



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

Título:

**“Validación De Los Criterios Propuestos Por
El GrupoSLICC Para El DiagnósticoY Clasificación
Del Lupus EritematosoGeneralizado”**

**Tesis De Posgrado
Que Para Obtener El Título De
Médico Especialista EnReumatología**

P R E S E N T A

**Dr. Felipe Rodríguez García
Alumno**

**Dr. Francisco Jorge Sánchez Guerrero
Tutorde la Tesis y Jefe del Departamento
De Inmunología y Reumatología**



México, D.F. 2010



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 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. FERNANDO GABILONDO NAVARRO

DIRECTOR DEL INCMNSZ

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALCOCER VARELA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
REUMATOLOGÍA**

DR. FRANCISCO JORGE SÁNCHEZ GUERRERO

TUTOR DE LA TESIS

AGRADECIMIENTOS

*A mis padres y hermanos,
por brindarme siempre su amor para seguir adelante....*

*A Guadalupe y su familia,
por su apoyo incondicional....*

ÍNDICE

I.	RESÚMEN.....	5
II.	ANTECEDENTES.....	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	17
V.	OBJETIVO.....	18
VI.	HIPÓTESIS.....	18
VII.	METODOLOGÍA.....	18
VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
IX.	RESULTADOS.....	24
X.	DISCUSIÓN.....	29
XI.	CONCLUSIONES.....	31
XII.	ANEXOS.....	32
XIII.	REFERENCIAS.....	39

I. RESUMEN

Introducción. La versión actual de los criterios ACR 1997 para la clasificación de LEG no ha sido validada nunca con fines diagnósticos. Recientemente, el grupo SLICC ha propuesto un nuevo grupo de criterios susceptibles de utilizarse con fines diagnósticos y que necesitan validación.

Objetivo. Validar los criterios propuestos por el grupo SLICC para el diagnóstico y clasificación de pacientes con LEG.

Material y Métodos. Se incluyeron 55 pacientes (Grupo A) hospitalizados en nuestro instituto por síntomas sistémicos de inicio reciente (<6 meses). En todos se realizó examen físico completo y todos los estudios que fueran pertinentes de acuerdo a su condición clínica; además de los exámenes necesarios para aplicar los criterios SLICC. El diagnóstico final se estableció sólo después de 6 meses. También se incluyeron 51 pacientes consecutivos (Grupo B) de una cohorte incipiente de pacientes con LEG (ACR 1997) en quienes se evaluó si reunieron los criterios SLICC durante los primeros 6 meses de su seguimiento en la cohorte. Finalmente 35 pacientes de las cohortes de AR temprana y SS fueron incluidos (Grupo C). La validez de los criterios SLICC con fines diagnósticos se evaluó en el Grupo A y la validez con fines de clasificación en todos los pacientes.

Análisis Estadístico. Se realizó análisis de prueba diagnóstica (Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN). La concordancia se estableció por la prueba kappa.

Resultados. Los pacientes en el grupo A tuvieron un promedio de edad de 37 años \pm 17 DE, 40 fueron mujeres. Los motivos de hospitalización fueron: fiebre, pérdida de peso, Sx. Nefrótico, Sx. Nefrítico, GMNRP, artritis, adenomegalia generalizada, citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenia). Los pacientes en el grupo B tuvieron un promedio de 29 años \pm 9.1 DE, 43 fueron mujeres. Los pacientes en el grupo C tuvieron un promedio de edad de 40 años \pm 14 DE, 30 fueron mujeres. Sus diagnósticos fueron AR seropositiva (FR+ y APCC+, n=16), AR seronegativa (FR- y APCC -, n=16) y SSp con manifestaciones extraglandulares (n=3).

En el grupo A, 21/55 (38%) tuvieron diagnóstico de LEG y tuvieron una concordancia con los criterios de ACR de 87.3, con una kappa de 74.5. También entre los pacientes de todos los grupos hubo concordancia de 92.2, kappa 84.3. Los resultados con fines diagnósticos fueron: sensibilidad 90.5% (IC 95% 82.7-98.3), especificidad 76.5% (IC 95% 70.8-82.2), VPP 70% (IC 95% 58.0-82.0), VPN 93% (IC 95% 88.0-99.7). Los resultados con fines de clasificación fueron: sensibilidad 95.8% (IC 95% 91.2-100), especificidad 85.5% (IC 95% 77.2-93.8), VPP 87.3% (IC 95% 80.0-94.7), VPN 95.2% (IC 95% 89.8-100).

Conclusión. Los criterios actuales del ACR y los propuestos por SLICC son útiles para el diagnóstico y clasificación de pacientes con LEG. Sin embargo, estos últimos se desarrollan mejor para la clasificación que para el diagnóstico.

II. INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Desde la aparición en 1971 de los primeros criterios de clasificación para LEG^{1, 3} (tabla 1), su uso y aplicación han tenido un gran impacto. Como estos se realizaron en los años 60's carecían de criterios inmunológicos más allá de la presencia de células LE, además de que no existía estandarización de las técnicas de laboratorio empleadas^{2, 4}.

Criterio	Definición
Eritema facial (alas de mariposa)	Eritema difuso, plano o elevado sobre las eminencias malares y/o puente nasal: puede ser unilateral
Lupus discoide	Parches eritematosos elevados con costra queratótica adherente; cicatrización atrófica: puede presentarse en cualquier parte del cuerpo
Fenómeno de Raynaud	Requiere 2 fases de color, por historia u observación del médico
Alopecia	Pérdida rápida de grandes cantidades de cabello, por historia u observación del médico
Fotosensibilidad	Reacción inusual a la exposición a la luz solar, por historia u observación del médico
Ulceración oral o nasofaríngea	
Artritis sin deformidad	Una o más articulaciones periféricas con cualquiera de los siguientes: dolor al movimiento, derrame o edema periarticular
Células LE	2 o más células LE clásicas vistas en una ocasión o una célula vista en dos ocasiones usando un método publicado
STS falso positivo crónico	Por al menos 6m y confirmado por PTI o Prueba de Reiter
Proteinuria profusa	>3.5 gr/d
Cilindros celulares	Pueden ser eritrocitarios, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos

Uno o ambos	Pleuritis – historia de dolor pleurítico o frote auscultado por médico o RXTx con engrosamiento pleural o derrame Pericarditis – documentada por EKG o frote
Uno o ambos	Psicosis Convulsiones – por historia u observación del médico en ausencia de fármacos o uremia
Uno o más	Anemia hemolítica Leucopenia - <4000/mm ³ en 2 o más ocasiones Trombocitopenia - <100,000/mm ³

Cuadro 1. Criterios American Rheumatism Association 1971

Fue así como con las consideraciones del Dr. Daniel J. McCarty, la American Rheumatism Association realizó una actualización de los criterios de 1971.

