estos instrumentos, consideran remisión en lupus una calificación de SLEDAI de 0.

II. JUSTIFICACION

Debido al comportamiento fluctuante y la afección multiorgánica del lupus, la presencia de morbilidad y mortalidad tempranas siguen siendo aún una observación frecuente en este grupo de pacientes y solo un porcentaje muy bajo puede presentar remisión de la enfermedad durante los primeros años. Existen pocos reportes en la literatura en cuanto al estudio de la remisión en esta enfermedad y los factores que pueden predecirla.

III. OBJETIVOS

General

Determinar la tasa de incidencia de remisión en pacientes con LEG de reciente diagnóstico (≤ 1 año), e identificar los factores predictores de esta.

Específicos

1. Identificar las características clínicas y serológicas de aquellos pacientes que alcanzan la remisión.
2. Identificar las variables predictoras de remisión en pacientes con LEG de reciente diagnóstico.
3. Determinar la probabilidad de reactivación de la enfermedad después del primer año de remisión.

IV. DISEÑO

Cohorte retrospectiva.

V. PACIENTES Y MÉTODOS

A partir del registro interno de pacientes con diagnóstico de LEG del Instituto, se seleccionaron a todos aquellos con diagnóstico reciente de lupus, es decir, un año o menos de evolución de la enfermedad al ingreso en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMSZ). Se consideró como fecha de diagnóstico el momento en que el paciente reunió ≥ 4 criterios de clasificación para LEG de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología (ACR)⁽²²⁾ (ANEXO B).

El periodo de seguimiento comprendió desde su ingreso al INCMSZ hasta que cumplieron con criterios de remisión, la última visita a Reumatología, fin del periodo de estudio, embarazo, desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal o muerte, lo que ocurriera primero.

Se empleó un formato estandarizado para obtener las siguientes variables: datos demográficos, somatometría, características clínicas del lupus, actividad de la enfermedad (SLEDAI-2 K) al ingreso y en cada una de las visitas a la consulta de reumatología, tratamiento y daño acumulado (SLICC/ACR damage index) (ANEXOS C, D y E).

En aquellos pacientes que dejaron de acudir al Instituto por un año o más se registró la fecha de su última evaluación y se dio por terminado el seguimiento.

Se definió como remisión de la enfermedad a la ausencia de actividad clínica y serológica por ≥ 1 año en pacientes con LEG sin empleo de tratamiento durante el mismo periodo.

VI. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Pacientes con diagnóstico de LEG (≥ 4 criterios ACR) de ≤ 1 año del diagnóstico en el INCMNSZ.

VII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Pacientes con diagnóstico de neoplasia que requirieron tratamiento con quimioterapia.
- b. Pacientes diagnosticados antes de los criterios revisados del ACR y después de diciembre de 2004.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva, t de Student ó U de Mann Whitney para variables cuantitativas y Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Para el análisis multivariado se realizó regresión logística, riesgos proporcionales de Cox y curvas de sobrevivencia para estimar la probabilidad acumulada de remisión a través del tiempo.

IX. FACTORES ÉTICOS.

Debido a que es un estudio retrospectivo no implica riesgos para los pacientes que se incluyan y si puede dar como resultado factores que puedan predecir o mejorar el pronóstico de los pacientes con LEG

X. RESULTADOS

Se revisaron 361 casos con LEG de menos de 1 año de diagnóstico, de los cuales 346 cumplieron con los criterios de inclusión, 15 fueron excluidos del estudio, 3 porque el diagnóstico fue previo a los criterios revisados del ACR, 11 diagnosticados después de diciembre de 2004 y 1 con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin en tratamiento con quimioterapia. (Fig 1)

Los 346 casos estudiados fueron seguidos por 1595.2 años-paciente. Treinta y un pacientes (8.9%, IC95 6-12) entraron en remisión de los cuales 21 (6%, IC95 3.5-8.5) se encontraban sin tratamiento y el 2.9% restante recibían tratamiento de mantenimiento con antimaláricos. Doce (57%) de los pacientes con remisión sin tratamiento tuvieron recaída, la recaída fue similar en el grupo de remisión con tratamiento de mantenimiento (60 %) (Fig 2).

