

Lupus eritematoso sistémico

Criterios de clasificación y diagnóstico

Graciela S. Alarcón¹

La descripción del lupus eritematoso sistémico (LES) como una enfermedad capaz de afectar diferentes órganos y sistemas ha sido atribuida a Klemperer, Pollack y Bauehr en su clásica comunicación de 1942⁽¹⁾. Hasta finales de esa década, el LES era reconocido como una enfermedad muy severa que afectaba principalmente a mujeres en edad reproductiva de la vida y que muchas veces solo era diagnosticada en la mesa de autopsia. Aún en pacientes en que esta dolencia era reconocida en vida, no se contaba con los recursos terapéuticos que permitieran modificar de manera significativa su desenlace. De este modo la curva de supervivencia de estos pacientes en aquel entonces era de solo alrededor del 50% a cuatro años⁽²⁾. Dos hechos históricos de importancia ocurrieron casi simultáneamente hacia fines de esa década. El primero fue el descubrimiento de la célula LE lo cual permitió la identificación de pacientes con enfermedad menos severa⁽³⁾; el segundo fue el descubrimiento de la cortisona que permitió por primera vez el control del proceso inflamatorio severo y generalizado que afectaba a estos pacientes⁽⁴⁾. Publicaciones respecto al LES se sucedieron rápidamente, pero la necesidad de identificar a estos pacientes separándolos de otros con enfermedades sistémicas diferentes, era innegable⁽⁵⁻⁷⁾; esto era de gran importancia para la descripción correcta de la enfermedad, su curso y su pronóstico. Básicamente se trataba no solo de poder identificar a estos pacientes en el ámbito clínico sino también en el de investigación.

Esfuerzos iniciales para la identificación estandarizada de pacientes con LES datan de fines de la década de 1960 y principios de la de 1970, en donde un comité de la American Rheumatism Association (ARA), que precedió al *American College of Rheumatology* (ACR), elaboró una lista de 14 criterios para la clasificación de estos pacientes⁽⁸⁾; la finalidad de estos criterios no era su aplicación en la clínica, sino por el contrario el permitir que los pacientes que eran incluidos en estudios clínicos los cumplieren y los estudios no fueran contaminados con pacientes que no los reunían, y que, probablemente no tenían lupus. Al aplicarse estos criterios originales en el quehacer diario, rápidamente dos de ellos: alopecia y fenómeno de Raynaud, fueron eliminados ya que, aunque se reconocía que eran bastante sensibles, eran también muy poco específicos; un tercero, cilindros celulares fue incluido en Desorden Renal juntamente con Proteinuria en los criterios de 1982. De este modo quedaron 11 criterios de clasificación para el LES, los cuales, desde su publicación en 1982, han sido utilizados en los cinco continentes^(9,10). Con el descubrimiento de que el fenómeno LE era causado por un

factor sérico que luego fuese identificado como un anticuerpo antinuclear (AAN)^(11,12) y subsecuentemente, de los anticuerpos antifosfolípidos (AFLs)⁽¹³⁾, los criterios establecidos por el ACR en 1982 fueron modificados, aunque nunca validados en 1997⁽¹⁴⁾; en ellos se reemplazó a la célula LE por los AANs y se agregaron los AFLs. Así como con los criterios anteriores, se requería de la presencia simultánea o sucesiva de cuatro criterios para clasificar a un paciente como portador de lupus.