El surgimiento en 1982 de los criterios revisados por el actual American College of Rheumatology⁶ (tabla 2), trajo consigo la disminución a 11 criterios y la incorporación de los anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA nativo y la prueba serológica falsa positiva para sífilis. Sin embargo, el desarrollo tecnológico y el conocimiento más amplio de la fisiopatología de la enfermedad hicieron necesaria una nueva revisión de los criterios en los años posteriores¹⁴.

Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, tiende a respetar surco nasogeniano
Lupus discoide	Parches elevados eritematosos con costra queratotica adherente y cicatrización atrófica
Fotosensibilidad	Exantema como resultado de reacción inusual a la luz solar, por historia del paciente u observación del médico

Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente no dolorosa observada por el médico
Artritis	Artritis no erosiva que involucra 2 o mas articulaciones, caracterizadas por dolor, edema o derrame
Serositis	Pleuritis – historia convincente de dolor pleural o frote pleural auscultado por médico o derrame pleural o, Pericarditis - documentado por EKG o frote o evidencia de derrame pericárdico
Alteración renal	Proteinuria persistente >0.5 gr/d o >3+ en prueba semicuantitativa o, Cilindros celulares – pueden ser celulares, hemoglobina, granulares, tubulares, granulares o mixtos
Alteración neurológica	Convulsiones – en ausencia de fármacos o alteración metabólica o, Psicosis – en ausencia de fármacos o alteración metabólica
Alteración hematológica	Anemia hemolítica – con reticulocitosis o, Leucopenia - <4000/mm ³ en ≥2 ocasiones o, Linfopenia - <1500/mm ³ en ≥2 ocasiones o, Trombocitopenia - <100,000/mm ³ en ausencia de fármacos
Alteración inmunológica	Células LE positivas o, Anti-DNA positivo o, Anti-SM o, VDRL falso positivo al menos 6m confirmado por FTA-Abs
Anticuerpos antinucleares	Titulo anormal de ANA por IFI o un equivalente en cualquier punto del tiempo y en ausencia de fármacos asociados a “ <i>lupus inducido por fármacos</i> ”

Tabla 2. American College of Rheumatology 1982

Los criterios ACR de 1982 revisados en 1997¹⁴ (tabla 3), incorporaron el conocimiento de los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lupico pero no modificaron en gran medida la sensibilidad y especificidad ya conocidas. Sin embargo, son los criterios que se emplean actualmente en la práctica diaria incluso con fines diagnósticos ante la ausencia de criterios creados específicamente con esta finalidad.

Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, tiende a respetar surco nasogeniano
Eritema discoide	Parches elevados eritematosos con costra queratótica adherente y cicatrización atrófica
Fotosensibilidad	Exantema como resultado de reacción inusual a la luz solar, por historia del paciente u observación del médico
Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente no dolorosa observada por el médico
Artritis	Artritis no erosiva que involucra 2 o más articulaciones, caracterizadas por dolor, edema o derrame
Serositis	Pleuritis – historia convincente de dolor pleural o frote pleural auscultado por médico o derrame pleural o, Pericarditis - documentado por EKG o frote o evidencia de derrame pericárdico
Alteración renal	Proteinuria persistente >0.5 gr/d o >3+ en prueba semicuantitativa o, Cilindros celulares – pueden ser celulares, hemoglobina, granulares, tubulares, granulares o mixtos
Alteración neurológica	Convulsiones – en ausencia de fármacos o alteración metabólica o, Psicosis – en ausencia de fármacos o alteración metabólica
Alteración hematológica	Anemia hemolítica – con reticulocitosis o, Leucopenia - <4000/mm ³ en ≥2 ocasiones o, Linfopenia - <1500/mm ³ en ≥2 ocasiones o, Trombocitopenia - <100,000/mm ³ en ausencia de fármacos
Alteración inmunológica	Anti-DNA Anti-SM Antifosfolípidos positivos, basados en: - anticardiolipina IgG o IgM - AL positivo - VDRL falso positivo por al menos 6 meses confirmado por FTA-Abs
Anticuerpos antinucleares	Título anormal de ANA por IFI o un equivalente en cualquier punto del tiempo y en ausencia de fármacos asociados a “ <i>lupus inducido por fármacos</i> ”

Tabla 3. American College of Rheumatology revised criteria 1997

Cabe destacar el hecho de que ninguno de los grupos de criterios señalados anteriormente fue sometido a un proceso de validación en pacientes con diagnóstico reciente de LEG o con otras enfermedades que pudieran semejar las manifestaciones clínicas del mismo^{9, 10, 11, 12}. Cuando se hizo una comparación con enfermedades como escleroderma y dermatomiositis, esta se hizo en retrospectiva mediante la base de datos del Scleroderma Criteria Cooperative Study (SCCS), obteniendo una sensibilidad de 78-96%, con especificidad 89-100% para los criterios ACR 1982.

Actualmente el estándar de oro para el diagnóstico es la opinión de experto y este puede confirmarse por la estabilidad del mismo en el tiempo. Los sesgos de selección pueden disminuirse mediante el empleo de pacientes tratados de forma consecutiva con controles poblacionales que representen el verdadero problema diagnóstico y que sean validados en población nueva¹¹.

Se han realizado otros intentos por mejorar la sensibilidad y especificidad de los criterios asignando un valor específico a cada criterio mediante el empleo del Teorema de Bayes desde los años 60's por Leonhardt, Rupe y Mustakallio, posteriormente en 1984 Clough (tabla 4) y más recientemente la Dra. Costenbader pero todos tienen la limitación de la elevada complejidad y poca practicidad^{7, 16}.

Criterio	Puntaje
Exantema malar	1.0
Exantema discoide	1.5
Fotosensibilidad	0.6
Ulceras orales	0.1
Artritis	0.1
Serositis	0.6
Enfermedad Renal	
a. proteinuria	1.0
b. cilindros celulares	1.5
Enfermedad neurológica	0.7
Enfermedad hematológica	1.5
Serología	
a. ANA +, sin DNA ni SM	0.5
b. ANA +, DNA y SM –	0.3
c. ANA +, DNA +, SM –	1.3
d. ANA +, DNA -, SM +	1.3
e. ANA, DNA y SM +	1.4
f. ANA -, con DNA y SM – o desconocidos	-1.8
Alopecia	0.6
Fenómeno de Raynaud	0.3

Tabla 4. Criterios Clough 1984. Puntaje de 2 posibilidad diagnóstica 20%, puntaje de 4 posibilidad diagnóstica 95%

El grupo SLICC realizó recientemente una revisión de los criterios de clasificación del LEG desde varios puntos de vista. El objetivo de esta metodología fue reunir los requerimientos señalados por el Dr. Fries para la validación de criterios para LEG. El grupo SLICC destacó como principales inconvenientes de los criterios actuales, la duplicación de términos referentes a lupus cutáneo (fotosensibilidad y eritema malar), la carencia de muchas otras manifestaciones de lupus cutáneo, la omisión de los múltiples manifestaciones neurológicas y la necesidad de utilizar nuevas técnicas de laboratorio en la evaluación de las proteínas urinarias (índice proteinuria/creatinuria), la omisión de los niveles del complemento, la necesidad de incluir los conceptos más actuales y relevantes en el tema relacionado con los anticuerpos anti-fosfolípidos (anti β 2GP1) y resalta la importancia de dar un papel central al daño renal como criterio de enfermedad.

