

Servicio Nacional de Reumatología, C. Habana, Hospital CIMEQ; 1999.

Medición de actividad Lupica en pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

* Dra. Guibert Toledano Z. M., ** Dr. Reyes Llerena Gil A., *** Dr. Hernández Martínez A. **** Dr. Torres Carballo R.

- * Especialista de 1er y 2do grado en Reumatología. Profesor Asistente y Jefa Docente Servicio Nacional de Reumatología
- ** Especialista de 1er grado en Medicina Interna y 2do grado en Reumatología. Profesor e Investigador Auxiliar. Hospital CIMEQ.
- *** Especialista de 1er grado en Medicina Interna y 2do grado en Reumatología. Profesor e Investigador Auxiliar. Hosp. CIMEQ.
- **** Especialista de 1er grado en Reumatología. Profesor Asistente. Servicio Nac. de Reumatología.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico probablemente representa la expresión de una enfermedad de etiología desconocida cuyo mecanismo patogénico común puede ser desencadenado por múltiples y variados factores.

Esta afección suele cursar por brotes que suelen involucrar a diferentes órganos y sistemas con períodos relativamente asintomáticos. Algunos pacientes presentan una forma leve con toma mucocutánea y osteomioarticular, en cambio, otros presentan formas potencialmente mortales con disfunción de órganos vitales como el riñón, pulmón o sistema nervioso central.

Determinar cuando un paciente presenta una enfermedad activa constituye un reto y se impone como una necesidad. Los elementos que se esgrimen como diagnósticos sólo son criterios que en la mayoría de los casos y estudios efectuados no resultan adecuados para detectar actividad en dichos pacientes (1)

. El nivel de actividad lúpica pudiera medirse mediante determinados parámetros clínicos que incluyera órganos, elementos de laboratorio o la combinación de estos (2) .

Obtener datos acerca de la medición de la actividad de la enfermedad para instaurar tratamiento y evaluar la respuesta al mismo (3) .

Conceptualmente , actividad lúpica se refiere a las manifestaciones clínicas debido a un proceso inflamatorio subyacente y reversible en un momento determinado, que de no controlarse mediante los mecanismos de defensa inmunológicos y/o agentes terapéuticos , produciría disfunción celular y finalmente lesión (4).

No cabe dudas que tradicionalmente han existido elementos clínicos e inmunológicos útiles para medir o monitorizar actividad lúpica. Así tenemos que la alopecia y la astenia pueden asociarse con ac-

tividad de la enfermedad(5 , 6). Otros autores observaron relación entre la frecuencia cardiaca en reposo , la hematimetría y la actividad de la enfermedad (7).

Para la medición de la actividad de la enfermedad los tests serológicos más frecuentemente empleados han sido los siguientes (8) :

-Niveles del complemento sérico (C3 , C4 , CH50), - anticuerpos anti – DNA ds , - anticuerpos anti – Sm y otros tipos específicos de ANA, - inmunocoplejos circulantes, - niveles de crioglobulinas séricas, - niveles séricos del receptor de la IL-2, entre otros (5, 8) .

En la práctica cotidiana, el grado de actividad clínica es juzgado subjetivamente de acuerdo a la experiencia del médico tratante y en conjunto con los elementos de laboratorio antes expuestos(4) .

Durante los últimos 30 años se han creado más

de 60 sistemas para intentar definir y medir la actividad del LES (4,9). Estos índices de actividad requieren, para poder ser utilizados universalmente , contar con varias propiedades básicas :

- deben ser reproducibles, es decir , deben arrojar el mismo resultados cuando lo aplican diferentes observadores, - deben ser validados , o sea , representar lo que se quiere medir adecuando correctamente la evaluación clínica y de laboratorio , - deben tener sensibilidad para recoger evaluaciones clínicas y predecir brotes de actividad , - deben ser prácticos o de fácil utilización en la clínica diaria.

Diversos grupos de trabajo han diseñado varios de estos índices los que han mostrado una reproducibilidad similar (Cuadro No 1) (10,11,12,13) y convergencia cuando son comparados con el juicio clínico(12 , 14 15) .