La comunidad médica, sin embargo, reconoció desde el principio que no todos los pacientes con lupus eran identificados mediante estos criterios; de particular importancia, era el caso de pacientes con nefritis lúpica⁽¹⁵⁾ que no reunían los cuatro criterios y que, por lo tanto, eran excluidos de algunos estudios. Con el advenimiento de nuevas oportunidades terapéuticas⁽¹⁶⁾, esta deficiencia se hizo aún más notoria ya que estos pacientes resultaban excluidos de estudios clínicos aleatorizados incluyendo los de nefritis lúpica⁽¹⁷⁾. A través del tiempo, ha habido esfuerzos aislados de modificar estos criterios gracias a la disponibilidad de nuevos métodos estadísticos, pero ninguno de ellos trascendió⁽¹⁸⁻²⁰⁾; de hecho, los criterios ponderados (de Boston, como fueron denominados), aún cuando eran más sensibles se encontró que eran menos específicos y fueron dejados de lado en los años siguientes⁽²⁰⁾. Recién en los últimos años los esfuerzos de establecer criterios clasificatorios para lupus han sido más sistemáticos. Uno de estos ha sido el trabajo del grupo SLICC (*Systemic Lupus Internationally Collaborating Clinics*)⁽²¹⁾ y el otro un esfuerzo multinacional bajo el auspicio del ACR y de EULAR (*European League of Associations of Rheumatology*)⁽²²⁻²⁴⁾.

Criterios de SLICC

SLICC está constituido por reumatólogos con especial interés en lupus; este grupo está conformado por especialistas en centros distribuidos en Norte (Canadá, EEUU y México) y Sud América (Argentina representando a GLADEL o Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus), Europa (Inglaterra, España, Francia, Suecia, Dinamarca, Suiza, Holanda, Islandia y Turquía), Asia (Corea del Sur y Singapur) y Oceanía (Australia). Siguiendo los principios para el desarrollo de criterios discutidos por Fries años antes⁽²⁵⁾, SLICC estableció como el estándar de oro para la elaboración de criterios el diagnóstico hecho por especialistas; para tal fin los miembros del grupo prepararon alrededor de 700 escenarios clínicos de pacientes con lupus y con enfermedades relacionadas. Estos

¹Profesora de Medicina, Emérita, Facultad de Medicina "Alberto Hurtado", Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), Lima, Perú. Profesora Emérita de la Cátedra Jane Knight Lowe de Medicina en Reumatología, Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, School of Medicine, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, EEUU.

escenarios fueron luego identificados como LES o no LES por 26-32 miembros de SLICC; la clasificación final de estos escenarios fue establecida por consenso⁽²¹⁾. Las variables inicialmente identificadas como potenciales fueron reducidas usando métodos estadísticos apropiados y fueron puestas a discusión con todos los miembros de SLICC; el consenso final fue de que se requería de por lo menos un criterio clínico y uno inmunológico para que un paciente fuese considerado como portador de lupus siendo la excepción nefritis lúpica confirmada por biopsia la cual solo requería de la presencia de AANs o anti-ADN para que al paciente se le considerase portador de lupus. Todo este proceso demoró, lamentablemente, desde su inicio hasta su publicación prácticamente una década (2003-2012). Es de remarcarse, sin embargo, que los criterios de SLICC mantienen la estructura de los criterios del ACR. La tabla 1 presenta los criterios de SLICC en comparación con los criterios del ACR.

En los años siguientes a la publicación de estos criterios, estos fueron examinados por varios grupos de investigadores en el mundo⁽²⁷⁻³⁰⁾ y, en general, se los encontró más sensibles (92-97%) que los del ACR (77-91%) aunque menos específicos, 74-88% para los de SLICC vs 77-91% para los del ACR. Sin embargo, sobre todo en enfermedad temprana, estos criterios eran capaces de capturar un mayor número de pacientes, y de identificar como lupus a pacientes cuya manifestación sistémica, sea más prominente o única, era solo el compromiso renal. Lamentablemente este monumental esfuerzo no recibió el apoyo del ACR como lo fuese el índice de daño que este grupo elaboró años antes⁽³¹⁾.