Para el análisis se dividieron los casos en dos grupos, pacientes que alcanzan la remisión y pacientes que no cumplen con criterios de remisión de acuerdo al puntaje obtenido con la escala de SLEDAI 2K, considerándose remisión un puntaje de 0 durante un año sin tratamiento específico.

Ambos grupos tuvieron características demográficas similares al inicio del estudio, sin embargo se observa cierta tendencia respecto a la edad y al género, pacientes con mayor edad al diagnóstico y de género masculino fueron más frecuentes en el grupo que alcanza la remisión (Tabla 1).

Para las características clínicas se utilizaron los criterios de clasificación del ACR, los pacientes que no alcanzan la remisión presentaron con mayor frecuencia alteraciones renales ($p = 0.04$). Mientras que en el grupo de pacientes que alcanzan la remisión la frecuencia de lupus discoide fue más alta (Tabla 2).

La actividad medida por SLEDAI 2K al momento del diagnóstico no mostró diferencia en ambos grupos; sin embargo al comparar el área bajo la curva (AUC) de los pacientes que

no alcanzaron la remisión, éstos tienen puntajes persistentemente más altos de actividad (Tabla 3).

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en las mediciones de daño crónico, medido por SLICC, tanto al inicio como al final del estudio (Tabla 4).

Al analizar el tipo de tratamiento se encuentra que los pacientes que no alcanzan la remisión tienen mayores frecuencias de uso de azatioprina ($p=0.02$) y ciclofosfamida intravenosa ($p=0.04$) lo cual refleja la actividad persistentemente más alta en este grupo y la mayor frecuencia de alteraciones renales. Mientras que en el grupo que alcanza la remisión es más frecuente el uso de antimaláricos ($p=0.05$). Lo anterior se explica por el tratamiento de mantenimiento y la menor actividad de éstos (Tabla 5).

Para el análisis multivariado se incluyeron las variables de género, edad al diagnóstico, alteraciones renales, lupus discoide, puntaje de SLEDAI 2K basal y el área bajo la curva del SLEDAI 2 K al primer año de seguimiento. No se encontró ningún predictor de remisión (Tabla 6).

La tasa de incidencia de remisión fue de 19.4 por 1000 años-paciente y el tiempo promedio en alcanzar la remisión fue de 6.1 ± 3.4 años (Fig. 3).

XI. CONCLUSIONES

A los 1595.2 años/paciente, 31 pacientes (8.9%) completaron los criterios de remisión a un año.

La frecuencia de alteraciones renales fue mayor en los pacientes que no alcanzaron la remisión.

Los pacientes que no alcanzan remisión tuvieron mayor actividad de forma persistente en el AUC. Posterior al primer año de remisión la recaída fue de 58%, incluidos los pacientes tratados con antimaláricos como mantenimiento.

No se encontraron predictores de remisión en la evaluación inicial.

Se determinó una tendencia estadística que señala que a mayor edad de inicio de la enfermedad se incrementa la posibilidad de entrar en remisión

XII. DISCUSIÓN

El porcentaje de remisión completa libre de tratamiento que se observa en nuestra cohorte (6%) es similar al reportado por Urowitz et al ⁽⁴⁾, ambas son cohortes donde se analizan pacientes incipientes, contrario a lo reportado en las series previas con pacientes prevalentes donde se considero a la remisión un evento frecuente ^(3, 5, 7,8).

La remisión en el lupus de reciente diagnóstico es un evento poco frecuente y el porcentaje de recaídas es alto ⁽²³⁾, de acuerdo a nuestros resultados, el 58% de los pacientes presentan recaídas durante el primer año de seguimiento posterior a la remisión, con porcentajes similares entre el grupo de pacientes con tratamiento de mantenimiento y aquellos sin tratamiento (60 y 57%, respectivamente). Esto también demuestra que la remisión en los pacientes con LEG parece corresponder al curso fluctuante de la enfermedad.

Las alteraciones renales reflejan un grupo de pacientes con mayor actividad y con menor frecuencia de remisión, lo que se explica por la persistencia de puntajes mayores en el AUC de los pacientes activos. Mientras que los pacientes con manifestaciones dermatológicas del LEG como lupus discoide parecen mostrar una tendencia a entrar en remisión con mayor frecuencia.

