



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“COMPARACIÓN DE DOS INSTRUMENTOS PARA EVALUAR LA
ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. DANIEL ALFREDO ALCIVAR ARTEAGA

TUTOR:

DRA. ANA LUISA RODRIGUEZ LOZANO



MÉXICO, D.F., 2016



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.

**COMPARACIÓN DE DOS INSTRUMENTOS PARA EVALUAR LA
ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. ANA LUISA RODRIGUEZ LOZANO
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTO

Primeramente a Dios, por haberme dado sabiduría y las herramientas necesarias para aprender y desarrollarme sin limitaciones.

A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo mantenido a través de todo este tiempo.

A mi asesora de tesis, quien me ayudo a concluir este paso para la obtención de mi título, por sus conocimientos, dedicación por la enseñanza e investigación.

A mi novia, por su paciencia, cariño, comprensión y apoyo a lo largo del camino de mi formación como pediatra.

A mis profesores quienes supieron compartirme su conocimiento y experiencia.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

INDICE

Resumen	1
Pregunta de Investigación	1
Antecedentes	1
Epidemiología	2
Manifestaciones clínicas	3
Diagnostico	3
Tratamiento	4
Evaluación de la Actividad de la Enfermedad	4
Planteamiento del Problema	9
Justificación	9
Objetivos	10
Hipótesis	10
Diseño del Estudio	10
Definición de variables	10
Análisis Estadístico	11
Conclusiones	15
Consideraciones Éticas	15
Referencias	16
Anexo 1	17
Anexo 2	19
Anexo 3	22

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica que se caracteriza por un curso impredecible, cuando se desarrolla en la edad pediátrica se denomina Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESJ), debido a la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas se han creado instrumentos que evalúan datos clínicos y de laboratorio con el fin de determinar la actividad de la enfermedad, como SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity) y SLEDAI-MEX (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index- Mexicano).

El objetivo general es evaluar la actividad de la enfermedad.

Material y Método. Se diseñó un estudio de analítico observacional transversal en pacientes con LESJ del Instituto Nacional de Pediatría de junio de 2012 a enero de 2015. Se incluyeron pacientes menores de 16 años, al momento del diagnóstico y que tenían información completa para medir SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity) y SLEDAI-MEX (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index- Mexicano).

El tamaño de la muestra es a conveniencia, incluyendo a todos los pacientes con LESJ. **Análisis estadístico:** Para resumir la actividad se utilizaron mediana, mínimo y máximo; y para hacer la correlación de la actividad se efectuó correlación de Spearman. **Consideraciones éticas:** No se requieren procedimientos adicionales a la rutina.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

- ¿Los instrumentos SLEDAI y SLEDAI – MEX son equiparables para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil?

ANTECEDENTES

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad episódica, multisistémica y autoinmune, caracterizada por inflamación generalizada de los vasos sanguíneos y del tejido conectivo, y por la presencia de anticuerpos antinucleares, específicamente anticuerpos dirigidos contra el DNA nativo, las manifestaciones clínicas varían extremadamente y tiene una historia natural impredecible.¹ Esta enfermedad puede desarrollarse durante la infancia (Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, LESJ) y representa aproximadamente del 15 al 20% de todos los pacientes con LES.² Se dice que el diagnóstico es clínico, apoyado por alteraciones en laboratorios específicos, se requieren al menos cuatro de once criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para clasificar a los pacientes con LESJ, una vez

que se hace el diagnóstico se evalúa el tratamiento que requiere dependiendo del número y gravedad de los órganos afectados. Debido a la diversidad de la presentación clínica, la determinación de la actividad de la enfermedad a menudo es complicada, por lo que se han diseñado varios instrumentos para su medición, el más utilizado es el Índice de Actividad de la Enfermedad en Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) validado ya para su uso en la edad pediátrica. En los últimos 20 años la supervivencia de los pacientes ha mejorado en forma importante, algunas de las razones son el diagnóstico más temprano con el consecuente inicio del tratamiento específico, sin embargo esto también ha condicionado que los pacientes acumulen más años de enfermedad, por lo que la evaluación del daño en estos pacientes forma parte importante de su seguimiento.

Epidemiología.

La prevalencia varía según el grupo étnico estudiado, por ejemplo en mujeres caucásicas antes de los 19 años de edad, la incidencia de lupus se encuentra entre 6 y 18.9 casos por 100,000, mientras que va de 20 a 30 por 100,000 en mujeres afroamericanas y 16-36.7 por 100,000 en mujeres puertorriqueñas, por otro lado, el LES es una enfermedad que se presenta más comúnmente en mujeres con respecto a los hombres 2.3-9:1 dependiendo de la edad de inicio y del estudio.¹⁻²

Tabla 1. Criterios de clasificación para niños con Lupus Eritematoso Sistémico.