Criterios de ACR/EULAR

A pesar del riguroso y largo proceso llevado a cabo en la elaboración de los criterios de SLICC, se postuló que estos no estaban suficientemente basados en evidencia a pesar de que las decisiones más contenciosas se basaron en la literatura existente y en la necesidad de no excluir pacientes con *bonafide* lupus de estudios clínicos aleatorizados. De esta manera, en el 2014, EULAR y el ACR decidieron juntar esfuerzos y abocarse a la tarea de desarrollar criterios de clasificación para el lupus que estén fundamentalmente respaldados por evidencia⁽²³⁾. El proceso que se está llevando a cabo ha sido descrito y consiste de cuatro fases; en la primera fase se definieron las características de los AANs estableciéndose un título de 1:80 (Hep 2) como el punto de partida para los criterios de clasificación; se llevó a cabo una sesión de tipo Delphi donde expertos a nivel mundial listaron las manifestaciones clínicas que deberían ser consideradas en los criterios⁽²⁴⁾; estas manifestaciones fueron luego comparadas en pacientes con lupus de una cohorte internacional multi-étnica y en pacientes con condiciones afines. También contribuyeron en esta fase de desarrollo de los criterios, un grupo de pacientes (solo alemanes, lamentablemente) a los cuales mediante una encuesta se les interrogó sobre las manifestaciones iniciales de su enfermedad. En una segunda fase, se redujo el número de ítems de la lista inicial usando la técnica de grupo nominal; este grupo de trabajo estuvo constituido por expertos en lupus de

Norte América y Europa; este grupo hizo la distinción entre criterios de entrada o de inicio y criterios adicionales y descartó aquellos criterios que eran redundantes o que tenían características psicométricas muy pobres; de esta manera la lista inicial de criterios candidatos se redujo de 40 a 21⁽²⁴⁾. En la tercera fase, los 21 criterios seleccionados fueron agrupados en siete dominios clínicos y tres inmunológicos cada uno de ellos incluyendo 2-3 criterios (Tabla 2); dentro de cada dominio, los criterios están listados de menor a mayor influencia habiendo sido ponderados usando técnicas estadísticas apropiadas; se han establecido definiciones para los dominios y para cada manifestación clínica⁽²⁵⁾. Estos criterios todavía no han sido aprobados por el ACR o por EULAR, pero fueron presentados oficialmente durante el congreso anual del ACR en noviembre del 2017⁽³²⁾. A primera vista estos criterios son menos fáciles de ser aplicados ya que se requiere contabilizar el puntaje correspondiente a cada uno de los criterios; sin embargo, se ha comentado acerca de la posibilidad de desarrollar un App que haga su uso muy simple y mediante el cual se obtenga el puntaje total directamente⁽³²⁾. Finalmente, en la cuarta fase de este esfuerzo transatlántico, los criterios serán evaluados en otras cohortes para definir sus características psicométricas; los criterios del ACR y de SLICC serán también parte de este ejercicio.

Comentario

Han transcurrido más de tres cuartos de siglo desde la histórica publicación de Klemperer et al. que le dio partida de nacimiento al lupus; estas casi ocho décadas han sido testigo de un avance significativo en el conocimiento de esta enfermedad, su inicio, curso y pronóstico. Aunque se cuenta con mejores armas terapéuticas para el manejo de los pacientes afectados, todavía hay muchos pacientes que experimentan desenlaces poco favorables a corto (daño irreversible de órganos y tejidos, pobre calidad de vida) y a largo plazo (muerte temprana). Sin embargo, a diferencia de otras entidades clínicas en donde claramente se puede definir una enfermedad en base a su patogenia, manifestaciones clínicas y patológicas (ej. Infarto del miocardio), esto no es así en el lupus, enfermedad heterogénea por excelencia. En el ámbito clínico no es difícil reconocer a aquellos pacientes con enfermedad multisistémica severa que presentan alguna manifestación clínica típica como la erupción malar en alas de mariposa, pero eso no siempre es así. Y aun cuando los criterios, incluyendo los más recientes, no tienen carácter diagnóstico pueden ser de cierta ayuda en la clínica, aunque el énfasis del ACR y de EULAR es que no tienen carácter legal⁽³²⁾. Sin embargo, la razón más importante de establecer criterios de clasificación es el de utilizar un mismo lenguaje en la investigación clínica, así como el de no excluir pacientes de estudios clínicos aleatorizados al no reunir criterios de inclusión. La respuesta final acerca de cuáles criterios se utilizará en el futuro no ocurrirá hasta que estos tres sets de criterios: ACR 1982/1997, SLICC 2012, o ACR/EULAR 2017 sean validados internacionalmente⁽²³⁾. Entretanto, es importante señalar que las cohortes ya establecidas han sido constituidas por pacientes con lupus de acuerdo a los criterios anteriores a ACR/EULAR. Mas aún, en