Los criterios propuestos por el grupo SLICC fueron validados en 716 pacientes de 25 centros distintos, la mayoría del Hospital Johns Hopkins (n=171). Cada uno de los pacientes fue evaluado por 26-32 médicos. Los criterios que fueron predictivos para el diagnóstico de LEG se dividieron en dos grupos: inmunológicos y clínicos. La tabla 5 enlista estos criterios y provee detalles respecto a cada una de las definiciones.

Criterios Clínicos

1.- Lupus cutáneo agudo/subagudo: incluyendo eritema malar de lupus (no contar si es discoide), lupus buloso, variante de necrosis epidérmica tóxica por LEG, eritema maculopapular del LEG, eritema fotosensible del LEG (en ausencia de dermatomiositis) o lupus cutáneo subagudo (psoriasiforme no indurado y/o lesiones policíclicas anulares que resuelven sin dejar cicatriz aunque ocasionalmente con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias).

2.- Lupus cutáneo crónico: incluyendo eritema discoide clásico localizado (por arriba del cuello), generalizado (por arriba y por debajo del cuello); lupus hipertrófico (verrucoso), paniculitis lupica (profundo), lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, sabañones lúpicos, lupus discoide/sobreposición de liquen plano

3.- Ulceras orales/nasales: paladar, boca, lengua o úlceras nasales en ausencia de otras causas tales como vasculitis, infección (herpes), Behcet, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y comidas ácidas.

4.- Alopecia no cicatrizal (adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con ruptura capilar visible), en ausencia de otras causas tales como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro y alopecia androgénica.

5.- Sinovitis inflamatoria ≥ 2 articulaciones caracterizadas por inflamación o derrame o dolor en 2 o más articulaciones y 30 minutos o más de rigidez matutina.

6.- Serositis: típica pleuritis por más de un día o derrame pleural o frote pleural; dolor pericárdico típico (dolor con el decúbito que mejora con la posición de sentado) por más de un día o derrame pericárdico, o frote pericárdico o pericarditis por EKG en ausencia de otras causas tales como infección, uremia y pericarditis por Dressler.

7.- Renal: proteinuria/creatinuria (o proteínas en orina de 24 hrs) representando 500 mg de proteínas de 24 hrs o presencia de cilindros eritrocitarios

8.- Neurológico: convulsiones, psicosis, moneuritis múltiple en ausencia de otras causas conocidas tales como vasculitis primaria, mielitis, neuropatía cranial o periférica en ausencia de otras causas conocidas tales como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus, estado confusional agudo en ausencia de otras causas incluyendo metabólicas, tóxicas, uremia y fármacos.

9.- Anemia hemolítica

10.- Leucopenia (4000/mm³ al menos una ocasión) en ausencia de otras causas conocidas tales como Felty, fármacos o hipertensión portal o Linfopenia (<1000/mm³ al menos una ocasión) en ausencia de otras causas conocidas tales como corticosteroides, fármacos o infección.

11.- Trombocitopenia (<100,000/mm³ al menos una ocasión) en ausencia de otras causas conocidas tales como fármacos, hipertensión portal o PTT.

Criterios Inmunológicos

1.- ANA por arriba del rango de referencia del laboratorio

2.- DNA-dc por arriba del rango de referencia del laboratorio (ELISA >2 veces el rango de referencia)

3.- Anti-SM

4.- Anticuerpos antifosfolípidos, cualquiera de los siguientes:

- AL
- VDRL falso positivo
- Anticardiolipina a títulos medios o altos (dos desviaciones estándar)
- Anti β 2GP1

5.- Complemento bajo:

- C3 bajo
- C4 bajo
- CH50 bajo

6.- COOMBS directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

Tabla 5. Criterios del Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2010

El diagnóstico de LEG basado en criterios SLICC 2010 se hace de la siguiente forma:

- Nefritis lupica confirmada por Biopsia Renal Percutánea + ANA o DNA-dc positivos
- Presencia de 4 criterios, incluyendo al menos un criterio clínico y uno inmunológico

Para pacientes donde hubo consenso de expertos en el diagnóstico, los criterios SLICC clasificaron correctamente en un 94% a los pacientes con LEG vs 86% ACR 1997 y para aquellos en los que no hubo consenso de expertos, los criterios SLICC clasificaron correctamente en un 92% vs 93% ACR 1997.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta diversos órganos¹. A nivel mundial es nueve veces más frecuente en mujeres que en hombres y más prevalente en personas de raza afroamericana e hispana. En México no existen datos sobre la incidencia de la enfermedad.

El reconocimiento temprano de la enfermedad puede ayudarnos a prevenir las complicaciones relacionadas con el curso crónico de la enfermedad. Dado que el LEG es una enfermedad que involucra mayor número de órganos con el paso del tiempo, su diagnóstico en forma tardía no implica un reto diagnóstico; no así, la presentación temprana de la enfermedad la cual puede confundirse con otras enfermedades sistémicas.

Desde la aparición de los criterios de clasificación de la American Rheumatology Association en 1971², se han realizado diversos intentos por mejorar la sensibilidad y especificidad de los mismos. Sin embargo, cada uno de los criterios existentes cuenta con defectos susceptibles de corregirse. Por ejemplo: los criterios ARA 1971 no contaban con criterio inmunológico más allá de las células LE^{2, 3, 4, 5}, los criterios ACR 1982 adolecen de la presencia de anticuerpos para síndrome antifosfolípido^{6, 7, 8, 9, 10, 11}, los criterios ACR revisados en 1997 incorporan la presencia de anticuerpos anticardiolipina^{12, 13, 14} pero no incluyen a los anticuerpos anti-β 2 glicoproteína 1 y en todos ellos no se toma en cuenta el papel de los niveles de complemento, la presencia de nuevos

anticuerpos, el reconocimiento de otras manifestaciones de la enfermedad y las definiciones de los criterios que en algunos casos hacen mucha referencia a la subjetividad^{15, 17}.

La propuesta de los criterios de la Clínica de Cleveland, a los que se les asignó un valor numérico de acuerdo a Teorema de Bayes y posteriormente la Dra. Costenbader con la incorporación de los anticuerpos antifosfolípidos y la patología renal mejoraron la sensibilidad y especificidad de los mismos. Sin embargo, la complejidad que representaba su uso limitó su difusión y empleo de forma universal^{7, 16}.