Los estudios de remisión deben ser en cohortes incipientes ya que los factores de predicción deben ser considerados al inicio de la enfermedad para la intervención oportuna y modificar el curso de la enfermedad.

XIII. ANEXOS

ANEXO A. FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEG \leq 1 AÑO DE DIAGNÓSTICO EN EL INCMNSZ

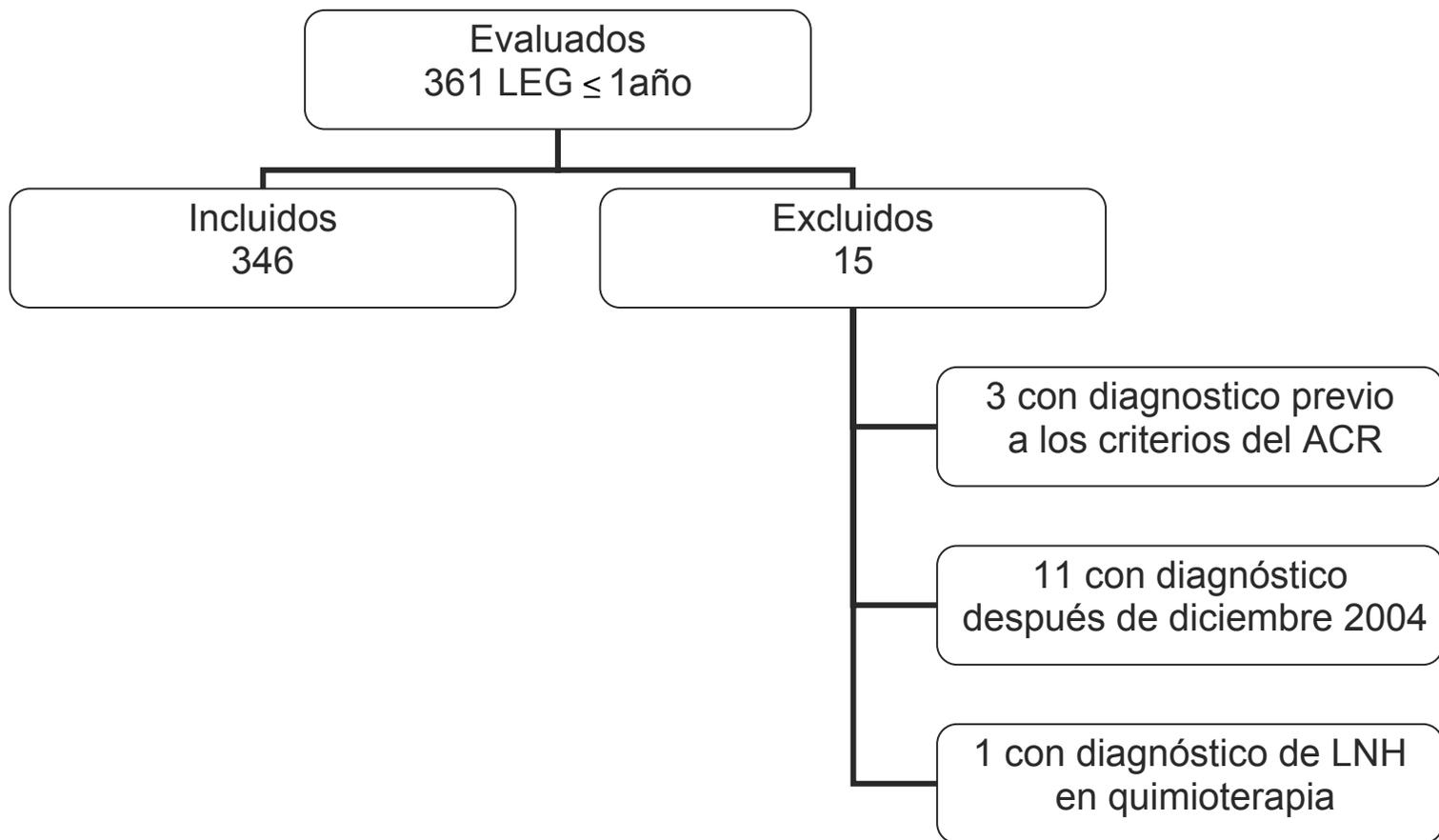


FIGURA 2 DESENLACE

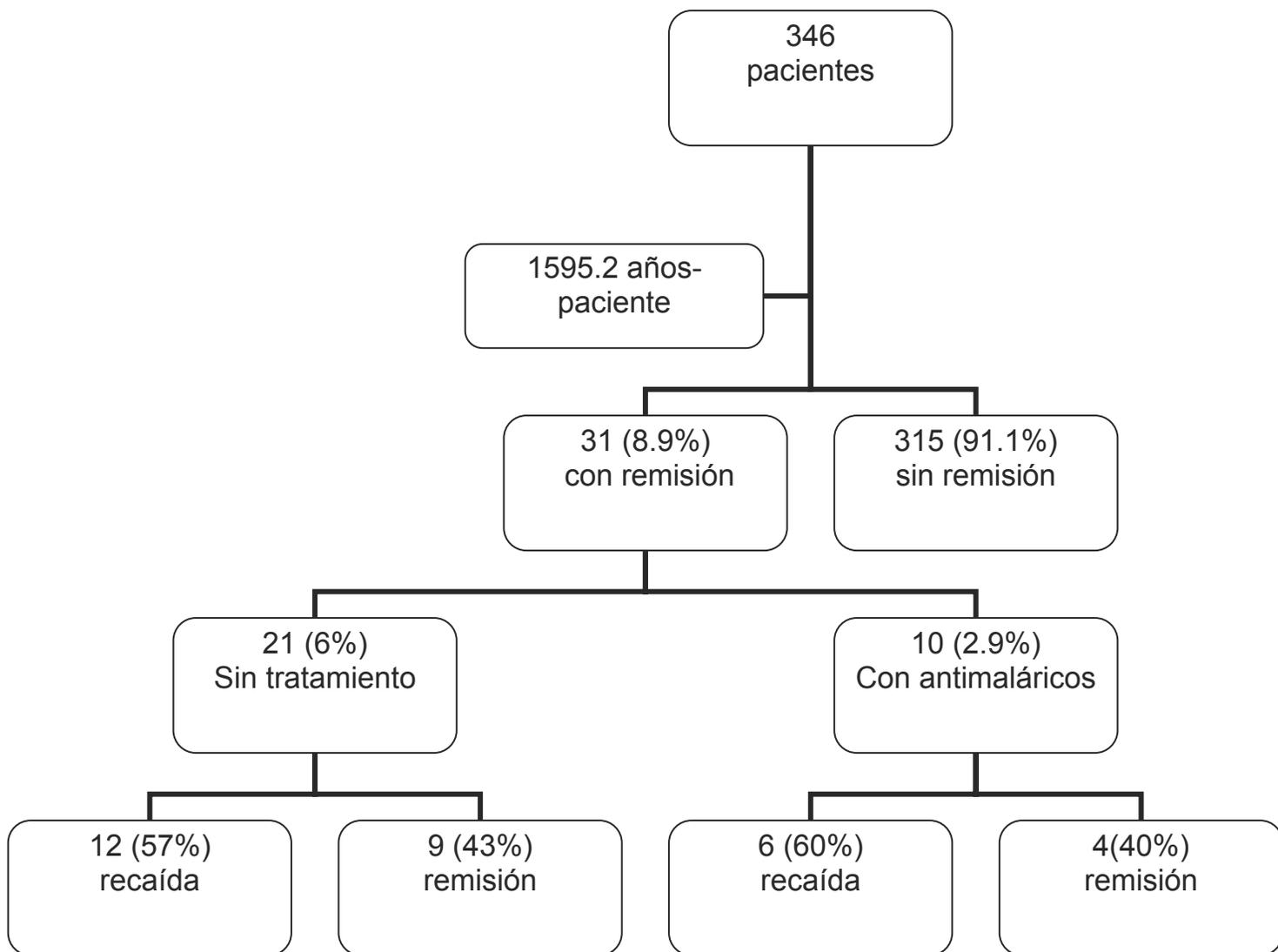


FIGURA 3 .PORCENTAJE DE PACIENTES QUE ALCANZAN LA REMISIÓN

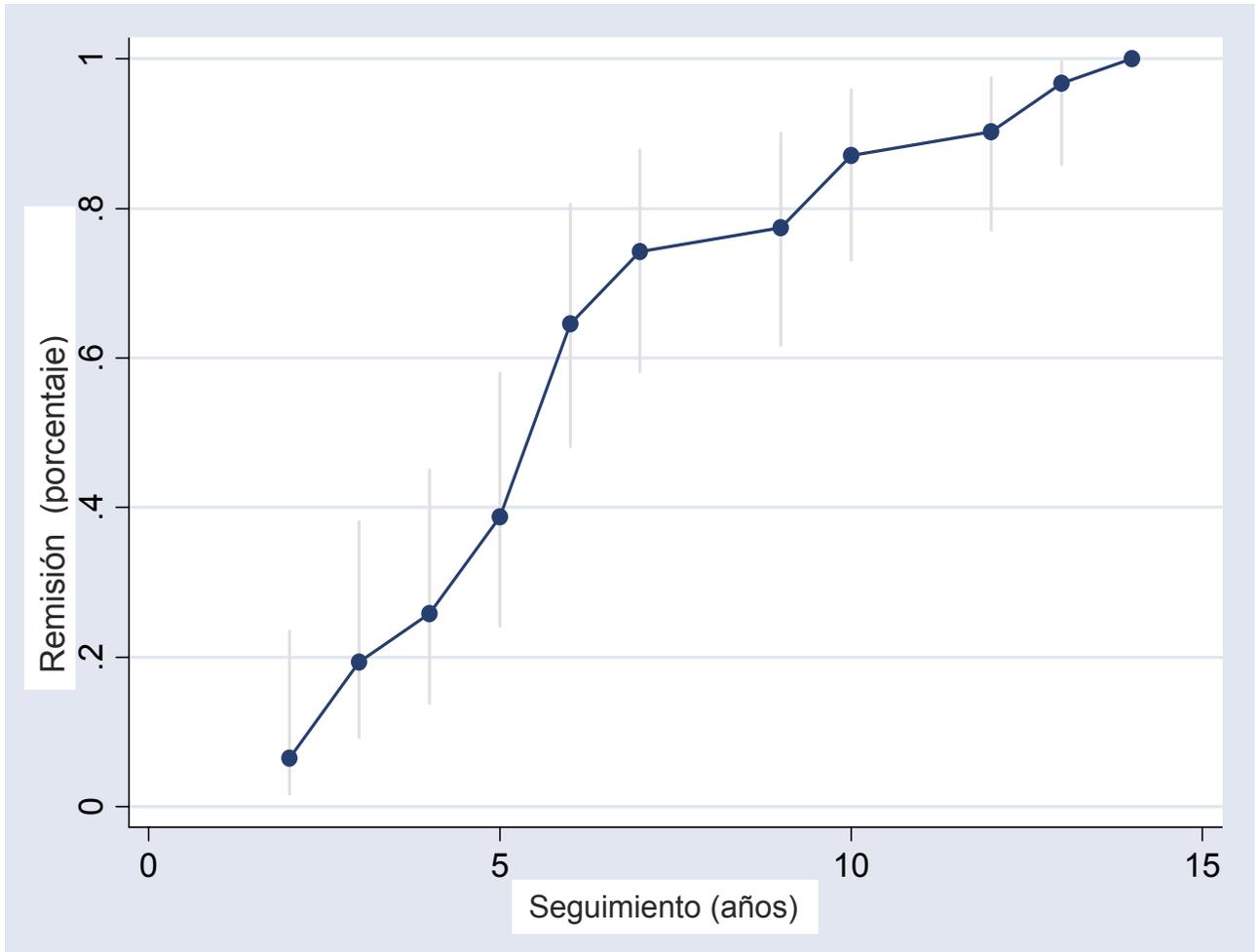


TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

	Remisión (n = 31)	No remisión (n = 315)	<i>p</i>
Género mujer <i>n(%)</i>	20 (64.50%)	249 (79.03%)	0.07
Tabaquismo <i>n(%)</i>	12 (41.38%)	113(36.33%)	0.68
IMC <i>prom±DE</i>	23.4 ± 4.4	23.2 ± 4.1	0.83
Escolaridad años <i>prom±DE</i>	12.1 ± 4.9	11.7 ± 3.7	0.34
Edad al diagnóstico <i>prom±DE</i>	33.3 ± 14.9	28.0± 10.0	0.08