Tabla 1	
Criterios clasificatorios del LES	
Criterios de Clasificación del American College of Rheumatology (ACR) 1982/1997 ^(9,14)	Revisión de los Criterios del ACR por el grupo SLICC 2012 ⁽²²⁾
Criterios Cutáneos	
1. Eritema malar	1. Lupus cutáneo agudo a. Eritema malar b. Lupus bulloso c. Necrosis tóxica epidérmica d. Rash maculopapular e. Fotosensibilidad
2. Lupus discoide	2. Lupus cutáneo crónico a. Discoide (localizado o generalizado) b. Paniculitis lúpica c. Hipertrófico o verrucoso d. Paniculitis e. Pernio f. Con compromiso de mucosas g. Superposición discoide/Liquen plano
3. Fotosensibilidad	
4. Úlceras orales	3. Úlceras Orales 4. Alopecia
5. Artritis no erosiva	5. Artritis no erosiva
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)	6. Serositis (pleuritis o pericarditis)
Criterios renales	
7. Enfermedad renal a. Proteinuria persistente: mayor de 0,5 gr. por día o mayor de 3+, si la cuantificación no fue realizada; o b. Cilindros celulares: puede ser de glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos	7. Enfermedad renal a. Proteinuria persistente b. Cilindros celulares
Criterios neurológicos	
8. Enfermedad neurológica a. Convulsiones b. Psicosis	8. Enfermedad neurológica a. Convulsiones b. Psicosis c. Mononeuritis múltiple d. Neuropatía periférica o craneal e. Estado confusional agudo

Tabla 1 (cont.)

Criterios hematológicos	
<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 inmunológicos	
<p>10. Alteración inmunológica</p> <p>I. Anticuerpos anti-dsDNA</p> <p>II. Anticuerpo anti-Sm</p> <p>III. Anticuerpos antifosfolípidos positivos:</p> <p>a. Un nivel anormal de anticuerpos anti-cardiolipina IgG o IgM,</p> <p>b. Una prueba positiva para anticoagulante lúpico usando un método estándar,</p> <p>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</p> <p>11. Anticuerpo antinuclear</p> <p>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".</p> <p>La clasificación propuesta está basada en 11 criterios. Deben cumplirse 4 o más de los 11 criterios, ya sea en forma secuencial o simultánea durante cualquier intervalo de observación.</p>	<p>1. Anticuerpo antinuclear</p> <p>2. Anticuerpos anti-dsDNA</p> <p>3. Anticuerpo anti-Sm</p> <p>4. Anticuerpos antifosfolípidos:</p> <p>a. Anticoagulante lúpico</p> <p>b. VRDL falsamente positiva</p> <p>c. Anticuerpos anti-cardiolipina IgG o IgM a título medio o alto</p> <p>d. Anticuerpos Anti-β2 glicoproteína</p> <p>5. Complemento bajo (C3, C4 y CH50)</p> <p>6. Prueba de Coombs positiva en ausencia de anemia hemolítica</p> <p>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.</p> <p>o</p> <p>la presencia solamente de nefritis lúpica con ANA o anticuerpos anti-dsDNA positivos.</p>

Tabla 2

Candidatos para la clasificación de LES de acuerdo al grupo de estudio de ACR y EULAR 2017/18 (25)*

Criterio inicial de entrada: Historia de ANA positivo por inmunofluorescencia (Hep 2: $\geq 1:80$)