El índice SLEDAI (Cuadro No 2) fue creado

Cuadro N° 1. Instrumentos de medición de actividad más aceptados en el LES

INDICE	CENTRO / GRUPO	AUTORES
SLEDAI	Universidad de Toronto	Gladman, Urowitz
BILAG	Escuela de medicina de Birmingham, Bath, Glasgow y Dublin.	Isenberg, Snaith, Symmons, Coppock, Bacon.
LAI	Universidad de California, Johns Hopkins, Batilmore.	Petri, Hellmann, Hochberg.
SLAM	Brigham and Women´s Hospital, Harvard Medical Sschool, Boston.	Liang, Socher, Larson, Schur.
ECLAM	The Consensus Study group of the European workshop for Rheumatology research.	Vitali, Bombardieri, Vencivelli, Smolen

por un grupo de expertos reumatólogos y metodólogos de Canadá y diferentes centros de Estados Unidos durante una conferencia de estudio de pronóstico del LES, celebrada en Toronto en 1985. Consiste en 24 aspectos, agrupados en 9 sistemas. El rango de puntuación en SLEDAI va de 0 a 105 , pero en la práctica usualmente no se superan los 45 puntos; luego un paciente está activo cuando tiene puntuaciones mayores de 10 (16). Refleja la actividad de la enfermedad en los últimos diez días.

Independientemente que la evaluación del LES incluye 3 elementos indiscutiblemente diferentes (actividad del enfermedad , daño , y estado de salud) ,

conocer la actividad de la misma es muy importante porque estamos hablando de una entidad caracterizada por exacerbaciones y remisiones (17, 18, 19, 20, 21) .

La reactivación de la enfermedad se refiere a un cambio en la actividad que puede ocurrir en cualquier aspecto de la misma y durante su evolución(18, 21) . Se ha reportado que una reactivación leve o moderada corresponde a una calificación SLEDAI igual o menor de 10 y una puntuación mayor de 10 se considera como fuerte actividad de la enfermedad (19). Cuando la calificación SLEDAI, al inicio de la enfermedad, es igual o mayor de 20 , esto constituye

Cuadro N° 2. Índice de actividad lúpida (SLEDAI)

PUNTAJE	MANIFESTACION
8	Convulsión
8	Psicosis
8	Síndrome orgánico cerebral
8	Disturbios visuales
8	Alteraciones de pares craneales
8	Cefalea lúpica
8	Accidente cerebro vascular
8	Vasculitis
4	Artritis
4	Miositis
4	Cilindros urinarios
4	Hematuria
4	Proteinuria
4	Piuria
2	Nuevo rash
2	Alopecia
2	Úlceras
2	Pleuresía
2	Pericarditis
2	Hipocomplementemia
2	Elevación del anti-DNA
1	Fiebre
1	Trombocitopenia
1	Leucopenia

Puntaje total: SLEDAI

un valor predictivo vinculado a mortalidad (20).

Ha resultado atractivo y de interés el diseño de índices clinimétricos para diferentes afecciones , sin embargo , resulta objetivo y factible aplicar instrumentos previamente validados en poblaciones similares (22) .

Nuestro objetivo está encaminado a medir el grado de actividad lúpica en una serie de pacientes

cubanos con LES al evaluar el índice SLEDAI inicial y SLEDAI final (una vez haya tenido lugar la terapéutica) y durante la última consulta realizada en el período de la investigación.

MATERIAL Y METODO.

Se realiza un estudio retrospectivo con seguimiento prospectivo de 70 pacientes portadores de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) . El universo estuvo constituido por pacientes ingresados en el Servicio Nacional de Reumatología de Cuba y Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas.