Debido a todas estas limitantes y de acuerdo con las recomendaciones del Dr. Fries¹¹ para la generación más adecuada de criterios diagnósticos y su validación; el Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), realizó una propuesta de modificación a los mismos. Estos nuevos criterios de clasificación suponen una nueva oportunidad de empleo como Criterios Diagnósticos de LEG en el caso de los pacientes con síntomas sistémicos de inicio reciente. Su aplicación en pacientes sin diagnóstico reumatológico con síntomas sistémicos de inicio reciente (<6 meses) y una gama amplia de controles aseguran un proceso de validación en un contexto clínico más adecuado, el cual es un problema común en los servicios de Medicina Interna y Reumatología.

IV. JUSTIFICACIÓN

Aunque en nuestro país no contamos con suficientes datos para tener una idea precisa de la incidencia y prevalencia de las enfermedades reumatológicas, sabemos que constituyen uno de los principales motivos de incapacidad y esto pudiera derivarse del retraso en su diagnóstico¹⁸.

Hasta el momento no existe una herramienta de diagnóstico adecuada al problema diagnóstico que representan los pacientes con lupus eritematoso generalizado.

El grupo SLICC, propone sus criterios de clasificación para LEG, lo que supone una nueva oportunidad de empleo como Criterios Diagnósticos en el caso de los pacientes con síntomas sistémicos de inicio reciente. La comparación de estos con pacientes diagnosticados recientemente con LEG y una gama amplia de controles (LEG de inicio reciente, artritis reumatoide temprana, síndrome de sjögren primario) aseguran un proceso de validación en un contexto clínico más adecuado, el cual es un problema común en los servicios de Medicina Interna y Reumatología.

De esta forma realizamos un estudio de prueba diagnóstica para validación de los criterios SLICC como criterios diagnósticos y clasificatorios de LEG.

V. OBJETIVO

El objetivo primario del estudio fue validar los criterios propuestos por el grupo SLICC para diagnóstico y clasificación de Lupus Eritematoso Generalizado en la población de estudio.

VI. HIPÓTESIS

- H0: Los criterios del grupo SLICC, no discriminan de manera adecuada al LEG de otras enfermedades con síntomas sistémicos
- H1: Los criterios del grupo SLICC, discriminan de manera adecuada al LEG de otras enfermedades con síntomas sistémicos

VII. METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio transversal, comparativo

Población. Se reclutaron pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período de Junio 2009 a Junio 2010.

Criterios de Inclusión. Se incluyeron tres grupos de pacientes:

1. Grupo A. Cincuenta y cinco pacientes del servicio de Hospitalización del INCMNSZ (Grupo A), con síntomas sistémicos (pérdida de peso, fiebre de origen desconocido, artritis, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, GMNRP y citopenias), con una duración no mayor a 6 meses desde su inicio, hombres/mujeres mayores de 18 años.

Todos los participantes fueron evaluados durante el período requerido para su protocolo diagnóstico con historia clínica convencional, exámen físico completo, exámen físico por reumatólogo y se obtuvieron muestras de sangre completa y orina para realizar: ANA, DNA-dc, anti-SM, anti-cardiolipina isotipos IgA/IgG/IgM, anti β 2GP1 isotipos IgG/IgM, VDRL (y en caso necesario FTA-ABS), COOMBS directo, anticoagulante lupico, C3, C4, CH50, biometría hemática completa (y en caso necesario reticulocitos y haptoglobinas), examen general de orina, creatinina en orina de 24 hrs y proteínas en orina de 24 hrs.

2. Grupo B. Cincuenta y un pacientes de la cohorte incipiente de LEG del INCMNSZ, que fueron reclutados durante el año inmediato anterior al estudio y en quienes se evaluó si reunían los criterios del grupo SLICC dentro de los primeros 6 meses de su seguimiento en la cohorte. No se realizaron exámenes inmunológicos complementarios de los pacientes de esta cohorte.
3. Grupo C. Treinta y cinco pacientes de las cohortes de artritis temprana y Sx. Sjögren con manifestaciones extra-glandulares, durante los primeros 12 meses de seguimiento en dichas cohortes. No se realizaron exámenes

inmunológicos complementarios de los pacientes de las cohortes participantes.

A todos los participantes se les aplicaron los criterios SLICC por 2 reumatólogos en formación y un reumatólogo experimentado (Anexo 1). El diagnóstico definitivo en los pacientes del Grupo A se consideró únicamente después de 6 meses de evolución del motivo del ingreso. Todos los participantes firmaron carta de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

Únicamente se excluyeron los pacientes que no firmaron la Carta de Consentimiento. Anexo 2.

Criterios de Eliminación

1. Pacientes que por su gravedad fallecieron sin un diagnóstico definitivo durante el estudio.
2. Pacientes que no contaban con valoración completa (clínica y de laboratorio).

Definición de variables

Todas las definiciones necesarias se han incluido en el texto de la introducción y forman parte de los criterios ACR 1997 y SLICC.

Variable	Tipo
1. Lupus cutáneo agudo (presencia/ausencia)	Nominal
2. Lupus cutáneo subagudo (presencia/ausencia)	Nominal
3. Lupus cutáneo crónico (presencia/ausencia)	Nominal
4. Úlceras orales/nasales (presencia/ausencia)	Nominal
5. Alopecia no cicatrizal (presencia/ausencia)	Nominal
6. Sinovitis inflamatoria (presencia/ausencia)	Nominal
7. Serositis (presencia/ausencia)	Nominal
8. Índice proteinuria/creatinuria (valor)	Cuantitativa
9. Prueba cualitativa de proteinuria (+/++/+++)	Ordinal
10. Proteinuria de 24 hrs (gr/24 hrs)	Cuantitativa
11. Convulsiones (presencia/ausencia)	Nominal
12. Psicosis (presencia/ausencia)	Nominal
13. Mononeuritis (presencia/ausencia)	Nominal
14. Mielitis transversal (presencia/ausencia)	Nominal
15. Mielitis longitudinal (presencia/ausencia)	Nominal
16. Neuropatía craneal (presencia/ausencia)	Nominal
17. Estado confusional agudo (presencia/ausencia)	Nominal
18. Leucopenia <4000 mm ³ (presencia/ausencia)	Nominal
19. Linfopenia <1000 mm ³ (presencia/ausencia)	Nominal
20. Trombocitopenia <100 000 mm ³ (presencia/ausencia)	Nominal
21. Anticuerpos antinucleares (presencia/ausencia y patrones)	Nominal
22. Anticuerpos anti-DNAc (presencia/ausencia y niveles en IU/mL)	Nominal
23. Anticuerpos anti-SM (presencia/ausencia y niveles en U/mL)	Nominal
24. Anticuerpos anti fosfolípidos	
a. AL (presencia/ausencia)	Nominal
b. VDRL falso + (presencia/ausencia)	Nominal
c. aCL isotipos IgA/IgG/IgM (presencia/ausencia y niveles en UAPL, UGPL y UMPL respectivamente)	
d. anti β2GP1 isotipos IgG/IgM (presencia/ausencia y niveles en U/mL para ambos)	Nominal
25. Niveles de complemento	Nominal
a. C3 (niveles)	
b. C4 (niveles)	Cuantitativa
c. CH50 (niveles)	Cuantitativa

26. COOMBS directo (presencia/ausencia)	Cuantitativa
27. Eritema malar (presencia/ausencia)	Nominal
28. Eritema discoide (presencia/ausencia)	Nominal
29. Tiempo de evolución del motivo de ingreso o estudio (meses)	Nominal
30. Variable desenlace: LEG (presencia/ausencia)	Cuantitativa Nominal

Aspectos Éticos

Todo el estudio se desarrolló de acuerdo a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para su inclusión en el estudio. Anexo 2.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, media y DE para las variables demográficas y las continuas mediante tablas de 2x2.