Criterios ACR 1982	Criterios ACR 1997
Eritema malar	Eritema malar
Lupus discoide	Lupus discoide
Fotosensibilidad	Fotosensibilidad
Úlceras en la mucosa oral o nasal	Úlceras en la mucosa oral o nasal
Artritis no erosiva	Artritis no erosiva
Nefritis	Nefritis
Proteinuria >0.5g/d, cilindruuria	Proteinuria >0.5g/d, cilindruuria
Encefalopatía	Encefalopatía
Convulsiones, psicosis	Convulsiones, psicosis
Pleuritis ó Pericarditis	Pleuritis ó Pericarditis
Citopenias	Citopenias

Anemia hemolítica (Coombs +) y/o	Anemia hemolítica (Coombs +) y/o
Leucopenia (<4000) y/o Linfopenia (<1500) y/o	Leucopenia (<4000) y/o Linfopenia (<1500) y/o
Trombocitopenia (<100,000)	Trombocitopenia (<100,000)
Serología positiva para	Serología positiva para
Anti-DNA y/o anti-Sm y/o células LE y/o	Anti-DNA y/o anti-Sm y/o
prueba para sífilis falso positiva	Anticardiolipinas IgG ó IgM ó
	Anticoagulante lúpico ó
	Serología para sífilis falso positiva por al menos 6 meses, confirmada por inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> ó prueba de absorción fluorescente de anticuerpos para treponema.
Anticuerpos Antinucleares positivos	Anticuerpos Antinucleares positivos

ACR, Colegio Americano de Reumatología; IgG, Inmunoglobulina G; IgM, Inmunoglobulina M; LE, Lupus Eritematoso.

Manifestaciones Clínicas.

La forma de presentación de los pacientes con LESJ varia enormemente, desde aquellos con presentación insidiosa, historia crónica intermitente, hasta los que se presentan de forma aguda con un desenlace fatal.

Dicha forma de presentación puede depender de múltiples factores, entre ellos: edad de presentación, género, raza y órganos afectados. Del 40 – 90% de los pacientes se puede presentar con síntomas constitucionales (fiebre, astenia o pérdida de peso); 20 – 82% con afección renal, 20 – 74% (con síntomas musculoesqueléticos, 22 – 74% con eritema malar, 15 – 45% linfadenopatías y 15 – 74% con visceromegalias.²⁻³

Diagnóstico.

Frecuentemente realizar el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil resulta una tarea complicada, esto debido a la gran variabilidad de manifestaciones clínicas, así como a las dificultades técnicas y económicas para la determinación de anticuerpos. Los criterios comúnmente utilizados para su diagnóstico son los del Colegio Americano de Reumatología, revisados en 1982 y modificados en 1997 (Tabla 1). Se requieren 4 o más criterios para hacer diagnóstico, con una sensibilidad del 96% y especificidad del 100%.¹ Sin embargo al momento de sospechar la enfermedad no todos los pacientes cumplen con suficientes criterios; por lo que en un estudio suizo se observó que los pacientes estudiados con LES

incompleto completaban 4 o más criterios en un promedio de tiempo de 5.3 años, además refieren que el eritema malar y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas predecían ésta evolución.³

Tratamiento.

Desde la mitad del siglo pasado hasta la actualidad, los esteroides siguen siendo la piedra angular para el tratamiento de los pacientes con LESJ. Sin embargo, la sola utilización de esteroides no es suficiente para obtener el control de la enfermedad, por lo que el uso de medicamentos modificadores de la enfermedad, como el Metotrexato, o medicamentos con efecto inmunorregulador, como la Hidroxicloroquina o Ciclosporina, han sido medicamentos muy útiles como tratamiento adyuvante.

Inmunosupresores, como la Ciclofosfamida, sola o en conjunto con esteroides y/u otro inmunosupresor, es fue utilizado en algunos casos dependiendo del tipo de afección orgánica encontrada, sin embargo debido a reacciones adversas, en casos muy severas o en otro de gran impacto para el tipo de paciente a administrarse; es por esto que actualmente se prefiere el uso de Micofenolato de Mofetilo, el cual ha demostrado ser tan eficaz como la Ciclofosfamida, sin embargo por su alto costo no esta aun tan ampliamente difundido en nuestra población.

Evaluación de la Actividad de la Enfermedad.

Como se ha mencionado, el LESJ es una enfermedad con múltiples signos y síntomas y un gran espectro de alteraciones en el laboratorio.⁴ El reto que significa la evaluación de éstos pacientes es por lo general difícil, haciéndose complicado determinar el grado de actividad de la enfermedad y si existe algún factor que la esté condicionando o simulando, como el caso de las infecciones o toxicidad por medicamentos, esto ha motivado múltiples esfuerzos por crear herramientas que permitan determinar la actividad de la enfermedad, las más comúnmente usadas son: SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), y su versión en español SLEDAI - MEX (Tabla 2), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) y BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Index).

En este estudio se aplicó tanto SLEDAI (Anexo 1), como SLEDAI-MEX (Anexo 2) a continuación se muestran las versiones en castellano y en los anexos correspondientes, las versiones originales.