A todos los casos se les aplicó un cuestionario contentivo de variables como son : datos sociodemográficos , tiempo de evolución de la enfermedad , frecuencia de exacerbaciones , resultados de estudios complementarios y medicación utilizada . La escala SLEDAI fue puesta en práctica en nuestros pacientes al inicio de la captación para el estudio , y luego de la intervención terapéutica empleada con drogas corticosteroideas , antimaláricos y citotóxicos (anexo 5) . Los datos fueron procesados por métodos estadísticos y luego del filtrado de las bases se establecen conclusiones y recomendaciones a partir de los resultados obtenidos que le dan soporte al trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSION

En nuestro estudio constatamos que entre los 70 pacientes cubanos portadores de LES el 97 % son del sexo femenino en tanto el 2.8 % corresponde al sexo masculino. La edad promedio es de 36 años con un rango de 19 – 64. Color de la piel blanca 48 pacientes (68,5%); mestiza 4 (5,7%); negra 18 casos (25.7%).

En estudios de pacientes con LES se ha demostrado que esta afección ocurre con una frecuencia significativamente superior entre las mujeres. Probablemente factores hormonales cuyos efectos no están muy bien esclarecidos intervienen en esta prevalencia aumentada.

A nivel poblacional existe un amplio rango en cuanto a la prevalencia general la cual se estima

entre 4 – 250 casos por cada 100 000 ciudadanos. Parece además tener una frecuencia superior en áreas urbanas con relación a las rurales (23).

El rango de edad estimada resulta similar a la constatada en nuestro estudio y lo establecen entre 16 – 55 años (24) en el 65 % de los casos al debut de la enfermedad. En los ancianos y muy jóvenes los porcentajes sólo alcanzan el 15 y 20% respectivamente (25,26). El factor racial en nuestro país no tiene una significación apreciable por el marcado mestizaje propio de Cuba , sin embargo , en países como Estados Unidos la Prevalencia es mayor entre asiáticos y negros (27 , 28 , 29). Los factores educacionales tienen un papel muy importante en el status clínico de los pacientes. Los negros en general tienen un peor pronóstico que la población blanca (30).

El índice SLEDAI le fue aplicado a los 70 pacientes en estudio. Este instrumento desarrollado por el grupo de la Universidad de Toronto consta de 37 variables derivadas de la literatura médica, de las cua-

les 24 cuentan con relevancia marcada como descriptor de actividad de la enfermedad según criterios del grupo de reumatólogos participantes en el diseño. El instrumento cuenta con tres niveles de severidad, dado por un puntaje entre 0 – 5. Se ha determinado que este índice tiene la capacidad de detectar cambios a partir de su aplicación en la clínica.

Resultó de interés para nosotros que logramos documentar cambios sustanciales entre los índices iniciales y finales aplicados a nuestros pacientes. (Cuadro N°3, Gráfico N°1)El indicador inicial arrojó una media de 18.5 con una DS de 9.3 lo cual apunta hacia una actividad cualitativamente moderada. Hubo un predominio de actividad musculoesquelética al presentar artritis el 78% de la serie, fiebre el 56.2%, vasculitis en piel el 40.6% y la elevación de los parámetros inmunohumorales como el DNA en el 43.7% de los casos.(Cuadro N° 4)

En líneas generales la experiencia ha demostra-

Cuadro N° 3. Resultados globales de la actividad Inicial y Final

	MEDIA	RANGO	D.S.
SLEIDAL INICIAL	18,5	6,45	9,3
SLEIDAL FINAL	11,19	3,27	5,1

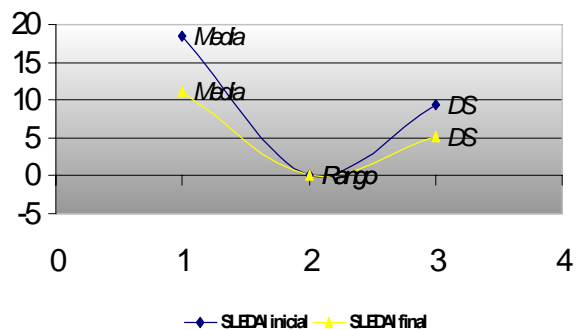
do que la actividad global del LES en nuestro medio no suele ser muy marcada y que la misma predomina a nivel musculoesquelético, mucocutáneo y constitucional aunque participan órganos específicos como el riñón y en menor medida el SNC.