Dominio Clínico	Criterio	Comentario	Puntaje
Constitucional	Fiebre	>38.3° C (sin otra explicación).	2
Muco-cutáneo	Úlceras orales	No necesariamente observadas por el médico	2
	Alopecia que no deja cicatrices	No necesariamente observada por el médico	2
	Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	Erupción máculo o pápulo-escamosa usualmente en áreas fotosensibles o lesiones cutáneas eritematovioláceas con cambios atróficos secundarios (alopecia). Se afectan usualmente el cuero cabelludo y el cuello.	4
	Lupus cutáneo agudo	Erupción malar o erupción maculopapular (generalizada) con o sin fotosensibilidad.	6
Articular	Sinovitis en 2 ó más articulaciones	Dolorabilidad o hinchazón en ≥ 2 articulaciones y rigidez matutina ≥ 30 minutos.	2
Sistema nervioso	Delirio	Cambios en el estado de conciencia, que ocurren en pocas horas a <2 días y que fluctúan durante el día o cambios de conducta, afecto o ánimo.	2

Tabla 2 (cont.)

	Psicosis	Delusiones y/o alucinaciones en ausencia de delirio.	3
	Convulsiones	Generalizadas o focales, descritas por una persona de confianza. Anormalidades en el EEG.	5
Serosas	Derrame pericárdico o pleural	Evidencia por imágenes de derrame pericárdico o pleural que no reúne criterios para pericarditis aguda.	5
	Pericarditis aguda	≥ 2 de: (1). Dolor pericárdico, (2). Frote pericárdico, (3). Elevaciones del segmento ST o depresión de P en el EKG, (4). Efusión pericárdica que aparece o que empeora.	6
Hematológico	Leucopenia	Recuento de blancos <4,000/mm ³	3
	Trombocitopenia	Recuento de plaquetas < 100,000/mm ³)	4
	Hemólisis autoinmune	Reticulocitosis, niveles bajos de haptoglobina, aumento de la bilirrubina indirecta o de deshidrogenasa láctica y test de Coombs positivo	4
Renal	Proteinuria >0.5 g/24 horas	O una cifra equivalente medida por la proporción de proteína/creatinina en muestra aislada.	4
	Biopsia renal: Clases II o V	De acuerdo a la <i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>	8
	Clases III o IV		10

Tabla 2 (cont.)

Dominio Inmunológico	Criterio	Puntaje
Antifosfolípido	Anticardiolipin IgG o anti- β 2GPI o lupus anticoagulante positivo	2
	Niveles bajos de C3 ó C4	3
Complemento	Niveles bajos de C3 y C4	4
	Anti-dsDNA	6
Anticuerpos de alta especificidad	Anti-Smith	6

*No se debe dar puntaje a una manifestación clínica cuya causa está establecida; una manifestación clínica puede estar presente una sola vez; los criterios no tienen que ocurrir simultáneamente; debe haber por lo menos un criterio clínico; dentro de cada dominio, solo se le da puntaje al criterio que tiene el puntaje más alto.

Abreviaturas usadas. C: centígrados; EEG: electroencefalograma; EKG: electrocardiograma; β 2GPI: Beta 2 glicoproteína I; dsDNA: anti-*double stranded deoxyribonucleic acid* (ácido deoxiribonucleico de doble cadena).

este momento, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EEUU acepta el uso de los criterios de SLICC o del ACR 1982/1997⁽³³⁾, y esto probablemente será el caso por la siguiente década o más. Mientras no se definan desde el punto de vista genético y molecular el conjunto de manifestaciones clínicas

que ahora son identificadas como lupus y que sean distinguibles de otras entidades⁽³⁴⁾, algunos o todos los criterios descritos seguirán siendo utilizados en el ámbito científico y en la conducción de pruebas terapéuticas controladas.