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

	Remisión (n = 31)	No remisión (n = 315)	<i>p</i>
Artritis	30 (97%)	271(86%)	0.09
Eritema malar	14 (45%)	152 (48%)	0.85
Lupus discoide	6 (19%)	27 (9%)	0.09
Úlceras orales	13 (42%)	149 (47%)	0.71
Serositis	9 (29%)	79 (25%)	0.66
Fotosensibilidad	9 (29%)	97 (31%)	1
Renales	13 (42%)	195 (62%)	0.04
Neurológicas	5 (16%)	50 (16%)	1
Hematológicas	16 (51%)	186 (59%)	0.44
Inmunológicas	26 (84%)	270 (86%)	0.79
Anticuerpos antinucleares	24 (77%)	284 (90%)	0.06
Criterios acumulados	5.3 ± 1.3	5.5 ± 1.3	0.23

TABLA 3. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD SLEDAI 2K

	Remisión (n=31)	No remisión (n=315)	<i>p</i>
Basal	6.6 ± 5.9	8.6 ± 6.1	0.08
AUC	67.9 ± 90.7	122.4 ± 136.1	0.03
AUC Primer año de seguimiento	13.7 ± 16.0	22.5 ± 23.5	0.08

TABLA 4. DAÑO CRÓNICO SLICC/ACR

	Remisión (n = 31)	No remisión (n = 315)	<i>p</i>
Basal	0.13 ± 0.43	0.11 ± 0.43	0.79
Final	0.84 ± 1.13	0.80 ± 1.25	0.87

TABLA 5. TRATAMIENTO

	Remisión (n = 31)	No remisión (n = 315)	<i>p</i>
Prednisona (PDN) <i>n</i> (%)	30(97)	307(97)	0.58
Azatioprina <i>n</i> (%)	14(45)	211(67)	0.02
Metotrexate <i>n</i> (%)	1(3)	37(12)	0.23
Ciclofosfamida oral <i>n</i> (%)	0	20(6)	0.24
Ciclofosfamida IV <i>n</i> (%)	4(13)	94(30)	0.04
Antimaláricos <i>n</i> (%)	23(74)	176(56)	0.05

TABLA 6. ANÁLISIS MULTIVARIADO. VARIABLES PREDICTORAS PARA REMISIÓN

	HR	IC (95%)	P
Género	1.8	0.80 – 3.80	0.16
Edad al diagnóstico	0.99	0.97 a 1.03	0.98
Alteraciones renales	0.68	0.30 – 1.51	0.34
Lupus discoide	1.22	0.47 – 3.16	0.68
SLEDAI 2K basal	1.0	0.94 – 1.08	0.90
SLEDAI 2K AUC Primer año de seguimiento	0.98	0.96 -1.01	0.15

ANEXO B. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LEG DEL ACR

Criterio	Definición
Eritema malar	Erupción fija, plana o alta, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos
Lesión discoide	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
Úlceras orales	Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
Serositis	Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
Transtorno renal	Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.
Trastorno neurológico	Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
Trastorno hematológico	Anemia hemolítica o leucopenia (< 4.000/mm ³) o linfopenia: (< 1.500/mm ³) o trombocitopenia (< 100.000/mm ³) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
Trastorno inmunológico	Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL).
Anticuerpo antinuclear	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente, en cualquier punto en el tiempo y en ausencia de drogas que se sabe están asociadas al síndrome de “lupus inducido por drogas”

Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnósticos de LEG (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente).