La medición de la actividad de la enfermedad es importante para el manejo de los pacientes, tanto para hacer cambios dirigidos en el tratamiento médico, como para medir el impacto que

tiene la enfermedad sobre ellos, también es útil para caracterizar y estratificar a los pacientes para estudios clínicos y de investigación.⁴

En el estudio realizado por Brunner, et al., se obtuvo la información de los expedientes clínicos de 35 niños consecutivos con lupus en los que se evaluaron éstas tres herramientas (SLEDAI, SLAM, BILAG) para medir la actividad de la enfermedad, y la conclusión fue que las tres miden sensiblemente el cambio en Actividad de la Enfermedad, ninguno parece ser superior que el otro, sin embargo, la considerable complejidad para aplicar BILAG haría preferir la aplicación de SLEDAI.⁴

La aplicación del SLEDAI debe realizarse en caso de sospecha de recaída o actividad de la enfermedad, cada ítem debe ser evaluado y si está presente en ése momento o en los 10 días previos, anotado para hacer una suma de todos los ítems positivos, y así obtener un número que irá del 0 (sin actividad) hasta 105 (máxima actividad), sin embargo con un puntaje mayor o igual a 6 puede decirse que el paciente tiene actividad de la enfermedad. En el caso de las recaídas un cambio en el puntaje mayor de 3 se considerará una recaída leve y si el cambio es de más de 12 puntos, será una recaída grave, lo cual tiene importantes implicaciones para la modificación en el tratamiento.⁵

Tabla 2. Índice de Actividad de la Enfermedad Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI)

Valoración Global del Médico _____
 0 1 2 3
 Ninguna Leve Moderada Severa

PUNTAJE	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
8	Convulsiones	Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o tóxicas.
8	Psicosis	Habilidad alterada para realizar las funciones de las actividades normales debido a alteración severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencias, marcada pérdida de asociación, empobrecimiento del contenido mental, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y causas tóxicas.
8	Síndrome Orgánico Cerebral	Funciones mentales alteradas en orientación, memoria u otras funciones de inteligencia, de inicio rápido y características clínicas fluctuantes. Incluye obnubilación de la conciencia con capacidad reducida de concentración e incapacidad para mantener atención del ambiente, mas al menos de los siguientes: alteración de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia durante el día, o actividad psicomotora aumentada o disminuida.

		Excluir causas metabólicas, infecciosas o por drogas.
8	Alteraciones Visuales	Cambios retinianos por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados importantes o hemorragia en la coroides, o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o drogas.
8	Afección de Pares Craneales	Neuropatía sensorial o motora de nuevo inicio que incluya pares craneales.
8	Cefalea Lúpica	Cefalea severa y persistente, puede ser migrañosa, pero no debe responder a narcóticos.
8	AVC	Accidente cerebro vascular de nuevo inicio. Excluir arterioesclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en los dedos, infartos periungueales, hemorragias en estilla, o biopsia o angiografía que demuestre vasculitis.
4	Artritis	Mas de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (p. ej. Dolor, aumento de volumen o líquido).
4	Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, asociado a elevación de CPK/aldolasa o cambios electromiográficos, o biopsia que muestre miositis.
4	Cilindros Urinarios	Cilindros hemático-granulares o eritrocitarios.
4	Hematuria	>5 eritrocitos /campo de alto poder. Excluir cálculos, infección u otra causa.
4	Proteinuria	>0.5g/24h. De nuevo inicio o incremento reciente mayor de 0.5g/24h.
4	Piuria	>5 leucocitos/ campo de alto poder. Excluir infección.
2	Exantema Nuevo	Exantema de nuevo inicio o recurrente o de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Pérdida del cabello de nuevo inicio o recurrente, en parches o difusa.
2	Ulceras Mucosas	Ulceraciones orales o nasales de nuevo inicio o recurrentes.
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico con frote o derrame o engrosamiento pleural.

2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame pericárdico o confirmación electrocardiográfica.
2	Complemento Bajo	Descenso en CH50, C3, o C4 debajo del límite inferior o bajo para la prueba de laboratorio.
2	DNA elevado	>25% unión por método de Farr o rango mayor del normal para la prueba de laboratorio.
1	Fiebre	>38°C Excluir causas infecciosas.
1	Trombocitopenia	<100,000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	<3,000 leucocitos/mm ³ . Excluir toxicidad por drogas.

_____ Puntaje total.

Existen otros instrumentos como el SLEDAI-MEX (Anexo 2), diseñado en México para ser utilizado en pacientes que habitan en países en vías de desarrollo; fue creado tomando en cuenta diversos factores como la condición social, los sistemas de cuidado de la salud y los recursos disponibles, que hacen por ejemplo difícil determinar DNA, complemento y otras pruebas inmunológicas en la mayoría de los hospitales del país, pero sin dejar de lado la calidad de la información, Guzmán et al., evaluaron tres instrumentos, a saber Lupus Activity Criteria Count (LACC), SLEDAI y SLEDAI-MEX, comparándolos con la opinión de expertos en el manejo de pacientes con LES. Se evaluaron 39 pacientes con un rango de edades entre 16 y 65, concluyendo que tanto SLEDAI como SLEDAI-MEX son útiles para evaluar la actividad del lupus, con la ventaja de que SLEDAI-MEX es 30% más barato.⁶

El puntaje obtenido puede ir de 0 en enfermedad sin actividad de la enfermedad hasta un máximo posible de 32, se considera enfermedad activa con un puntaje igual o mayor a 4 y se toman en cuenta todas las alteraciones que presente el paciente el día de la entrevista y los 10 días previos a ésta.