Referencias bibliográficas

- Klemperer P, Pollack AD, Baehr G.** Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 1942;119:331-332.
- Merrill M, Shulman LE.** Determination of prognosis in chronic disease illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chron Dis.* 1955;1:12-23.
- Hargraves MM.** Presentation of two bone marrow elements: the tart cell and the L.E. cell. *Proc Staff Mayo Clin.* 1948;23:52-58.
- Hench PS, Slocumb CH, Polley HF.** The effect of adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11 dehydrocortisone (Compound E) on the acute phase of rheumatic fever: Preliminary report. *Mayo Clinic Proc.* 1949;24:277-297.
- Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH.** Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine.* 1956-1957;68:59-67.
- Dubois EL, Tufanelli DL.** Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA.* 1964;190:104-111.
- Estes D, Christian CL.** The natural history of systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 1971;50:85-95.
- Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC et al.** Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis.* 1971;21:643-648.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfeld NF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-1277.
- Levin RE, Weinstein A, Peterson M, et al.** A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1902 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1984;27:530-538.
- Cepellini R, Polli E, Celeda F.** A DNA reacting factor in serum of a patient with systemic lupus erythematosus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;96:572-574.
- Asherson GL.** Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell constituents in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Br J Exp Pathol.* 1959;40:209.
- Harris NL, Gharavi AE, Hughes GR.** Ant-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis.* 1985;11:591-609.
- Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725.
- Cameron JS.** Lupus nephritis. *J Am Soc Nephro.* 1999;10:413-424.
- Isenberg DA, Merrill JT.** Why, why de-lupus (does so badly) in clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:95-98.
- Mahieu MA, Strand V, Simons LS, et al.** A critical review of clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016; 25:1122-1140.
- Clough JD, Elrazak M, Calabrese LH, et al.** Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1984; 144:281-285.
- Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA.** Defining lupus cases for clinical studies: The Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:1545-1550.
- Edworthy SM, Zatarain E, McShane DJ, et al.** Analysis of the 1982 ARA lupus criteria data set by recurrent partitioning

- methodology; new insight into the relative merit of the individual criteria. *J Rheumatol.* 1988;15:1493-1498.
21. **Sanchez ML, Alarcon GS, McGwin G Jr, Fessler BJ, Kimberly RP.** Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies? A comparison with the American College of Rheumatology criteria. *Lupus.* 2003;12:468-70.
 22. **Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al.** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-286.
 23. **Aringer M, Dörner T, Leuchten N, et al.** Toward new criteria for systemic lupus erythematosus-A standpoint. *Lupus.* 2016; 25:805-811.
 24. **Schmajuk G, Hoyer BF, Aringer M, et al.** Multicenter Delphi exercise reveals important key items for classifying systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2017;Dec 29. E pub ahead of print.
 25. **Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, et al.** Developing and refining new criteria for systemic lupus erythematosus classification. An international collaboration. *Arthritis Care Res.* 2018;70:571-581.
 26. **Fries JF.** Methodology of validation criteria for SLE. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:25-30.
 27. **Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin Jr G.** The American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: A commentary. *Lupus.* 2013;23:3-9.
 28. **Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, et al.** Evaluation of the alternative classification criteria established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). *Mod Rheumatol.* 2017;9:1-7.
 29. **Amezcu-Guerra LM, Higuera-Ortiz V, Arteaga-Garcia U, et al.** Performance of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2015;67:437-441.
 30. **Inés L, Silva C, Galindo M, et al.** Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics vs. American College of Rheumatology: A comparative study of 2066 patients from a real-life systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res* 2015;67: 1180-5.
 31. **Gladman DD, Urowitz MB.** The SLICC/ACR Damage index: Progress report and experience in the field. *Lupus.* 1999;8:632-637.
 32. **Berstein S.** New classification criteria for SLE: Proposed ACR/EULAR criteria aim for high sensitivity and specificity. *The Rheumatologist.* 2017; December 15.
 33. **Merrill JT, Manzi S, Aranow C, et al.** Lupus community panel for optimizing clinical trials: 2018. *Lupus Scien Me* 2018;5:e0000258.
 34. **Teruel M, Alarcon-Riquelme ME.** The genetic basis of systemic lupus erythematosus: what are the risk factors and what have we learned. *J Autoimmun.* 2016;74:161-175.



CORREO ELECTRÓNICO:

alafarpe@alafarpe.org.pe

WEB:

www.alafarpe.org.pe