
LES, criteris SLICC: què ens aporten i quines són les diferències amb els previs?

Jaime Calvo Alén

Hospital Universitario Sierrallana

La necesidad de unos criterios

- Ausencia de pruebas patognomónicas
- Enfermedades “individualmente” heterogéneas
- ... pero homogéneas como grupo
- Uso de un lenguaje común
 - Práctica clínica diaria
 - Investigación
- Aumento de la “seguridad” en el manejo de los pacientes

“Classification criteria were originally developed as a means of defining a group of patients who could be studied in a systematic fashion”

Dubois

Problemas y matizaciones

- Ausencia de patrón oro para su definición
- Arbitrariedad
- Multiplicidad de criterios
- Discordancia con los avances médicos
- Posibles reclamaciones de pacientes
- Criterios diagnósticos vs clasificatorios

Criterios LES: Un poco de historia

- Primeros criterios 1971: 14 criterios (Dx: ≥ 4)

Cohen AS, et al. Bull Rheum Dis. 1971.

- Revisión 1982: 11 criterios (Dx: ≥ 4)

Tan EM, et al. A&R. 1982.

- Actualización 1997: 11 criterios (Dx: ≥ 4)

Hochberg MC, et al. A&R. 1997.

- Propuesta SLICC 2012: 17 criterios (Dx: ≥ 4 , uno debe ser inmunológico)

Petri M, et al. A&R. 2012.

Criterios LES: Un poco de metodología

- El patrón para el diagnóstico y/o clasificación debe ser establecido por clínicos expertos en LES y confirmado por un comité independiente.
- Los casos deben proceder de pacientes vistos consecutivamente en diferentes instituciones con el fin de evitar sesgos de selección.
- Los controles deberán representar a la población de pacientes del área diagnóstica de donde saldrán los pacientes para futuros estudios.
- La terminología debe ser muy exacta. Pequeños errores en la definición de un criterio puede tener un gran impacto en la sensibilidad y especificidad.
- Los criterios definidos deben ser siempre validados en una población diferente de la usada para su desarrollo ya que los criterios tienden siempre a funcionar bien en las poblaciones usadas para su definición.

Crterios LES 1982/97

Tan EM, et al. A&R 1982 / Hocberg MC A&R 1997

CRTERIO	DEFINICION
<i>Erupción malar</i>	Eritema plano o sobre-elevado en región malar respetando surco nasolabial
<i>Erupción discoide</i>	Placas eritematosas sobre-elevadas con descamación, <i>plugging</i> / folicular y tendencia a dejar atrofia cicatricial
<i>Fotosensibilidad</i>	Erupción como consecuencia de una reacción solar inusual documentada por un médico o por historia del paciente
<i>Ulceras orales</i>	Ulceración oral o naso-faringe generalmente no dolorosa y observad por un médico
<i>Artritis</i>	Artritis no erosiva en dos o más articulaciones
<i>Serositis</i>	a. Pleuritis evidenciada por historia clínica convincente, roce pleural o documentación de derrame pleural b. Pericarditis evidenciada por ECG, roce pericárdico o documentación de derrame pericárdico
<i>Afectación renal</i>	a. Proteinuria mayor de 0,5 g/24h. o >de 3+ si no se cuantifica b. Cilindruria (hematíes, granular, hemoglobina, tubular o mixta)
<i>Afectación neurológica</i>	a. Convulsiones no secundaria a drogas, alteraciones metabólicas b. Psicosis no secundaria a drogas, alteraciones metabólicas
<i>Afectación hematológica</i>	a. Anemia hemolítica con reticulocitosis b. Leucopenia (< 4000/mm ³) en dos o más ocasiones c. Linfopenia (< 1500/mm ³) en dos o más ocasiones d. Trombopenia (< 100000/ mm ³)
<i>Alteración inmunológica</i>	a. Fenómeno LE b. Anticuerpos anti-DNA c. Anticuerpos anti-Sm d. Serología luética falsamente positiva
<i>Anticuerpos antinucleares</i>	Test de ANA positivo por inmunofluorescencia

Principales críticas

- Ausencia de lesiones cutáneas características
- Redundancia entre algunas manifestaciones cutáneas
- Ausencia de ciertas manifestaciones neurológicas
- Omisión de la hipocomplementemia
- No incorpora nuevos conocimientos
- No capturar casos típicos (nefritis con histología y ANA positivos)