Debido a que el SLEDAI-MEX se considera un instrumento comparable al estándar de referencia, SLEDAI, y a que el costo es al menos 30% menor, se plantea utilizarlo en este protocolo para comparar su desempeño en cuanto a sensibilidad, especificidad y exactitud total contra SLEDAI.

Tabla 3. Índice de actividad de la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico – Mexicano (SLEDAI – MEX).

PUNTAJE	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
8	Enfermedad Neurológica	<p>Psicosis. Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastornos graves en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, pensamiento ilógico notorio, desorganizado. Se debe excluir la presencia de uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.</p> <p>EVC. Síndrome reciente: se excluye aterosclerosis.</p> <p>Convulsiones. De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.</p> <p>Síndrome orgánico cerebral. Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteraciones de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración perceptual. Lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.</p> <p>Mononeuritis. Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más nervios craneales o periféricos.</p> <p>Mielitis. Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de la vejiga e intestino excluyendo otras causas.</p>
6	Trastorno Renal	<p>Cilindros. Granulosos o eritrocitarios, Hematuria >5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas.</p> <p>Proteinuria. De inicio reciente >0.5g/L Incremento en la Creatinina >5mg/dL.</p>
4	Vasculitis	Ulceras, gangrena, vasculitis en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
3	Hemólisis Trombocitopenia	Hb <12 g/dl y con reticulocitos corregidos >3%. < 100,000 plaquetas. No debido a drogas u otras causas.
3	Miositis	Mialgias y debilidad muscular proximales asociadas con elevación de CPK
2	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.
2	Afección Cutánea	<p>Eritema malar. De inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar,</p> <p>Úlceras mucosas. De inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas.</p> <p>Alopecia. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.</p>
2	Serositis	<p>Pleuritis. Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico.</p> <p>Pericarditis. Historia contundente o frote pericárdico audible.</p>

		Peritonitis. Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra-abdominales)
1	1	Más de 38°C después de la exclusión de proceso infeccioso Fatiga inexplicable
1	Leucopenia Linfopenia	Leucocitos <4000/mm ³ , no secundario al uso de drogas Linfocitos <1200/mm ³ , no secundario al uso de drogas.

_____ Puntaje total del Índice SLEDAI – MEX.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune caracterizada por un curso clínico impredecible. Para realizar el diagnóstico se utilizan los criterios del Colegio Americano de Reumatología; y la decisión del tipo de tratamiento a seguir depende de los órganos involucrados y la gravedad de las alteraciones de dichos órganos.

Debido a la amplia gama de manifestaciones clínicas y de laboratorio que presenta esta enfermedad, en ocasiones resulta complicado realizar una valoración de los pacientes, es por eso que se han creado instrumentos para medir la actividad de la enfermedad (SLEDAI, SLEDAI – MEX), todo con el fin de hacer modificaciones al tratamiento en tiempo oportuno y de esta forma evitar en lo posible el desarrollo de afección irreversible.

Es por esta razón que hacer una evaluación adecuada de la actividad de la enfermedad, es fundamental para ofrecer la mejor opción de tratamiento a los pacientes. Para lograr identificar a los pacientes que se encuentren en actividad de forma oportuna, y así evitar posibles complicaciones, este estudio evaluó a los pacientes con diagnóstico de lupus, del Servicio de Inmunología, y midió la actividad de la enfermedad utilizando SLEDAI y SLEDAI – MEX en un periodo de al menos 2 años y medio, comprendido entre junio 2012 y enero 2015.

JUSTIFICACIÓN.

En la Clínica de Lupus del Instituto Nacional de Pediatría se lleva el seguimiento de aproximadamente 120 niños, éstos niños son evaluados periódicamente según la manifestación de la enfermedad, sin embargo hasta el momento no se aplican herramientas objetivas para medir la actividad de la enfermedad en éstos pacientes. Determinar que estos instrumentos son comparables, permitirá que se utilice rutinariamente el instrumento SLEDAI-MEX, que es al menos 30% más económico y permitirá la determinación adecuada de la actividad de la enfermedad que a su vez permitirá realizar cambios oportunos en el

tratamiento. Se ha planteado que la actividad de la enfermedad puede condicionar complicaciones a largo plazo, teniendo una relación de causa efecto para complicaciones irreversibles.

OBJETIVO.

Comparar el desempeño del instrumento SLEDAI-MEX con el estándar de referencia SLEDAI al momento del diagnóstico de LES.