La concordancia de los criterios (ACR y SLICC) se estableció por la prueba kappa.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

IX. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 141 pacientes, de cuáles en el grupo A hubo un promedio de edad de 37 años \pm 17 años (DE), 40 mujeres y 15 hombres (tabla 6. Características basales de cada grupo).

Característica	Valores
Edad, años \pm DE	
Grupo A	37 \pm 17.0
Grupo B	29 \pm 9.1
Grupo C	40 \pm 14.0
Motivos de Ingreso Grupo A	<i>n</i>
Fiebre	16
Pérdida de peso	8
Sx. Nefrótico, Sx. Nefrítico, GMNRP	9
Adenomegalia generalizada	2
Artritis	4
Citopenias	3
Otros: debilidad muscular, psicosis, ascitis, F. Raynaud, Abdomen agudo	13
Grupo C	<i>n</i>
AR seropositiva	16
AR seronegativa	16
Sjögren	3

Tabla 6. Características basales de cada grupo

El gráfico 1 muestra la distribución porcentual de los motivos de hospitalización para el grupo A.

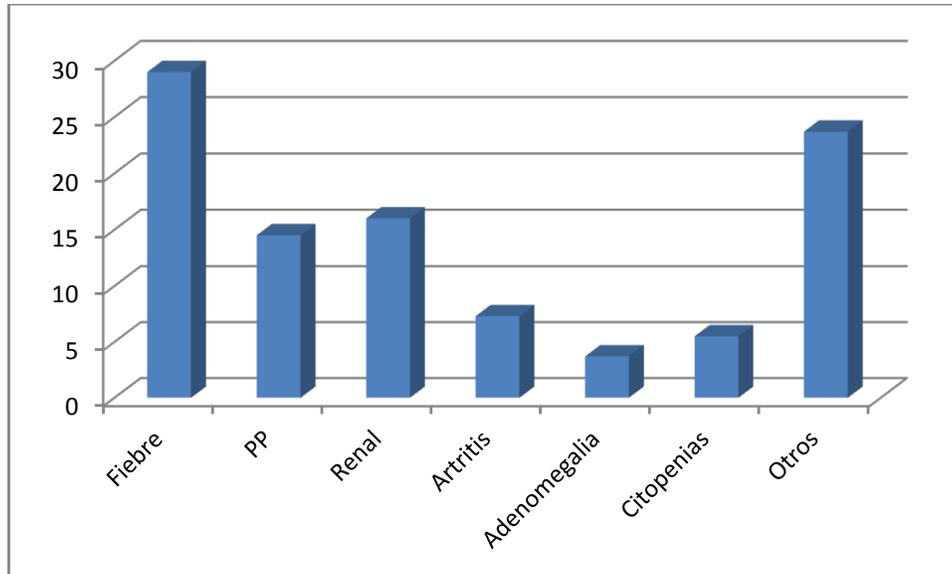


Gráfico 1. Distribución porcentual de los motivos de hospitalización del Grupo A. PP: pérdida de peso, Renal: incluye Sx. Nefrótico, Sx. Nefrítico, GMNRP; Citopenias incluye anemia hemolítica autoinmune, leucopenia, Linfopenia, trombocitopenia

El porcentaje de presentación de cada uno de los criterios SLICC en los pacientes del Grupo A con diagnóstico definitivo de LEG, se muestran en la gráfica

2.

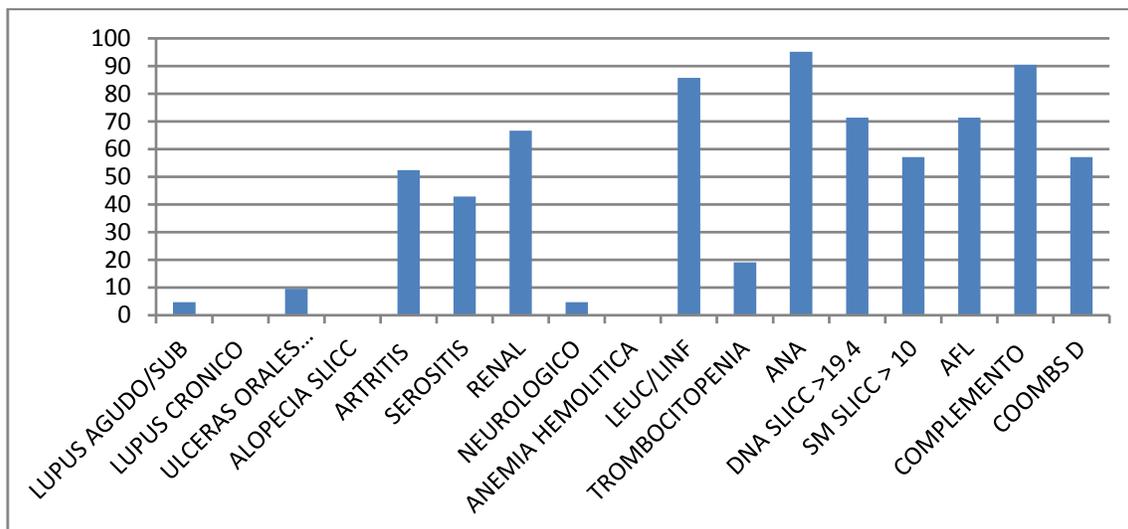
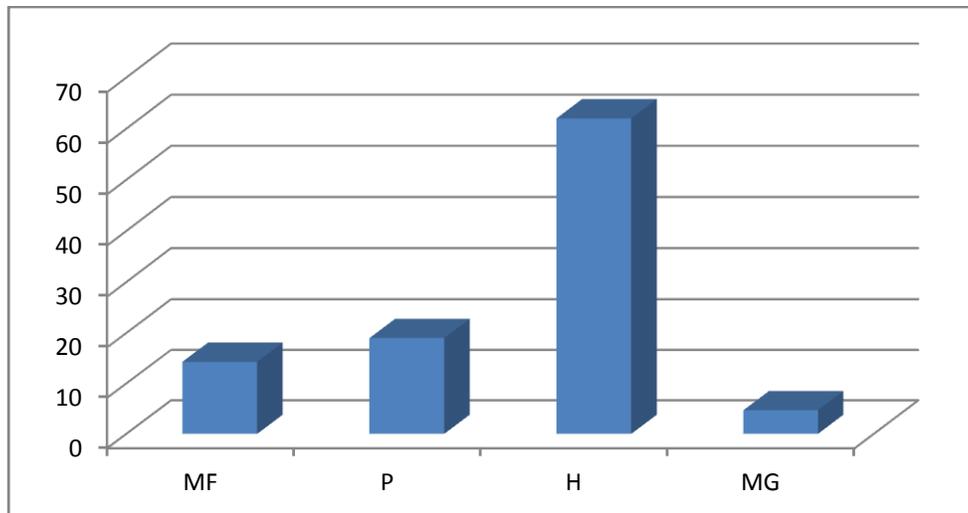