ANEXO C. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de estudio _____

Nombre _____

Número de registro _____ Fecha de ingreso a INCMNSZ $\frac{\quad}{d} / \frac{\quad}{m} / \frac{\quad}{a}$

Fecha de nacimiento $\frac{\quad}{d} / \frac{\quad}{m} / \frac{\quad}{a}$

Género ()H ()M

Estatura _____ Peso _____ IMC _____

Escolaridad 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 13 14 15 16 17 ≥ 18

Tabaquismo 0 1 No. de cigarrillos/día _____ Tiempo (años) _____

CARACTERÍSTICAS DEL LEG

Fecha de 1er criterio $\frac{\quad}{d} / \frac{\quad}{m} / \frac{\quad}{a}$

Fecha de 4to criterio $\frac{\quad}{d} / \frac{\quad}{m} / \frac{\quad}{a}$

Criterios:	Artritis	0	1
	Eritema malar	0	1
	Lupus discoide	0	1
	Úlceras orales	0	1
	Serositis	0	1
	Fotosensibilidad	0	1
	Alteraciones renales	0	1
	Neurológico	0	1
	Hematológico	0	1
	Inmunológico	0	1
	Anticuerpos antinucleares	0	1

Criterios acumulados _____

SLEDAI basal _____

ANEXO D. SLEDAI 2K

Puntos	Descriptor	Definición
8	Crisis	Reciente, excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.
8	Psicosis	Alteración en la percepción de la realidad incluidas alucinaciones, incoherencias, pérdida de asociaciones, pensamiento ilógico, desorganizado o comportamiento catatónico.
8	Síndrome orgánico cerebral	Alteración en las funciones mentales como orientación, memoria y otras funciones intelectuales, excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.
8	Alteración visual	Cambios en la retina por LEG, excluyendo hipertensión, infecciones o drogas.
8	Alteración pares craneales	Nueva aparición de neuropatía sensorial o motora con afección de los pares craneales.
8	Cefalea lúpica	Grave y persistente, sin respuesta a la analgesia, puede ser migrañosa.
8	ACV	Nuevo, excluir aterosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceraciones, gangrena, nódulos inflamatorios en los dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla, biopsia o angiograma propios de vasculitis.
4	Artritis	≥ 2 articulaciones con dolor o signos de inflamación.
4	Miositis	Dolor o debilidad en los músculos proximales, asociado a elevación de la CPK/aldolasa, cambios EMG o biopsias concluyente.
4	Cilindros en orina	Granulares o hemáticos.
4	Hematuria	> 5 hematíes/ campo, excluir cálculos, infección y otras causas.
4	Proteinuria	> 0.5 gr en 24 horas.
4	Piuria	> 5 leucocitos/ campo, excluir infección.
2	Exantema	Nueva aparición o recurrencia de erupción tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Anormal, pérdida de cabello en parche o difusa.
2	Úlceras mucosas	Nueva aparición o recurrencia de úlceras orales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce pleura, derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes datos: roce, derrame o confirmación por ECG o electrocardiograma.
2	Complemento bajo	CH50, C3 o C4 por debajo del límite de la normalidad.
2	Elevación DNA	Aumento de DNA.
1	Fiebre	> 38° c, excluir causas infecciosas.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ , excluir efecto por drogas.
1	Leucopenia	< 3.000 glóbulos blancos/mm ³ , excluir efecto por drogas.