HIPOTESIS.

Los instrumentos SLEDAI y SLEDAI – MEX son equiparables para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio analítico observacional transversal.

- Población objetivo: Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.
- Población elegible: Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil atendidos en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en el período de junio de 2012 a enero de 2015.

Criterios de Selección.

- Criterios de Inclusión.
 - Pacientes menores de 16 años, al hacer el diagnóstico y que tengan información completa para medir SLEDAI y SLEDAI-MEX.

Definición de Variables.

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	UNIDADES DE MEDICIÓN
SLEDAI	Instrumento para medir la actividad de la enfermedad.	Cuasidimensional	Puntaje obtenido por SLEDAI.
SLEDAI – MEX	Instrumento para medir la actividad de la enfermedad	Cuasidimensional	Puntaje obtenido por SLEDAI – MEX.
EDAD	Tiempo transcurrido de una persona u otro ser vivo desde su nacimiento.	Numérica	Años.
SEXO	Genero biológico del paciente.	Dicotómica	0 = Femenino

			1 = Masculino
Actividad de la enfermedad	Puntaje de SLEDAI mayor o igual a 6; y SLEDAI-MEX mayor o igual a 4.	Politómica	0 = No Actividad 1 = Si Actividad 2 = No Coinciden
Actividad de la enfermedad con SLEDAI	Cuando presenta un valor mayor o igual a 6.	Dicotómica	0 = No 1= Si
Actividad de la enfermedad con SLEDAI-MEX	Cuando presenta un valor mayor o igual a 4.	Dicotómica	0 = No 1 = Si

Análisis Estadístico.

Se incluyeron 90 sujetos en la muestra que se analizó. En donde se encontró una media de edad al diagnóstico de 11.8 años, con un mínimo de 2.18 años y un máximo de 16.61 años. Con respecto al género, el 70% son femeninos, con una relación mujer hombre de 2:1 como es observado en la mayoría de estudios sobre LES.

Tabla 5. Características demográficas de la población estudiada.

Población	Total	%	Mínimo	Máximo
Total	90	100	-	-
Sexo				
Masculino	27	30	-	-
Femenino	63	70	-	-
Edad al diagnóstico (años)	11.8	-	2.18	16.61
SLEDAI				
No Actividad de la enfermedad	10	11.1	-	-
Actividad de la enfermedad	80	88.9	-	-
SLEDAI-MEX				
No Actividad de la enfermedad	9	10	-	-

Actividad de la enfermedad	81	90	-	-
----------------------------	----	----	---	---

Con respecto a los instrumentos para medir la actividad de la enfermedad, observamos que cuando uno de estos aumenta, el otro también lo hace en proporción constante; y viceversa. En el gráfico 1 se resume el análisis de concordancia entre ambos instrumentos. Así mismo pudimos observar que únicamente en un 5.6% de los casos no coincidieron los resultados entre ambos instrumentos, lo cual se resume en la tabla 6. (Ver Gráfico 2).

Tabla 6. Actividad de la Enfermedad.

Actividad de la Enfermedad	N (%)
No Actividad de la enfermedad	7 (7.8)
Actividad de la enfermedad	78 (86.7)
No Coinciden	5 (5.6)

Grafico 1. Concordancia entre SLEDAI y SLEDAI-MEX.

