

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Área de Medicina



**Auto-cuestionario diagnóstico de
enfermedades autoinmunes sistémicas
(EAS)**

Trabajo de Fin de Grado realizado por

Ángel Orera Pérez

Bajo la dirección del Doctor Luis Saez Comet

Zaragoza 2015

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT.....	Pag.3
INTRODUCCIÓN.....	Pag.4
CONCEPTO DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA (EAS).....	Pag.4
EPIDEMIOLOGIA.....	Pag.4
RELEVANCIA DE LAS EAS.....	Pag.4-5
PRINCIPALES EAS.....	Pag.5-8
OBJETIVOS.....	Pag.8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pag.8-12
TIPO DE ESTUDIO.....	Pag.8
LUGAR DE ESTUDIO.....	Pag.8
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	Pag.8
SELECCIÓN DE SUJETOS.....	Pag.8
MATERIAL UTILIZADO.....	Pag.8-10
SUJETOS DEL ESTUDIO.....	Pag.10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	Pag.10-12
RESULTADOS.....	Pag.13-22
DISCUSIÓN.....	Pag.22-24
CONCLUSIÓN.....	Pag.24
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	Pag.25
BIBLIOGRAFÍA.....	Pag.26-27
ANEXO 1.....	Pag.28-29

RESUMEN/ ABSTRACT

Introducción: Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) generan una gran repercusión clínica con un espectro muy dilatado de sintomatología, lo que implica una alta dificultad diagnóstica. Las entidades principales son: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome de Sjögren, Síndrome Antifosfolípido (SAF), Esclerodermia, Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD por sus siglas en inglés) y Vasculitis.

Objetivos: Desarrollar un nuevo método de diagnóstico que a través de un auto-Cuestionario discrimine exitosamente a los pacientes afectados por EAS, y seleccione sobre cuales es mejor la determinación de los auto-anticuerpos responsables (Ac), pudiendo captar así un mayor número de pacientes afectados por ellas.

Material y métodos: El Cuestionario consta de 30 preguntas de "Sí" o "No" para sintomatología propia de estas enfermedades. Tras seleccionar los mejores puntos de corte (número mínimo de respuestas afirmativas del cuestionario para diagnosticar de cada patología), se compararon las respuestas obtenidas con los diagnósticos clínicos finales y con la determinación de Ac.

Resultados: Hubo un total de 43 pacientes de primer día de la Consulta de Enfermedades Autoinmunes (desde Diciembre hasta Abril) de una edad media de 45 años, siendo un 86% mujeres. Existe una alta significación estadística para el diagnóstico de tres de las enfermedades: LES (I.C al 95% 1,03-32 con $p < 0,05$), Sjögren (I.C al 95% 1,01-94 con $p < 0,02$) y SAF (I.C al 95% 1,2-18 con $p < 0,06$), no obteniéndose significación en las demás. Específicamente algunas de las preguntas discriminan mejor en la detección concreta de cada patología, así como para el hecho de tener resultado positivo en la determinación de Ac.

Conclusión: En comparación a trabajos previos similares, nuestro cuestionario ha demostrado su validez como herramienta diagnóstica para EAS, sobre todo de LES, Sjögren y SAF, aportando una mayor indicación para las determinaciones de Ac. De continuar el estudio con un número de pacientes superior, podrán obtenerse una mayor significación estadística de los resultados, limitados por el pequeño tamaño de nuestra muestra.

Palabras clave: Screening; Enfermedad autoinmune sistémica; Cuestionario; Prevalencia.

Background: The systemic autoimmune diseases (SAD) generate a large clinical impact with high spectrum of symptoms, which implies a very difficult diagnosis. The main are Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, Antiphospholipid's syndrome (APP), Scleroderma, Undifferentiated Connective-Tissue Disease (UCTD) and Vasculitis.

Objectives: Our study has tried to develop a new method of diagnosis of SAD, choosing the best Antibodies (Atb) determinations and catching a larger number of patients with this diseases.