Criterios LES: Propuesta SLICC 2012

Petri M, et al. A&R 2012

- Ocho años de desarrollo
- Cohorte multicéntrica de derivación: 716 casos LES y no LES (especial énfasis en lupus cutáneo)
- Métodos estadísticos
 - Regresión logística + arboles de decisión: selección de variables
 - Particionamiento recursivo: creación de la regla
- Cohorte multicéntrica de validación: 690 nuevos casos de LES y no LES

Criterios LES: comparación 1982/SLICC 2012 (I)

Petri M, et al. A&R 2012

Criterios de Clasificación para el Diagnóstico de LES del ACR (1997)	Propuesta de criterios de clasificación por el grupo SLICC
CRITERIOS CLÍNICOS	
1. Eritema malar	1. Lupus cutáneo agudo a. Eritema malar b. Lupus bulloso c. Necrosis toxica epidérmica
2. Lupus discoide	d. Lupus cutáneo subagudo e. Erupción maculopapular lúpica f. Fotosensibilidad
3. Fotosensibilidad	2. Lupus cutáneo crónico a. Discoide (localizado o generalizado) b. Paniculitis lúpica (profundus) c. Hipertrófico o Verrucoso e. Tumidus f. Mucoso g. Eritema pernio lúpico h. Superposición Discoide y Liquen plano
4. Úlceras orales	3. Úlceras orales y/o nasofaríngeas 4. Alopecia no cicatricial

Crterios LES: comparación 1982/SLICC 2012 (II)

Crterios de Clasificación para el Diagnóstico de LES del ACR (1997)	Propuesta de criterios de clasificación por el grupo SLICC
CRITERIOS CLÍNICOS	
5. Artritis no erosiva	5. Artritis
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)	6. Serositis (pleuritis o pericarditis)
7. Enfermedad renal	7. Enfermedad renal
a. Proteinuria persistente: mayor de 0,5 gr. por día o mayor de 3+, si la cuantificación no fue realizada; o	a. Proteinuria persistente
b. Cilindros celulares: glóbulos rojos, granulares, tubulares o mixtos	b. Cilindros celulares

Criterios LES: comparación 1982/SLICC 2012 (III)

Criterios de Clasificación para el Diagnóstico de LES del ACR (1997)	Propuesta de criterios de clasificación por el grupo SLICC
CRITERIOS CLÍNICOS	
<p>8. Enfermedad neurológica</p> <p>a. Convulsiones</p> <p>b. Psicosis</p>	<p>8. Enfermedad neurológica</p> <p>a. Convulsiones</p> <p>b. Psicosis</p> <p>c. Mononeuritis múltiple</p> <p>d. Neuropatía periférica o craneal</p> <p>e. Estado confusional agudo</p>
<p>9. Alteración hematológica</p> <p>a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis</p> <p>b. Leucopenia: menor de 4.000/mm³ en dos o más ocasiones</p> <p>c. Linfopenia: menor a 1.500/mm³ en dos o más ocasiones</p> <p>d. Trombocitopenia: menor de 100.000/mm³ en ausencia de drogas que pueden producirla</p>	<p>9. Anemia hemolítica</p> <p>10. Leucopenia: menor de 4.000/mm³ en al menos una ocasión</p> <p>o Linfopenia: menor a 1.000/mm³ en al menos una ocasión</p> <p>11. Trombocitopenia: menor de 100.000/mm³ en al menos una ocasión</p>

Criterios LES: comparación 1982/SLICC 2012 (IV)

Criterios de Clasificación para el Diagnóstico de LES del ACR (1997)	Propuesta de criterios de clasificación por el grupo SLICC
10. Alteración inmunológica	CRITERIO INMUNOLÓGICO
I. Anticuerpos anti-dsDNA	1. Anticuerpo antinuclear
II. Anticuerpo anti-Sm	2. Anticuerpos anti-dsDNA (2 veces el valor normal del laboratorio)
III. Anticuerpos antifosfolipídicos positivos:	3. Anticuerpo anti-Sm
a. un nivel anormal de anticuerpos anti-cardiolipina IgG o IgM,	4. Anticuerpos antifosfolipídicos:
b. una prueba positiva para anticoagulante lúpico usando un método estándar,	a. Anticoagulante Lúpico
c. prueba serológica para sífilis falso positiva por seis meses como mínimo y confirmado por inmovilización de <i>treponema pallidum</i> o prueba fluorescente con absorción de los anticuerpos treponémicos	b. VRDL falsamente positiva
	c. Anticuerpos anti-cardiolipina IgG o IgM a título medio o alto
	d. Anticuerpos anti- β 2 glicoproteína
	5. Complemento bajo (C3, C4 y/o CH50)
	6. Prueba de Coombs positiva en ausencia de anemia hemolítica
11. Anticuerpo antinuclear	
Título anormal de ANA por inmunofluorescencia u otra prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de drogas conocidas de estar asociadas con el "síndrome de lupus inducido por drogas".	