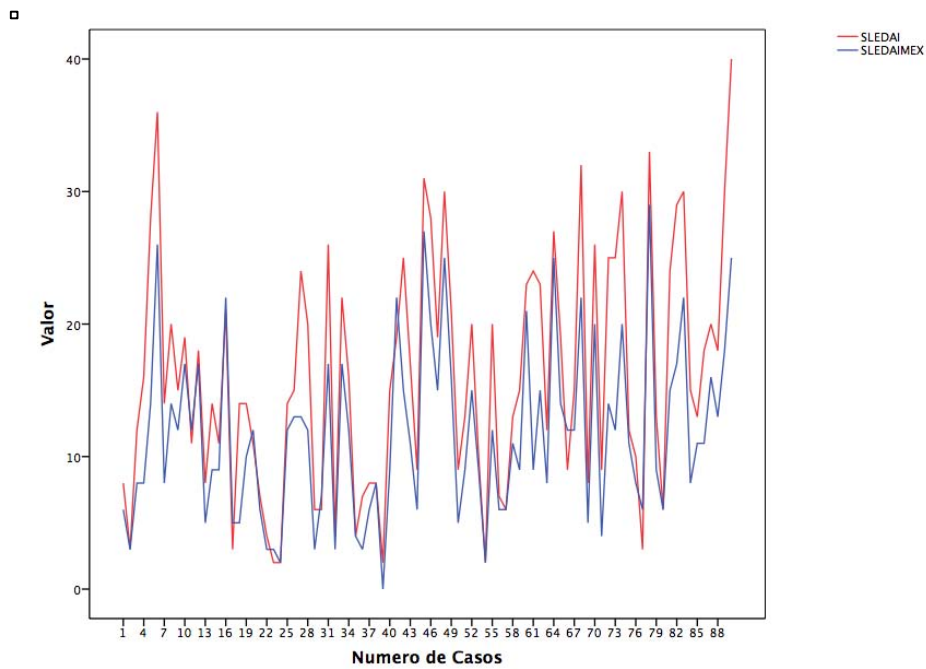
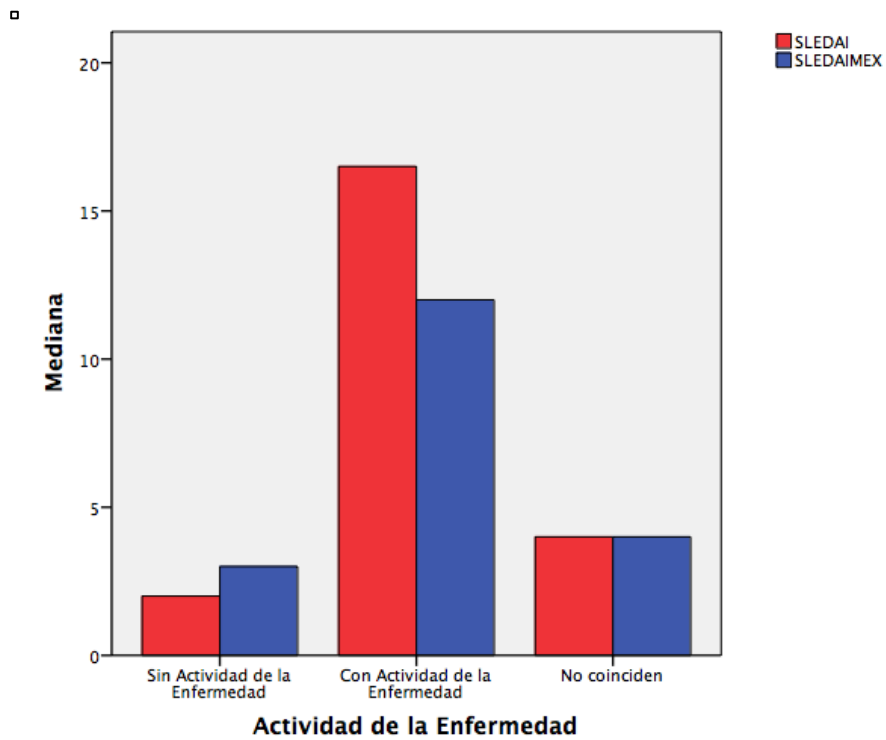


Grafico 2. Actividad de la enfermedad.



En el análisis bivariado se realizó una correlación de Spearman entre los dos instrumentos, obteniéndose una correlación bastante elevada, con un valor de 0.914 ($p < 0.000$); con lo cual

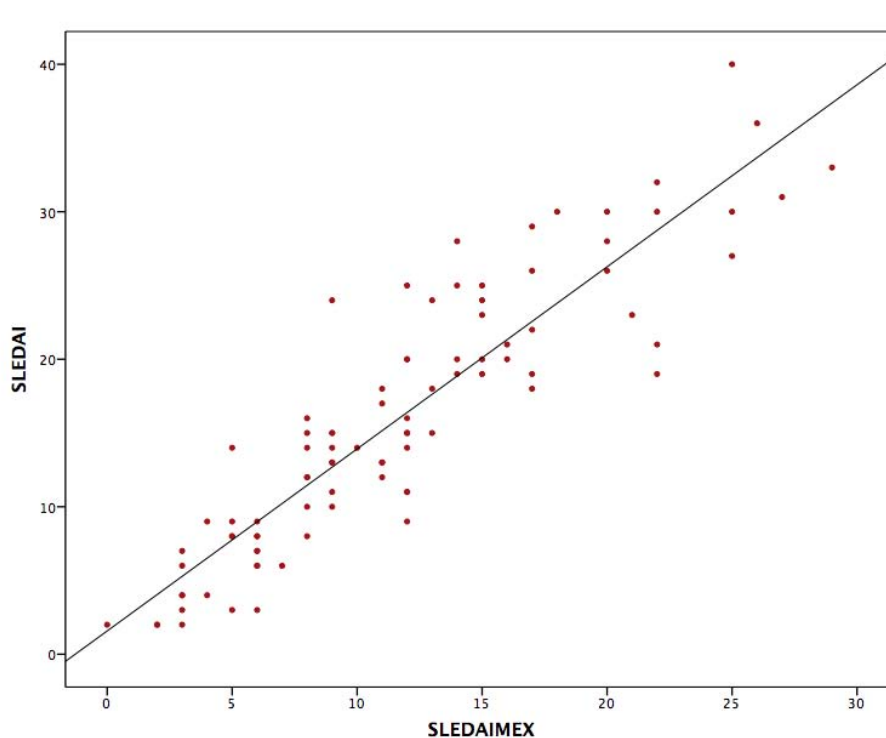
podemos decir que existe una correlación positiva entre ambos instrumentos. Datos resumidos en la tabla 7 y grafico 3.