Materials and methods: In order to do that, we have designed an auto-questionnaire with 30 'Yes' or 'No' questions about potential symptoms of these diseases. After selecting the best cut-off points of affirmative answers required to detect each pathology, the results were compared with those obtained in the final diagnose, either symptomatic or analytic (of the auto-antibodies), of each and everyone of the patients.

Results: There were a total of 43 people in their first appointment in the autoimmune diseases consultation (since December to April) 45 years medial age and 86% of women. We have found a high significancy in SLE (95% confidence intervals 1,03-32, $p < 0,05$), Sjögren (95% confidence intervals 1,01-94, $p < 0,02$) and APP (95% confidence intervals 1,2-18, $p < 0,06$), without any significance in the others. There are also some of the questions which specifically have a very close relationship with the subsequent detection of certain diseases in particular, and for the fact of having a positive result in the determination of antibodies.

Conclusions: Comparing previous studies, our questionnaire has proved its validity as a strategy for detecting the diseases, specially SLE, Sjögren's, and APP, helping to pre-select the subjects on which later it will be more profitable such determinations of Atb. If the study could be continued with a greater number of patients, it could be possible to obtain more statistical significance's results, limited due to the small size of the sample.

Key words: Screening; Systemic autoimmune disease; Questionnaire; Prevalence.

INTRODUCCIÓN

1.- CONCEPTO DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son procesos patológicos en los cuales el sistema inmune ataca componentes normales del propio individuo.(1)

Este tipo de enfermedades poseen una serie de características esenciales que son comunes a todas ellas:

- en su origen, todas comparten un fallo del sistema inmune del organismo, que deja de defendernos de las agresiones externas y pasa a producir daño en nuestros propios tejidos y células, de ahí el término autoinmune.
- prácticamente no existe órgano o tejido que no pueda verse afectado(enfermedad sistémica),siendo habitual que dichas afectaciones sean múltiples(desde procesos órgano-específicos hasta los de afectación sistémica) y simultáneas (concomitancia en un mismo tiempo de varias enfermedades en un mismo individuo), lo que dificulta su diagnóstico. (2)
- su curso clínico subagudo, con exacerbaciones y remisiones espontáneas, así como fluctuación entre factores reguladores positivos y negativos.
- la asociación familiar/HLA.
- el predominio en mujeres y en edad media de la vida.(3)

2.- EPIDEMIOLOGÍA

No se conoce con exactitud su prevalencia real, ya que los estudios epidemiológicos se ven limitados por el relativo bajo número de estas enfermedades, la variabilidad de sus manifestaciones, así como el elevado coste de confirmación de sus diagnósticos.(4)

La importancia de la prevalencia de una enfermedad radica en que nos proporciona información básica acerca de la etiología, la historia natural y la necesidad de la dedicación en mayor o menor medida de los recursos sanitarios.(5)

Algunas estimaciones indican que más del 20% de la población sufre alguna de estas enfermedades. Esta cifra podría ser incluso superior si se confirman algunas hipótesis que postulan unas etiopatogenias autoinmunes para ciertas enfermedades de elevada prevalencia, como la arteriosclerosis o determinados trastornos psiquiátricos. Asimismo, un cierto grado de autoinmunidad es relativamente frecuente incluso en la población aparentemente sana.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la más representativa de las enfermedades autoinmunes, ya que puede lesionar cualquier parte del organismo y presentar un amplio abanico de manifestaciones clínicas. Afecta a más de 50 pacientes por cada 100.000 habitantes(1), (según algunos estudios las cifras reales más actualizadas hablan de un rango de 25/100 000 en Reino Unido, 39/100 000 en Suecia, en E.E.U.U 23.8/100 000 y de 9.53/100 000 en Venezuela)(6) .