Gráfico 2. Porcentaje de presentación de cada uno de los criterios SLICC en los pacientes del Grupo A con diagnóstico definitivo de LEG.

La Gráfica 3 muestra los patrones de Anticuerpos Antinucleares más comunes entre los pacientes del Grupo A con diagnóstico definitivo de LEG.



Gráfica 3. Porcentaje de la distribución de Anticuerpos Antinucleares en los pacientes del Grupo A con diagnóstico definitivo de LEG. MF: Moteado Fino, P: Periférico, H: Homogéneo, MG: Moteado Grueso.

Únicamente 6/21 pacientes con diagnóstico definitivo de LEG (28.5%), no cumplieron el criterio de positividad de anticuerpos anti-DNA_{dc} y de aquellos con anticuerpos anti-DNA_{dc} positivos el nivel promedio fue de 1267 IU/mL (rango 27.6-3641).

Para anticuerpos anti-SM, 9/21 pacientes con diagnóstico definitivo de LEG (42.8%), no cumplieron el criterio de positividad y aquellos con anticuerpos anti-SM positivos, tuvieron un nivel promedio de 695 U/mL (rango 6.9-3140).

Con la modificación en los umbrales de positividad para anticuerpos anticardiolipina, sólo un paciente fue positivo para aCL IgG (>22.17 UGPL); promedio del grupo 13.8 UGPL (rango 3.3-109.9) y 10 pacientes fueron positivos para aCL IgM (>8.3 UMPL); promedio del grupo 20.9 UMPL (rango 1.6-164.5).

Para positividad de anticuerpos anti- β 2GP1, 13/21 (61.9%), fueron negativos para anti- β 2GP1 isotipo IgM (<3.4 U/mL); promedio del grupo 8.2 U/mL (rango 1.3-62). Sólo un paciente tuvo anticoagulante lupico positivo y otro VDRL falso positivo confirmado por FTA-Abs.

Un total de 15/21 pacientes (71%), cumplieron el criterio de Anti fosfolípido (+) por SLICC.

Noventa por ciento de los pacientes (19/21) presentaron hipocomplementemia, complemento C3 nivel promedio 29.2 (rango 6.0-52.1) y complemento C4 nivel promedio 7.3 (rango 1.6-12.1).

Los pacientes en el grupo B tuvieron un promedio de 29 años \pm 9.1 años (DE), 43 mujeres y 8 hombres. Los pacientes en el grupo C tuvieron un promedio de edad de 40 años \pm 14 años (DE), 30 mujeres y 5 hombres. Sus diagnósticos fueron artritis temprana seropositiva (FR+ y APCC+, n=16), artritis temprana seronegativa (FR- y APCC -, n=16) y Sx. Sjögren Primario con manifestaciones extra-glandulares (n=3). (Tabla 6. Características basales de cada grupo).

En el grupo A, 21/55 (38%) tuvieron diagnóstico de LEG y tuvieron una concordancia con los criterios de ACR de 87.3%, con una kappa 74.5. También entre los pacientes de todos los grupos hubo concordancia de 92.2%, con una kappa de 84.3.

Los resultados de la aplicación de los criterios SLICC con fines diagnósticos en el Grupo A fueron: sensibilidad 90.5% (IC 95% 82.7-98.3), especificidad 76.5%

(IC 95% 70.8-82.2), VPP 70% (IC 95% 58.0-82.0), VPN 93% (IC 95% 88.0-99.7).

Ver Tabla 7.

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Diagnóstico de LEG				
Grupo A (n=55)				
Criterios ACR	85.7 (76.0-95.0)	82.4 (72.0-92.0)	74.5 (63.0-86.0)	90.6 (83.0-98.0)
Criterios SLICC	90.5 (82.7-98.3)	76.5 (70.8-82.2)	70.0 (58.0-82.0)	93.0 (88.0-99.7)

Tabla 7. Resultados con fines diagnósticos

Los resultados de la aplicación de los criterios SLICC con fines de clasificación en los 3 Grupos fueron: sensibilidad 95.8% (IC 95% 91.2-100), especificidad 85.5% (IC 95% 77.2-93.8), VPP 87.3% (IC 95% 80.0-94.7), VPN 95.2% (IC 95% 89.8-100). Ver Tabla 8.

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Clasificación de LEG				
Grupo A (n=55)				
Criterios ACR	94.4 (89.2-99.7)	88.4 (80.9-96.0)	89.5 (82.6-96.3)	93.9 (88.0-99.7)
Criterios SLICC	95.8 (91.2-100)	85.5 (77.2-93.8)	87.3 (80.0-94.7)	95.2 (89.8-100)

Tabla 8. Resultados con fines de clasificación

X. DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Generalizado es una enfermedad que representa un reto diagnóstico. Los criterios de clasificación del grupo SLICC representan el último esfuerzo de análisis estadístico, revisión clínica y consenso de expertos, que dieron por resultado a la nefritis lupica como criterio diagnóstico independiente o la presencia de 4 criterios (se requiere uno clínico y uno inmunológico) para la clasificación de LEG.

Las modificaciones de los criterios del grupo SLICC subsanan las deficiencias de los criterios del ACR 1997 en una variedad amplia de aspectos (cutáneo, hematológico, inmunológico, renal, neurológico, artritis). Sin embargo la sensibilidad y especificidad con respecto a los criterios ACR 1982 no cambio de forma significativa (Sensibilidad SLICC 95.8% vs 78-96% ACR, Especificidad SLICC 85.5% vs 89-100% ACR). Además, resaltamos el hecho de comparar los resultados de nuestro estudio con los obtenidos en la validación de los criterios ACR 1982 debido a que los revisados en 1997 nunca fueron validados.

Si bien los criterios SLICC se desarrollaron significativamente mejor que los del ACR durante su validación, en nuestra validación como criterios con fines diagnósticos y de clasificación los resultados fueron comparables a los del ACR.