Criterios LES: comparación 1982/SLICC 2012 (V)

REGLA DE CLASIFICACION

La clasificación propuesta está basada en 11 criterios. Deben cumplirse cuatro o más de los 11 criterios, ya sea en forma seriada o simultánea durante cualquier intervalo u observación.

La clasificación propuesta está basada en 11 criterios clínicos y seis criterios inmunológicos. Deben cumplirse cuatro o más criterios, con al menos un criterio clínico y otro inmunológico,

o

La presencia solamente de nefritis lúpica con ANA o anti-dsDNA positivos.

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

ANA: Anticuerpos antinucleares

Anti-dsDNA: anticuerpos anti-DNA de doble cadena (*double stranded DNA*)

Resumen: ACR vs SLICC

	ACR	SLICC
Nº manifestaciones clínicas	17	36
Nº tests inmunológicos	8	15
Nº TOTAL de items	25	51
Nº criterios individuales	11	17

SLICC vs ACR

COHORTE DE DERIVACION

	Rule	
	1997 ACR criteria	SLICC criteria
Sensitivity†	267/310 (86)	292/310 (94)
Specificity‡	365/392 (93)	361/392 (92)
Misclassified cases	70	49

COHORTE DE VALIDACION

	Rule	
	1997 ACR criteria	SLICC criteria
Sensitivity†	290/349 (83)	340/349 (97)
Specificity‡	326/341 (96)	288/341 (84)
κ	0.79	0.82
Misclassified cases§	74	62

Validación externa

Lupus (2013) 0, 1-7
<http://lup.sagepub.com>

SPECIAL ARTICLE

The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary

GJ Pons-Estel^{1,2}, D Wojdyla³, G McGwin Jr², LS Magder⁴, MA Petri⁵, BA Pons-Estel⁶, on behalf of the Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL) and GS Alarcón⁷ on behalf of the LUMINA cohort

¹Department of Autoimmune Diseases, Institut Clinic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clinic, Spain; ²Departments of Medicine, (Division of Clinical Immunology and Rheumatology) and Epidemiology, Schools of Medicine and Public Health, The University of Alabama at Birmingham, USA; ³Escuela de Estadística, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; ⁴University of Maryland Dental School, USA; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, USA; and ⁶Hospital Provincial de Rosario, Argentina