El Síndrome de Sjögren es,probablemente, la más frecuente en la población general de las enfermedades autoinmunes sistémicas, con una elevada prevalencia (del 2-5% de la población general), mientras que por el contrario se calculan aproximadamente unas cifras de hasta 1 por cada 100000 para algunas vasculitis.

3.- RELEVANCIA DE LAS EAS

Existen varios aspectos que resaltan el cada vez mayor peso que va adquiriendo la investigación de estas enfermedades por su elevada repercusión a diferentes niveles :

- **Distribución mundial:** sin predominio geográfico.
- **Repercusiones clínico-laborales:** estas patologías generan una gran cantidad de ingresos en el hospital, consultas, pruebas diagnósticas... Como la mayoría de las personas afectadas son de edad joven/adulta, este supone un incremento del absentismo laboral en este grupo de edad, pudiendo incluso llegar a provocar cierto grado de discapacidad.
- **Cáncer y enfermedades autoinmunes:** la relación es bidireccional. Las neoplasias son más frecuentes en los pacientes afectados de la mayoría de enfermedades autoinmunes que en la población general. Por otra parte, las manifestaciones clínicas de autoinmunidad se presentan con relativa frecuencia como síndromes paraneoplásicos en todo tipo de pacientes.
- **Arteriosclerosis y enfermedades autoinmunes:** posibilidad de que la autoinmunidad sea un factor importante en la etiopatogenia de la arteriosclerosis.
- **Psiquiatría y enfermedades autoinmunes:** posible papel de la autoinmunidad en algunas de las afecciones psiquiátricas de mayor relevancia(1)

Es difícil abordar la cura de una enfermedad de la cual se desconocen las causas, ya que en la etiopatogenia de las EAS probablemente intervengan multitud de factores tanto internos (genética) como externos (infecciones, tóxicos...). Este escenario imposibilita a día de hoy la cura de estas enfermedades, siendo el principal objetivo el “adormecimiento” del sistema inmune del paciente con el fin de minimizar en lo posible el ataque contra el propio individuo.(2)

El hecho de que este tipo de enfermedades sean capaces de afectar a cualquier órgano del cuerpo genera que el espectro de manifestaciones clínicas posibles englobe a prácticamente toda el ámbito de la medicina. Por lo tanto, todas las especialidades y subespecialidades médicas pueden tener relación con este tipo de enfermedades, de ahí la relevancia tanto a nivel clínico como a nivel epidemiológico que adquiere esta patología.(1) De acuerdo con la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), las principales especialidades médicas sobre las que recaen estos pacientes son la de Medicina Interna, Reumatología, Oftalmología, Dermatología, Nefrología y Neurología.

4.- PRINCIPALES EAS

4.1.- LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Enfermedad inflamatoria sistémica de carácter crónico y de etiología desconocida. En ella, se produce una lesión tisular citológica por depósito de auto-anticuerpos e inmunocomplejos. Tiene predilección por el sexo femenino y por la raza negra, aunque también es muy frecuente en hispanos y asiáticos.

Puede afectar a la piel, articulaciones, riñones, pulmones, sistema nervioso central, serosas, tubo digestivo y aparato cardiocirculatorio. Es posiblemente el paradigma de las EAS: los enfermos lúpicos desarrollan un sinnúmero de alteraciones inmunológicas, entre las que destaca la formación de anticuerpos antinucleares (ANA). Aunque el pronóstico haya mejorado en los últimos años, no se dispone todavía de un tratamiento curativo eficaz, aunque puede llegar a controlarse en buena medida.

4.2.- SÍNDROME DE SJÖGREN

Trastorno inmunitario crónico de etiología desconocida. Se define por la asociación de xeroftalmia (queratoconjuntivitis seca) y xerostomía (su manifestación más frecuente). Afecta con mayor frecuencia a mujeres de edad media. Se considera que puede ser primario o

asociado a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo a las reumatológicas (fundamentalmente la Artritis Reumatoide, pero también LES, esclerodermia...) así como a enfermedades hepáticas. No existe un tratamiento eficaz, tan solo tratamiento sintomático.