Durante el empleo de los criterios SLICC pudimos observar mayor dificultad en su aplicación, principalmente debido a la definición de cada uno de ellos. Aunque se incorporan manifestaciones con mayor especificidad como las cutáneas y las neurológicas. Estas en conjunto con la anemia hemolítica y la

trombocitopenia tienen una muy baja prevalencia (<20%, úlceras orales/nasales 9.5%, trombocitopenia 19%, el resto <5%). Resalta el hecho de que en >50% de los pacientes estudiados hubo presencia de algún criterio inmunológico a pesar del incremento en los umbrales de positividad para algunos anticuerpos específicos (DNAdc, aCL IgA/IgG/IgM). Además en 90% de los pacientes se presentó hipocomplementemia (anteriormente no incluida como criterio).

Nuestro estudio tiene la fortaleza de contar con pacientes sin diagnóstico, reclutados de forma consecutiva, con un inicio reciente de enfermedad y con diagnóstico definitivo corroborado por la estabilidad del mismo después de 6 meses de haberse emitido. Además contamos con una gama amplia de otros padecimientos reumatológicos con manifestaciones sistémicas.

Una deficiencia en nuestro estudio es la carencia de anticuerpos y pruebas serológicas recientemente incorporadas (COOMBS directo, niveles de complemento), debido a las condiciones requeridas para la realización de las mismas y a que los datos de los grupos B y C se tomaron de las cohortes de seguimiento de LEG, AR, Sjögren en forma retrospectiva.

Finalmente, señalamos el hecho de la elevada probabilidad de diagnóstico de LEG al ingreso a nuestro instituto con algún síntoma sistémico, lo cual se explica ampliamente por el sesgo de referencia en relación al nivel de atención al que pertenecemos.

XI. CONCLUSIONES

Los criterios actuales del ACR y los propuestos por el grupo SLICC son útiles para el diagnóstico y clasificación de pacientes con LEG. Sin embargo, estos últimos se desarrollan mejor para la clasificación que para el diagnóstico.

XII. ANEXOS

Anexo 1.

DIAGNÓSTICO DE LEG POR CRITERIOS SLICC 2010

Nombre del paciente: _____ Registro: _____

Diagnóstico de ingreso: _____

Diagnóstico de egreso: _____

Diagnóstico a los 6 meses: _____

Fecha de evaluación en el estudio: __ __ / __ __ / __ __ (dd/mm/aa)

Tiempo de evolución del motivo de hospitalización: _____

DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de nacimiento: __ __ / __ __ / __ __ (dd/mm/aa)

Edad (años): __ __ Género: _____ M= masculino F= femenino

Estado civil: _____

1= soltero 2= casado 3= viudo 4= divorciado 5= separado 6= unión libre

Educación (años):

1__ 2__ 3__ 4__ 5__ 6__ 7__ 8__ 9__ 10__ 11__ 12__ 13__ 14__ 15__ 16__ >17__

SOMATOMETRÍA

Peso _____ kg Talla _____ cm IMC _____ kg/m² SC

Presión Arterial _____ F. cardíaca _____ F. respiratoria _____ Tº _____

ANTECEDENTES PERSONALES

Historia de enfermedad inmune (especificar): _____

CRITERIOS DE LEG ACR 1997

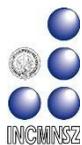
Eritema malar. Eritema fijo plano o elevado, sobre las eminencias malares, tendiente a respetar el surco nasolabial.	()
Eritema discoide. Eritema elevado en parches con cicatriz queratósica adherente y folicular y cicatrización atrófica que puede ocurrir en las lesiones más antiguas.	()
Fotosensibilidad. Exantema como resultado de una reacción inusual al sol por historia del paciente u observación del médico	()
Ulceras orales. Ulceración oral o nasofaríngea usualmente, no dolorosas observadas por el médico.	()
Artritis. Artritis no erosiva, involucra 2 o más articulaciones periféricas caracterizadas por dolor, edema o derrame.	()
Serositis: Pleuritis. Historia convincente de dolor pleurítico o frote auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural.	()
Pericarditis. Documentada por EKG o frote o evidencia de derrame pleural.	()
Renal: Proteinuria persistente ≥ 500 mg por día o $\geq 3+$ en prueba semicuantitativa	()
Presencia de cilindros celulares (eritrocitarios, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos)	()
Neurológico: Convulsiones (en ausencia de fármacos o condiciones metabólicas; ejemplo: uremia, cetoacidosis o alteración electrolítica)	()
Psicosis (en ausencia de fármacos o condiciones metabólicas; ejemplo: uremia, cetoacidosis o alteración electrolítica)	()
Hematológico: Anemia hemolítica (con reticulocitosis)	()
Leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones)	()
Linfopenia ($< 1500/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones)	()
Trombocitopenia ($< 100\ 000/\text{mm}^3$ en ausencia de fármacos)	()
Inmunológicos (especificar valores): Anti-DNAc en títulos anormales ELISA > 9.6 UI/mL _____	()
Anti-SM > 10 U/mL _____	()
Anticuerpos antifosfolípidos: Anticardiolipina IgG _____	()
Anticardiolipina IgM _____	()
Anticoagulante lúpico _____	()
VDRL falso positivo (positivo por al menos 6 meses, confirmado por FTA-Abs) __	()
ANA positivos por inmunofluorescencia indirecta (en ausencia de fármacos asociados a presencia de lupus inducido por fármacos)	()

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LUPUS ERITEMATOSO SLICC 2010

Lupus cutáneo agudo/subagudo	()
Lupus cutáneo crónico	()
Úlceras orales	()
Úlceras nasales. Úlceración oral o nasofaríngea usualmente, no dolorosas observadas por el médico.	()
Alopecia no cicatrizal	()
Sinovitis inflamatoria con edema observado por el médico ≥ 2 articulaciones o articulaciones dolorosas con rigidez matutina	()
Serositis: Pleuritis. Historia convincente de dolor pleurítico o frote auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural.	()
Pericarditis. Documentada por EKG o frote o evidencia de derrame pleural.	()
Renal: Proteinuria/creatinuria	()
Proteinuria de 24 hrs ≥ 500 mg	()
Presencia de cilindros eritrocitarios	()
Neurológico: Convulsiones	()
Psicosis	()
Mononeuritis múltiple	()
Mielitis Transversa	()
Longitudinal	()
Neuropatía craneal (especificar par) _____	()
Neuropatía periférica	()
Cerebritis (estado confusional agudo)	()
Anemia hemolítica.	()
Leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$)	()
Linfopenia ($<1000/\text{mm}^3$) al menos en una ocasión	()
Trombocitopenia ($<100\ 000/\text{mm}^3$) al menos en una ocasión	()
ANA positivos por inmunofluorescencia indirecta (en ausencia de fármacos asociados a presencia de lupus inducido por fármacos), especificar patrón y dilución	()
Nuclear Homogéneo _____	
Periférico _____	
Lamina nuclear _____	
Centromérico _____	
Centriolar _____	
Moteado grueso _____	
Moteado fino _____	