ANEXO E. SLICC /ACR

Órgano	Descripción	Puntaje
OCULAR	Catarata (alguna vez)	0 1
	Retinopatía ó atrofia óptica	0 1
NEUROSIQUIATRICO	Alteraciones cognitivas o Psicosis.	0 1
	Convulsiones que requieren tratamiento durante 6 meses	0 1
	AVC (puntuación 2 si > de 1).	0 1 2
	Neuropatía craneal ó periférica. (excluyendo óptica)	0 1
	Mielitis transversa	0 1
RENAL	Aclaramiento de creatinina < 50 %	0 1
	Proteinuria igual ó mayor de 3,5 grs /24 horas o	0 1
	Enfermedad renal terminal	3
PULMONAR	Hipertensión pulmonar (crecimiento ventrículo derecho o refuerzo de P2)	0 1
	Fibrosis pulmonar (física o radiográfica)	0 1
	Pulmón encogido (radiográfico)	0 1
	Fibrosis pulmonar (radiográfico)	0 1
	Infarto pulmonar (radiográfico)	0 1
CARDIOVASCULAR	Angina ó bypass coronario	0 1
	IAM (puntuación 2 si > de 1)	0 1 2
	Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	0 1
	Valvulopatía (soplo diastólico o sistólico > de 3/6)	0 1
	Pericarditis (durante 6 meses) ó Pericardiectomía	0 1
VASCULAR PERIFERICO	Claudicación (durante 6 meses)	0 1
	Úlceras menores (en los pulpejos de los dedos)	0 1
	Amputaciones (dedos o miembros) (Puntuación 2 si > de 1 localización)	0 1 2
	Trombosis venosas (con edema, ulcera o estasis venoso)	0 1
GASTROINTESTINAL	Infarto ó resección de intestino por debajo de duodeno, bazo, hígado ó vesícula (puntuación 2 si > de 1 localización)	0 1 2
	Insuficiencia mesentérica	0 1
	Peritonitis crónica	0 1
	Estenosis ó cirugía del tracto GI superior	0 1
	Insuficiencia pancreática (que requiera sustitución enzimática) ó pseudoquistes	0 1
	MUSCULOESQUELETICO	Atrofia ó debilidad
Artritis deformante ó erosiva (incluye deformidades reducibles) (excluye N. avascular)		0 1
Osteoporosis con fracturas ó colapsos vertebrales (excluye N. avascular)		0 1
Necrosis avascular (puntuación 2 si > de 1)		0 1 2
Osteomielitis		0 1
Ruptura de tendones		0 1

PIEL	Alopecia cicatricial crónica	0	1
	Cicatrices extensas o paniculitis, diferente a afectación de cuero cabelludo o pulpejos	0	1
	Úlceras cutáneas de más de 6 meses, excluyendo trombosis	0	1
INSUFICIENCIA GONADAL PREMATURA		0	1
DIABETES (que requiera tratamiento)		0	1
NEOPLASIAS (documentadas tras biopsia, excluyendo displasias)		0	1 2

XIV. REFERENCIAS

1. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 617-39.
2. Urowitz MB, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221-25.
3. Gladman DD, Urowitz MB, LeBlanc W. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus - predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994; 21:2239-41.
4. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, Ibañez D, Gladman D. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32: 1467-72.
5. Drenkard C, Alarcón-Segovia D. The new prognosis of systemic lupus erythematosus: Treatment-free remission and decreased mortality and morbidity. *IMAJ* 2000; 2: 382-7.
6. Urowitz MB, Gladman DD. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: The university of Toronto lupus clinic experience. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 211-21.
7. Fomiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. High disease activity at baseline does not prevent a remission in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38: 724-7.
8. Drenkard C, Villa AR, Garcia-Padilla C, Pérez-Vázquez ME, Alarcón-Segovia D. Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1996; 75: 88-98.
9. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39: 238-44.
10. Schneider M. Response and remission criteria for clinical trials in lupus: what can we learn from other diseases? *Lupus* 1999; 8: 627-31.
11. Ravirajan CT, Rose L, Mac Gowan JR, Isemberg DA. An analysis of clinical disease activity and nephritis associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross sectional study. *Rheumatology Oxford* 2001; 40: 1405-12.

12. Pons–Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2004; 83: 1-17.
13. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long term study of hidroxicloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erithematosus. The canadian hidroxicloroquine study group. *Lupus* 1998; 7: 80-5.
14. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-91.
15. Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. Summarizing disease features over time: I Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1977-82.
16. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzmán J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23:846-9.
17. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29:288-91.
18. Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. Adjusted mean systemic lupus erythematosus disease activity index 2K is a predictor of outcome in SLE. *J Rheumatol* 2005; 32: 824-7.
19. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith E, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1996; 39:363-69.
20. Gladman DD, Glodsmith CH, Urowitz MB, et al. The systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison *J Rheumatol* 2000; 27: 373-6.

21. Brunner HI, Feldman BM, Urowitz MB, Gladman DD. Item Weightings for the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology disease damage index Using Rash Analysis do not lead to an importantly improvement. *J Rheumatol* 2003; 30: 292-7.
22. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 Revised Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1982; 25: 1271-77.
23. McCoy T. Prolonged remission in lupus is rare, continued observation necessary. letter ACR.