Las quejas como artralgias y artritis como expresión de actividad se presentan hasta en el 95% de los pacientes con LES , la fiebre en el 80% y aunque esto sugiere fundamentalmente actividad , en un 23% de los casos puede ser la expresión de un cuadro infeccioso y en ocasiones responden a otras causas (31). La piel y mucosas ofrecen síntoma en el 80%

de los pacientes y pueden expresar actividad de la enfermedad (32 , 33).

Vasculitis , rash malar y alopecia clasifican entre las manifestaciones de actividad constatadas en nuestra serie . No hallamos como elementos frecuentes la participación renal, hematológica o del SNC, sin embargo, las nefritis ocurren en un porcentaje significativo de pacientes y se ha señalado que virtualmente todos los casos presentan alguna anomalía renal demostrable por inmunofluorescencia o microscopía electrónica (34, 35). Estas manifestaciones no se cuantifican como actividad lúpica en el orden clínico.

Actividad lúpica inicial y final



Cuadro N° 4. SLEDAI. Evaluacion inicial

VARIABLES	Nº DE CASOS	PORCIENTO
ARTRITIS	50	78,1
FIEBRE	36	56,2
ELEVACION DEL DNA	28	43,7
VASCULITIS	26	40,6
RASH MALAR NUEVO	22	34,3
ALOPECIA	20	31,2
DESCENSO DEL COMPLEMENTO	10	15,6

En nuestra serie la intervención terapéutica estuvo dada por el uso de corticoesteroides (100%), antimaláricos (76%), y drogas citotóxicas como azatioprina (21.8%) y ciclofosfamida (15.6%) .(Cuadro N°5, Gráfico N° 2)

Los esteroides fueron usados en bajas y moderadas dosis . Siguiendo los estudios de Pollak et al, dosis elevadas de esteroides deben ser usadas cuando existe peligro para la vida , y en estos casos , la experiencia demuestra su utilidad en este sentido (36 , 37) .

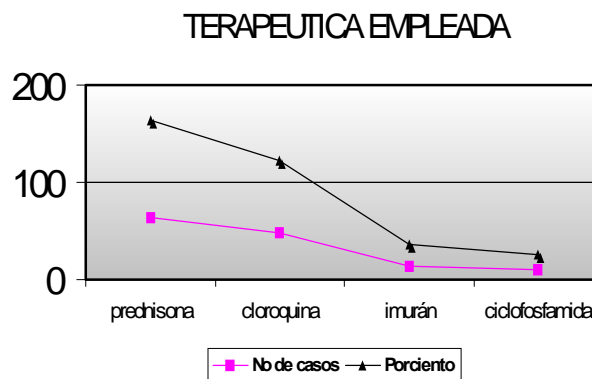
La azatioprina ha resultado eficaz en nuestros casos . Hay estudios a corto plazo que niegan una eficacia superior a los esteroides , sin embargo , a largo plazo en años (38,39) , sí se ha visto la misma

, y esto permite , en combinación , reducir la dosis de esteroides (40,41) . La ciclofosfamida utilizada en nuestros pacientes , igual modo , ha mostrado eficacia pese a los inconvenientes que acarrea al causar cistitis hemorrágica y posibilidad de carcinoma (42) . No hemos presentados estas complicaciones. En líneas generales, el nivel de actividad luego de la intervención medicamentosa disminuyó por SLEDAI al rango 3 – 27; con una DS de 5.1, lo cual representa una significativa reducción.

Este resultado nos permite presumir que el SLEDAI es eficaz como instrumento de detectar cambios presentes entre una y otra medición luego de ser aplicado a pacientes portadores de LES.

Cuadro N° 5. Terapéutica empleada

MEDICAMENTOS	Nº DE CASOS	PORCIENTO
PREDNISONA	64	100
CLOROQUINA	48	75
IMURAN	14	21,8
CICLOFOSFAMIDA	10	15,6



En suma, hemos desarrollado un estudio dirigido a mesurar el nivel de actividad en pacientes con LES y su valor inicial y final luego de la intervención terapéutica específica. Los resultados alcanzados nos permitieron aquilatar como en sentido general y de forma moderada se activan, en nuestros casos, los sistemas musculoesquelético, constitucional (febril) y dermatológico así como el inmunohumorallo cual no comporta una forma grave de expresión de la enfermedad. Asimismo, el SLEDAI final nos sugiere el beneficioso efecto causado por las drogas utilizadas como medida de intervención.