Ciclo celular Nucleolar _____ NuMA-1 _____ NuMA-2 _____ Centriolar _____ Centromérico _____ Citoplásmico Citoplásmico _____ Mitocondrial _____ Golgi _____ Citoesqueleto _____ Cualquier otro _____	
Anti-DNAc (ELISA) >19.4UI/mL _____	()
Anti-SM >10U/mL _____	()
Anticuerpos antifosfolípidos (especificar valores): Anticoagulante lúpico _____ () VDRL (+) falso positivo _____ () Anticardiolipina IgG _____ () Anticardiolipina IgM _____ () Anti-β2GP1 IgG _____ () Anti-β2GP1 IgM _____ ()	
Complemento bajo (especificar valores): C3 _____ () C4 _____ () CH50 _____ ()	
COOMBS Directo (+) en ausencia de anemia hemolítica (especificar dilución): _____ ()	

Anexo 2.



Carta de Consentimiento Informado Autorización para el uso y la divulgación de Información Médica Personal con Fines de Investigación

INVESTIGADORES: Dr. Rodríguez-García Felipe
Dra. Santana de Anda Karina
Dr. Sánchez-Guerrero Francisco Jorge
Teléfono: 54870900 Ext. 2601

INSTITUCIÓN: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” Vasco De Quiroga 15 Col. Sección XVI, Tlalpan. D.F.

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Utilidad clínica de los criterios del grupo SLICC para diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado en pacientes con síntomas sistémicos de inicio reciente, en comparación con los criterios ACR revisados en 1997”

PATROCINADOR: Departamento de Reumatología e Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

El presente formulario puede contener palabras que usted no entiende. Por favor solicite al personal o médico encargado del estudio que le explique las palabras o información que usted no entiende.

ANTECEDENTES Y PROPÓSITO

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta diversos órganos. En México es nueve veces más frecuente en mujeres que en hombres. A nivel mundial se presenta más frecuente en personas de raza afroamericana e hispana.

Se le está preguntando a usted si desea participar en un estudio con el fin de mejorar la forma de realizar el diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Si usted cumple con los requisitos para ingresar y decide formar parte de este estudio, se realizará lo siguiente:

1. Historia clínica convencional.
2. Exámen físico completo.

3. Exámen físico por reumatólogo.
4. Cuestionario estandarizado del protocolo.
5. Toma de muestra de sangre periférica (15 ml) para la realización de panel de autoanticuerpos completo.

Los investigadores pagarán por los procedimientos relacionados al estudio, por lo tanto usted no tendrá que efectuar ningún pago adicional.

RIESGOS

Ninguno, a excepción del malestar que implica la toma de la muestra de sangre. Raramente se presenta un hematoma en la región de la punción y el riesgo de infección es mínimo.

BENEFICIOS

Se complementará su estudio diagnóstico y se tomarán decisiones relevantes para su tratamiento por un panel de expertos sin ningún costo complementario.

CONFIDENCIALIDAD

La información obtenida de su prueba será registrada en formularios y enviados al Departamento de Inmunología y Reumatología de nuestro Instituto. Su nombre no aparecerá en algún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en este estudio es voluntaria. Usted no perderá algún beneficio de atención médica al cual normalmente tendría derecho si decide no participar.

NOMBRE Y NÚMEROS DE TELÉFONO A CONTACTAR

Si usted tiene alguna duda relacionada con el estudio o si desea preguntar algo acerca del estudio, por favor platique con los médicos del estudio:

Dr. Rodríguez-García Felipe

Dra. Santana de Anda Karina

Dr. Sánchez-Guerrero Francisco Jorge

Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Teléfono 54870900 EXT 2601

Se le proporcionará una copia fechada de este formulario de consentimiento informado.

DECLARACIÓN DEL PACIENTE

Mi participación en este estudio es voluntaria. He leído y entendido esta declaración de consentimiento e información y los riesgos descritos. La información obtenida será manejada con confidencialidad y sólo será utilizada con fines de investigación.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas y he quedado satisfecho con las respuestas que me han dado a todas ellas.

Nombre y firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del investigador

Fecha

Nombre y firma del testigo

Fecha

Nombre y firma del testigo

Fecha

XIII. REFERENCIAS

1. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE, Wallace SL. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643-648.
2. Lie TH, Rothfield NF. An evaluation of their preliminary criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1972;15:532-534.
3. Fries JF, Siegel RC. Testing the "preliminary criteria for the classification of SLE". *Ann Rheum Dis* 1973;32:171-177.
4. Canoso JJ, Cohen AS. A review of the use, evaluations and criticisms of the preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:917-921.
5. Lom-Orta H, Alarcón-Segovia D, Díaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus. Differences between patients who do, and who do not, fulfill classification criteria at the time of diagnosis. *J Rheumatol* 1980;7:831-837.
6. 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 Rheum* 1982;25:1271-1277.
7. Clough JD, Elrazak M, Calabrese LH, Valenzuela R, Braun WB, Williams GW. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1984;144:281-285.
8. Fries JF. Disease criteria for systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1984;144:252-253.

9. Levin RE, Weinstein A, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984;27:530-538.
10. Davatchi F, Chams C, Akbarian M. Evaluation of the 1982 American Rheumatism Association revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28:715.
11. Fries JF. Methodology of validation of criteria for SLE. *Scand J Rheumatol* 1987;14(Suppl 65):25-30.
12. Perez-Gutthainin S, Petri M, Hochberg MC. Comparison of the different methods of classifying patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:1176-1179.
13. Font J, Cervera R. Diez años de los nuevos criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. ¿Está todo aclarado? *Med Clin (Barc)* 1992;99:738-740.
14. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
15. Smith EL, Shmerling. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: Strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999;8:586-595.
16. Costenbader KH, Karlson EW, Liang MH, et al. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2545-2550.

17. Nived O, Sturfelt G. ACR classification criteria for SLE: complement components. *Lupus* 2004;13:877-879.
18. Petri M. Review of Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:245-254.
19. Petri M; Wallace DJ, Weisman M, Gladman D, Fortin PR, Urowitz M, Werth V, Costner M, Gordon C, Alarcon SG, Ramsey-Goldman R, Maddison P, Clarke A, Bertrnatsky S, Manzi S, Sang-Cheol B, Merrill JT, Ginzler E, Hanly JG, Nived O, Sturfelt G, Sánchez-Guerrero JF, Bruce I, Aranow C, Isenberg D, Zoma A, Buyon J, Kalunian K, Dooley MA, Steinsson K, Van Vollenhoven RF, Stoll T, Brey R, Hameed S, Sigler L, McGwin Jr G, Magder LS. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC): Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Epub Ahead of Print.