Tabla 7. Comparación entre SLEDAI y SLEDAI – MEX.

INSTRUMENTO	SLEDAI	SLEDAI – MEX
SLEDAI		
r_s	1.000	0.914
p	1.000	< 0.001
SLEDAI – MEX		
r_s	0.914	1.000
p	< 0.001	1.000

Resultados expresados como coeficientes de correlación de Spearman.

Grafico 3. Correlación de Spearman.



Para determinar la fiabilidad de ambos instrumentos se realizó un alpha de Chronbach, obteniendo como resultado 0.925 (IC 95% 0.886 – 0.951). La prueba de bondad de ajuste obtuvimos un chi cuadrado de 38.1 ($p < 0.000$).

Todos los análisis se realizaron utilizando el software IBM® SPSS® Inc., versión 16.0 para Windows.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos concluir que SLEDAI – MEX tiene una adecuada validez convergente, la cual se muestra con el alto grado de correlación con el SLEDAI.

El SLEDAI – MEX no incluye pruebas inmunológicas, como son la cuantificación del anti-DNA o complemento, las cuales no creemos son indispensables para la validación de este instrumento, ya que la asociación de estas pruebas con niveles de actividad es controversial, siendo estas más útiles en escenarios de daño orgánico grave, por ejemplo nefritis lúpica o actividad hematológica^{8,9}, que en los pacientes con actividad de la enfermedad leve o sin actividad. Por otra parte, los niveles de complemento deben de ser procesados inmediatamente del suero al momento de obtener la muestra, caso que puede no ser posible en hospitales limitados de recursos, como son en parte los hospitales de atención pública. En efecto si tenemos en cuenta los costos de laboratorio, SLEDAI – MEX es considerablemente más económico que SLEDAI, en gran parte debido a las pruebas inmunológicas; punto importante a destacar al momento de elegir entre uno y otro instrumento para medir actividad de la enfermedad, sobre todo en población de bajos recursos económicos como esta la población de estudio.

Por lo tanto SLEDAI – MEX es una alternativa razonable para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con Lupus Eritematosos Sistémico, ya sea en el ámbito clínico como en el de investigación.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, Fracción I: Investigación sin riesgo: Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros. Esta investigación se considera sin riesgos.

Cabe señalar que para este proyecto no se requirió capturar ninguna información sensible de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of Pediatric Rheumatology. 4ta Ed. Philadelphia. WB Saunders, 2001.
2. Stichweh D, Pascual V. Systemic Lupus Erythematosus in children. *An Pediatr* 2005; 63(4): 319-27.
3. Hallengren CS, Nived O, Surfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus* 2004;13:85-88.
4. Brunner H, Feldman B, Bombardier C, Silverman. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1354-1360.
5. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg MC: Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 1991; 34:937-944.
6. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19:1551-8.
7. Uribe GA, Vilá ML, McGwin Jr G, Sánchez ML, et al. The systemic lupus activity measurement-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 1934-40.
8. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2342 – 9.
9. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2350 – 7.
10. Pita Fernández S, Pértegas Díaz S. La fiabilidad de las mediciones clínicas: el análisis de concordancia para variables numéricas. *Atención Primaria en la Red* 2003; 10 (4); 290-296.
11. Carrasco J.L, Jover LI. Métodos estadísticos para evaluar la concordancia. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(Supl 1): 28 – 34.

ANEXO 1. Índice de actividad de la enfermedad de Lupus Eritematosos Sistémico (SLEDAI) Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

PUNTAJE	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
8	Convulsiones	Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o tóxicas.
8	Psicosis	Habilidad alterada para realizar las funciones de las actividades normales debido a alteración severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencias, marcada pérdida de asociación, empobrecimiento del contenido mental, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y causas tóxicas.
8	Síndrome Orgánico Cerebral	Funciones mentales alteradas en orientación, memoria u otras funciones de inteligencia, de inicio rápido y características clínicas fluctuantes. Incluye obnubilación de la conciencia con capacidad reducida de concentración e incapacidad para mantener atención del ambiente, mas al menos de los siguientes: alteración de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia durante el día, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas metabólicas, infecciosas o por drogas.
8	Alteraciones Visuales	Cambios retinianos por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados importantes o hemorragia en la coroides, o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o drogas.
8	Afección de Pares Craneales	Neuropatía sensorial o motora de nuevo inicio que incluya pares craneales.
8	Cefalea Lúpica	Cefalea severa y persistente, puede ser migrañosa, pero no debe responder a narcóticos.
8	AVC	Accidente cerebro vascular de nuevo inicio. Excluir arterioesclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en los dedos, infartos periungueales, hemorragias en estilla, o biopsia o angiografía que demuestre vasculitis.
4	Artritis	Mas de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (p. ej. Dolor, aumento de volumen o líquido).
4	Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, asociado a elevación de CPK/aldolasa o