4.3.- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Entidad que puede aparecer de forma aislada, conocida como Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP) o bien asociada a otras enfermedades reumatológicas, sobre todo LES. Entre el 60-80 % de los pacientes afectados por SAFP son mujeres de mediana edad, aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida.

El SAF es una enfermedad capaz de provocar episodios de trombosis, patología gestacional (abortos, pérdidas fetales, preeclampsia, prematuridad, bajo peso al nacer...), afectación cutánea, etc. Las personas afectadas generan una gran cantidad de auto-anticuerpos, anticuerpos Antifosfolípidos, responsables de todas las alteraciones provocadas (Ac anti-Centrómero, anti-Coagulante Lúpico, IgG e IgM anti-Cardiolipina, IgG e IgM anti-Beta2 microglobulina)

4.4.- ESCLERODERMIA/ESCLEROSIS SISTÉMICA

Trastorno multisistémico de etiología desconocida caracterizado por una fibrosis tisular y alteraciones estructurales del lecho vascular. Afecta fundamentalmente a la piel y órganos internos (tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón). Supone un desorden del tejido conectivo caracterizado por la induración y engrosamiento de la piel (de ahí esclerodermia), fenómeno de Raynaud, alteraciones vasculares y afectación musculo-esquelética.

La severidad y la progresión de la enfermedad varía desde el espectro clásico o esclerodermia difusa (con afectación cutánea difusa rápidamente progresiva y gran repercusión visceral), a la forma localizada, limitada a cambios a nivel cutáneo (a veces confinada a dedos o a la cara) que puede prolongarse durante años, manifestándose incluso antes de las típicas manifestaciones internas.

4.5.- ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)

Combinación de signos clínicos semejantes a Artritis Reumatoide (AR), LES, Esclerodermia (con manifestaciones cutáneas similares a la forma localizada) y Polimiositis, junto con títulos elevados de antiRNP (antiribonucleoproteína U1). Tiene al fenómeno de Raynaud como síntoma más precoz y de alerta. El tratamiento requiere un control síntoma a síntoma, al igual que se hace en cada una del resto de conectivopatías.

Afectación sobre todo a mujeres (80%), por lo general en la cuarta década de la vida. Se han descrito también algunos casos de asociación familiar, aunque aun está en estudio.

4.6.- ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO (UCTD)

Son pacientes con signos y síntomas de probable origen autoinmune pero que no llegan a cumplir todos los criterios de clasificación necesarios para englobarlos en una patología u otra. Suelen presentar Raynaud, artralgias, lesiones cutáneas y algunas alteraciones de laboratorio como anticuerpos antinucleares (ANA).

4.7.- VASCULITIS

Bajo el término de Vasculitis se engloban un grupo heterogéneo de procesos que reconocen como sustrato patológico la presencia de inflamación en los vasos sanguíneos, pudiendo asociar necrosis de la pared vascular.

La afectación inflamatoria difusa vascular determina la aparición de sintomatología

general (fiebre, astenia, afectación del estado general, etc) y el desarrollo de manifestaciones orgánicas locales (síntomas neurológicos, dolor abdominal, compromiso renal...) como consecuencia de la isquemia o el infarto visceral. La localización de los vasos, su diferente tamaño y la distinta histopatología, en la que predomine la lesión necrosante o granulomatosa, constituyen las características que definen los diferentes síndromes vasculíticos, permitiendo así su individualización.

Pueden ser la única manifestación de enfermedad y constituir el grupo de vasculitis primarias (Poliarteritis Nodosa o la Granulomatosa de Wegener) o asociarse a otra entidad nosológica y considerarse vasculitis secundarias (AR, LES ...).

Dentro del grupo de Vasculitis, existen varios subgrupos de entidades.