Este trabajo puede servir de base para desarrollar otros de mayor alcance a nivel nacional, de manera que se pueda evaluar la tendencia general de la población cubana en cuanto a modo de activación de la enfermedad, agresividad y respuesta a las medidas de intervención terapéutica.

CONCLUSIONES

1-La edad media al debut del LES estuvo alrededor de la 3ra-4ta década de la vida ,y el tiempo de evolución de nuestros casos en ese momento es de 77 ± 54 meses.

2-El puntaje SLEDAI obtenido inicialmente en nuestros casos indicó actividad de la enfermedad entre moderada a severa.

3-El puntaje SLEDAI final fue comparativamente mejor que el inicial (leve) lo cual refleja eficacia de la terapéutica empleada.

4-Las variables que predominaron al debut de los pacientes LES fueron : artritis, fiebre descenso del DNA.

BIBLIOGRAFIA

1 – Tan EM , Cohen AS ,Fries JF, Masi AT,et al . The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus . *Arthritis Rheum* 1982 ; 25 : 1271- 1277.

2 – Isenberg D . Indices de enfermedad en el LES . *Rev. Esp. de Reumatol.* 1991 ; 18 : 77 – 79.

3 – Decker JL . The management of systemic lupus erythematosus .

Rthrtis Rheum 1982 ; 25 : 891 – 894.

4 – Battagliotti Carlos A., Gentiletti Alberto, Pons Estel B. : *Lupus E. Sistémico, aspectos clínicos y terapéuticos* ,2da Edición 173-185, 1998.

5 – Wysenbeek AJ , Leibovici L, Amit M, Weinbrger A. Alopecia in systemic lupus erythematosus. Relation to disease manifestations. *J Rheumatol.* 1991 ; 18 : 1185 – 1186.

6 – Wysenbeek AJ , Leibovici L , Weinberger A , Guedj D ; Fatigue in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease expression . *Br. J. Rheumatol* , 1993 ; 32:633-635.

7 – Guzmán J, Cardiel MH , Arce-Salinas A, Alarcón-Segovia D. The contribution of resting heart rate and rotulen blood tests to the clinical assesment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21 : 1845-1848.

8 – Quismorio FPJr. Clinical application of serologic abnormalities in SLE. IN : Wallace DJ, Hanh BH , Klinenberg Jr , eds. *Dubois´Lupus Erythematosus*. 4th ed. Philadelphia : Lea and Febiger : 1993 : 461-470.

9 - Liang MH ,Socher SA, Robert WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988; 31 :817-825.

10 - Petri M, Hellman, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the rotulen clinic setting. *J Rheumatol*, 1992; 19:53-59.

11 - Gladman D, Goldsmith C, Urowitz M, Bacon P, Bombardier C, Chang CH, et al : Cross-cultural validation of three disease activity indices in systemic lupus erythematosus (SLE). *J Rheumatol* 1993 : 19 : 608-611.

12 - Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, Bombardieri S. Disease activity in systemic lupus erythema4tosus : report of the Consensus Study Group OF THE European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease avtivity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992 ; 10:549-554.

13 - Gladman D, Goldsmith C, Urowitz M, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Sensitivity to change of three SLE disease activity indeces :

international validation. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1468-1471.

14 - Liang MH, Fortin PR, Isenberg DA, Snaith L. Quantitative clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus: progress report and research agenda. *Rheumatol Int* 1991 ; 11:1336.

15 - Hay EM, Bacon P, Gordon C, Isenberg DA et al : The BILAGindex: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *QJ Med*, 1993; 86:447-458.

16 - Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH , and the Committee on Prognosis Studies in SLE . Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*, 1992; 36: 630-640.