		cambios electromiográficos, o biopsia que muestre miositis.
4	Cilindros Urinarios	Cilindros hemático-granulares o eritrocitarios.
4	Hematuria	>5 eritrocitos /campo de alto poder. Excluir cálculos, infección u otra causa.
4	Proteinuria	>0.5g/24h. De nuevo inicio o incremento reciente mayor de 0.5g/24h.
4	Piuria	>5 leucocitos/ campo de alto poder. Excluir infección.
2	Exantema Nuevo	Exantema de nuevo inicio o recurrente o de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Pérdida del cabello de nuevo inicio o recurrente, en parches o difusa.
2	Ulceras Mucosas	Ulceraciones orales o nasales de nuevo inicio o recurrentes.
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico con frote o derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote, derrame pericárdico o confirmación electrocardiográfica.
2	Complemento Bajo	Descenso en CH50, C3, o C4 debajo del límite inferior o bajo para la prueba de laboratorio.
2	DNA elevado	>25% unión por método de Farr o rango mayor del normal para la prueba de laboratorio.
1	Fiebre	>38°C Excluir causas infecciosas.
1	Trombocitopenia	<100,000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	<3,000 leucocitos/mm ³ . Excluir toxicidad por drogas.

ANEXO 2. Índice de actividad de la enfermedad de Lupus Eritematosos Sistémico (SLEDAI) Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Physicians Global Assessment

0 1 2 3

None Mild Med Severe

Weight	Descriptor	Definition
8	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause
8	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	Visual Disturbances	Retinal changes of SLE. Include cystoid bodies, retinal hemorrhages, serious exudative or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infections or drug causes.
8	Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia.
8	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis
8	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion)
4	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.

4	Urinary Casts	Heme-granular or red blood cells casts
4	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stones, infection or other cause.
4	Proteinuria	>0.5g/24h. New onset or recent increase of more than 0.5g/24h
4	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	New Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash
2	Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair
2	Mucosal Ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations.
2	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion or electrocardiogram confirmation.
2	Low Complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory
1	Fever	>38°C Exclude infectious cause
1	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm ³
1	Leukopenia	<3,000 white blood cells/mm ³ . Exclude drug causes.

_____ Total score (sum of weights next to descriptors marked present).

Mild or Moderate Flare	Severe Flare
Change in SLEDAI >3 points	Change in SLEDAI >12 points
New/worse discoid, photosensitive, profundus, cutaneous vasculitis, bullous lupus Nasopharyngeal ulcers	New/worse CNS-SLE Vasculitis Nephritis

Pleuritis Pericarditis Arthritis Fever SLE	Myositis PK>60,000 Anemia: Hb <7g/dL or decrease in Hb >3 Requiring: double prednisone Prednisone >0.5mg/kg/day hospitalization
Increase in Prednisone, but not to >0.5mg/kg/day	Prednisone >0.5mg/kg/day
Added NSAID or Plaquenil.	New Cytoxan, Azathioprine, Methotrexate, Hospitalization (SLE)
>1.0 Increase in PGA, but not to more than 2.5	Increase in PGA to >2.5

ANEXO 3. Índice de actividad de la enfermedad Lupus Eritematosos Sistémico – Mexicano (SLEDIA – MEX) Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Mexican.

PUNTAJE	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
8	Enfermedad Neurológica	<p>Psicosis. Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastornos graves en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, pensamiento ilógico notorio, desorganizado. Se debe excluir la presencia de uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.</p> <p>EVC. Síndrome reciente: se excluye aterosclerosis.</p> <p>Convulsiones. De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.</p> <p>Síndrome orgánico cerebral. Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteraciones de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración perceptual. Lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.</p> <p>Mononeuritis. Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más nervios craneales o periféricos.</p> <p>Mielitis. Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de la vejiga e intestino excluyendo otras causas.</p>
6	Trastorno Renal	<p>Cilindros. Granulosos o eritrocitarios, Hematuria >5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas.</p> <p>Proteinuria. De inicio reciente >0.5g/L Incremento en la Creatinina >5mg/dL.</p>
4	Vasculitis	Ulceras, gangrena, vasculitis en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
3	Hemólisis Trombocitopenia	Hb <12 g/dl y con reticulocitos corregidos >3%. < 100,000 plaquetas. No debido a drogas u otras causas.
3	Miositis	Mialgias y debilidad muscular proximales asociadas con elevación de CPK
2	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.
2	Afección Cutánea	<p>Eritema malar. De inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar,</p> <p>Ulceras mucosas. De inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas.</p> <p>Alopecia. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.</p>

2	Serositis	<p>Pleuritis. Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico.</p> <p>Pericarditis. Historia contundente o frote pericárdico audible.</p> <p>Peritonitis. Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra-abdominales)</p>
1	Fiebre Fatiga	<p>Más de 38°C después de la exclusión de proceso infeccioso</p> <p>Fatiga inexplicable</p>
1	Leucopenia Linfopenia	<p>Leucocitos <4000/mm³, no secundario al uso de drogas</p> <p>Linfocitos <1200/mm³, no secundario al uso de drogas.</p>