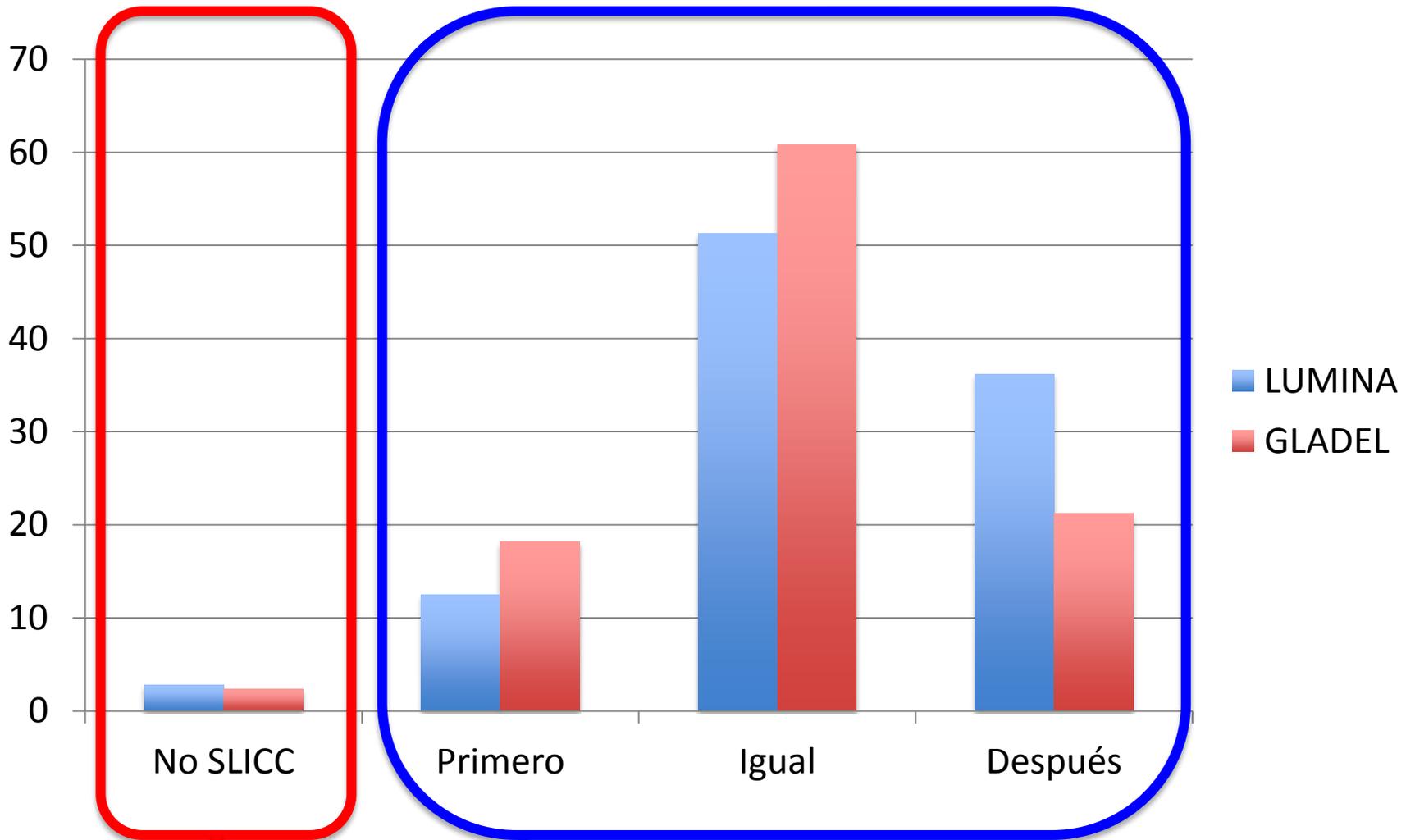


1480 pacientes



640 pacientes

Rendimiento de criterios SLICC



Comparativa temporal con criterios ACR

% Pacientes que no cumplen criterios

Estudio de sensibilidad criterios SLICC



2055 pacientes analizados de Unidades de Reumatología de España y Portugal

- Ambos registros incluyen
- Diagnóstico x criterios ACR
 - Diagnóstico clínico



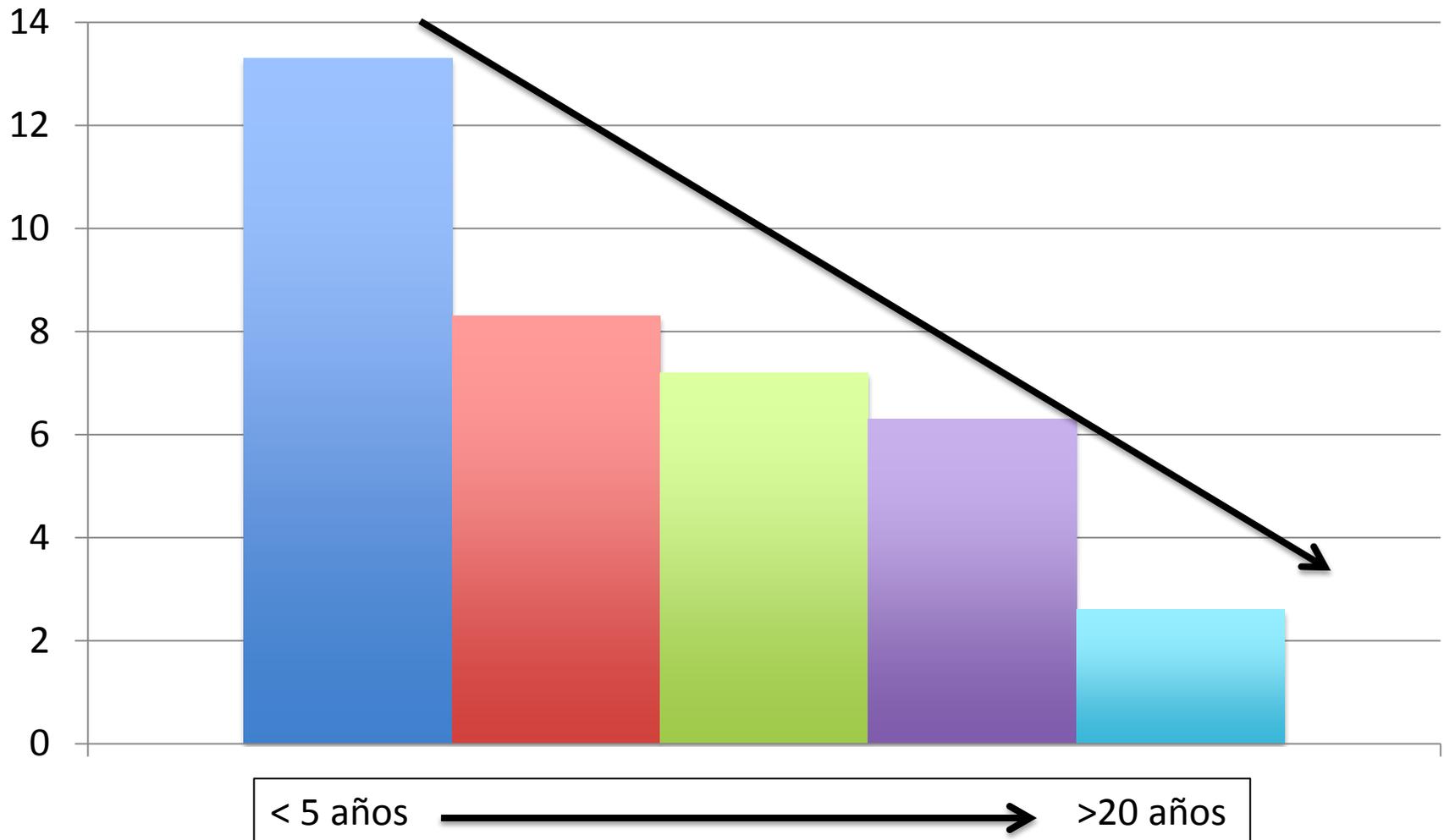
Características generales

Característica	Dato
Nº pacientes	2055
Nº Centros participantes	17
Etnicidad (% caucásicos)	93.5%
Género (% mujeres)	91.4%
Edad al Dx (media±DE)	35.3±14.7
Edad al Dx por criterios, años (media±DE)	47.4±14.6
Edad al inicio, años (media±DE)	33.1±14.4
Duración desde el Dx, años (mediana, IQ)	10.3 (12.0)
Duración desde el inicio, años (mediana, IQ)	12.1 (12.3)

Características generales

Característica	Sensibilidad ACR	Sensibilidad SLICC	Diferencia de sensibilidad	p
< 5 años	76.0	89.3	13.3	<0.0001
5-10 años	82.0	90.3	8.3	<0.0001
10-15 años	87.7	94.9	7.2	<0.0001
15-20 años	91.9	98.2	6.3	<0.0001
>20 años	94.3	96.9	2.6	0.096

Diferencia en sensibilidad Dx y tiempo de evolución



Criterios SLICC: ventajas

- Disminuye el riesgo de incluir lupus cutáneos puros
- Recoge un mayor número de manifestaciones clínicas
- Captura casos claros previamente no clasificables
- Potencialmente permite un diagnóstico más temprano

Criterios SLICC: críticas

- Pérdida de pacientes tempranos al unificar fotosensibilidad y erupción malar
- Incorporación de manifestaciones infrecuentes
- Pérdida de especificidad
- Excesivo peso a las manifestaciones hematológicas
- Falta de validación en otras cohortes

“Criteria have provided a consistent way of classifying patients on the basis of descriptive characteristics and have improved the ability of researchers to categorize patients for the purpose of enrollment into clinical trials and observational studies”

Dubois