17 -Zonana-Nacach A , Salas M. Sanchez ML, Camargo Coronel A, Bravo Gatica C, Mintz G. Measurement of clinical activity of systemic lupus erythematosus and laboratory abnormalities: a 12-month prospective study . *J Rheumatol* 1995 ; 22:45-9.

18 -Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg MC. Definition , incidence , and clinical description of flares in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34:937-44.

19 - Nossent JC. Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23 : 16-21.

20 - Abud-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Cough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-70.

21 -López Villanueva R., Gil Flores L , Brerzunza-Cstilla O , Albertos-Alpuche N : Lupus eritematoso generalizado (LEG) adulto e infantil. Evaluación mediante el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) al establecer el diagnóstico y después del tratamiento; *Rev Mex. Reumatol.*, Mayo-Junio/1996; 11:97-103.

22 - Alarcón GS. Clinimetría propia o adaptada en la evaluación del paciente con AR: El HAQ-Perú. *Rev. Peruana de Reumatología*(edit.)

1996;3:91-92.

23 -Reveille JD, Portolucci A, and Alarcón GS : Prognosis in SLE. Negative impact of increasing age at onset , black rate, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum*.33:37,1990.

24 -Rothfield N : Clinical features of systemic lupus erythematosus . In Kelly, WN , Harrys ED, Ruddy S, and Sledge CB(eds) : *Textbook of rheumatology*. Philadelphia, WB Saunders Company , 1981.

25 -Dallou SP, Khan MA, and Kushner I : Clinical features of systemic lupus erythematosus . Differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum*. 25:55, 1982.

26 -Schaller J. : Lupus in childhood. *Clin. Rheumatol. Dis*. 8:219, 1982.

27 -Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, et al : Estimates of the prevalence of selected arthritis and musculoskeletal diseases in the United States . *J Rheumatol*. 14:427, 1989.

28 -Michet CJ, Mc Kenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, and Kurland LT: Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin. Proc*. 60:105, 1985.

29 -Serdula MK. And Rhoads G.G. : Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum*. 22:328, 1979.

30 -Reveille. Negative impact of increasing age at onset,black rate,and thrombocytopenia,as well as causes of death. *Arthritis Rheum*33:37,1990.

31 -Stahl JI, Klippel JH, and Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus *Am J. Med* 67:933,1979.

32 - Dubois EL; and Wallace DJ : Clinical and laboratory manifestation of SLE in Wallas DJ and Dubois EL. *Lupus Erythematosus*. Philadelphia , Lea and Febiger , 1987 , 317-449 .

33 -Ropes MW.:Systemic lupus erythematosus.Cambridge, Harvard University Press,1976.

34 -Pollack VE and Kant KS:Systemic lupus erythematosus and kidney in Lahita RG. (ed) : *Systemic lupus erythematosus*. New York Wiley L Sons, 1987.

- 35 –Rothfield NF : Renal disease in Schur, PH (ed):The clinical management of systemic lupus erythematosus . Orlando, Florida GrunL Stratton ,1983.
- 36 –Pollak VE, PiraniCL and Karl RM. Effect of largr doses of presnisone on the renal lessions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. J Lab. Clin. Med. 57:195, 1961.
- 37 – Pollak VE, and Dosekun AK.: Evaluation of treatment in lupus nephritis : Effect of prednisone.Am. J.Kidney Dis 2(suppl. 2): 170, 1982.
- 38 –Berstein DHN : Ofthalmologic consideration and testing in patients receiving longterm antimalarial therapy. Am. J. Med. 75:25, 1983.
- 39 –Kimberly RP, Steroid use in systemic lupus erythematosus . In Lahita RG. (ed). Systemic lupus E. New York, John Wiley L Sons, p.889, 1987.
- 40 –Donadio JFjr, Holley KE, Ferguson RH, et al. : Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclofosfamide. N. Engl J. Med. 299: 1151, 1978.
- 41 –Ginzler EM, Bollet AJ, and Friedman EA. : BNThe natural history and response to therapy of lupus nephritis. Ann. Rev. Med. 31: 463, 1980.
- 42 –De Vrier CR, Freiha ES : Hemorrhagic cystitis : Areview J. Urol. 143:1 , 1990.