- Las vasculitis anticuerpos anti-citoplasma del Neutrófilo (ANCA)-asociadas (**V-ANCA**) suponen el subgrupo cuantitativamente más importante, caracterizado por la afectación de pequeño vaso y la presencia de auto-anticuerpos ANCA, con especificidad frente a mieloperoxidasa (MPO) o proteinasa 3. Son las vasculitis necrotizantes sistémicas más frecuentes y el grupo donde se han concentrado la mayoría de los ensayos clínicos recientes. Aunque no son enfermedades frecuentes, tampoco deben considerarse como excepcionales. A pesar de que el índice de mortalidad ha mejorado sustancialmente, aún supera al de la población general, variando del 0 al 27,4% en los distintos ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta la fecha. (7)

Los tres tipos de Vasculitis-ANCA más importantes son:

- GPA o granulomatosis con poliangeitis (Wegener)
- Eosinophilic Granulomatosis con poliangeitis (EGPA o anteriormente conocida como Síndrome de Churg-Strauss)
- MPA o micropoliangeitis.

- La **Arteritis de Células Gigantes** (ACG) es otro de los tipos de vasculitis. En la ACG, los vasos que están involucrados con mayor frecuencia son las arterias de gran calibre del cuero cabelludo y la cabeza, en especial las arterias temporales, por lo que la ACG también recibe el nombre de "arteritis temporal".

El síntoma más común es la aparición brusca de cefalea, por lo general en la zona de las sienes, aunque puede producirse en cualquier zona, incluidas las partes frontales, superiores y posteriores del cráneo. Los síntomas más generalizados como fatiga, la pérdida de apetito, pérdida de peso o sensación de gripe son casi igual de comunes. Puede aparecer también claudicación mandibular al masticar. Si la ACG se extiende e invade la irrigación ocular, puede verse afectada la visión: visión borrosa temporal, diplopia y ceguera. La pérdida permanente de la vista a causa de la ACG puede sobrevenir de repente, con un riesgo de una pérdida futura de visión de 1 de cada 100.(8)

4.8 .- FENÓMENO DE RAYNAUD

Anormalidad sensitiva de la vascularización periférica en respuesta a las bajas temperaturas como estímulo. Se producen cambios de color de los dedos (palidez, cianosis y eritema), así como entumecimiento o sensación de hormigueo.

A pesar de no ser una entidad clínico-patológica en sí misma, el Raynaud puede

encontrarse en muchas de las enfermedades reumatológicas autoinmunes más importantes (LES, Esclerodermia, AR...), siendo el síntoma más precoz en aparición en algunas de ellas. Este hecho hace que, aunque no se considere al Raynaud como una patología independiente, pueda ser utilizado como síntoma de alarma para enfermedades de gran entidad, o como indicador de la evolución que vayan a tener algunas de las mismas.(9)

OBJETIVOS

- El principal objetivo de nuestro estudio es el de diseñar y validar un auto-cuestionario que pueda ser de utilidad para detectar algunas de las principales Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS): Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, Síndrome Antifosfolípido, Esclerodermia, Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD) y Vasculitis (Vasculitis-Anca, V-ANCA, y la Arteritis de Células Gigantes, ACG).
- Captar a un mayor número de pacientes con verdadera afectación autoinmune de entre todos los que acuden a la consulta de primer día, identificándolos de una forma tan sencilla y rápida como es la de contestar Sí o No a un cuestionario de 30 preguntas.
- Encontrar algún grupo de preguntas que de manera más concreta y específica discriminen con mayor probabilidad de éxito para la detección de estas enfermedades.
- Crear una herramienta para discriminar mejor en qué pacientes estaría más indicada la determinación diagnóstica de auto-Anticuerpos (Ac) en base a las preguntas del Cuestionario.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.Tipo de estudio:

Se trata de un estudio Observacional Prospectivo de validación de una prueba diagnóstica, en el que se trata de demostrar la eficacia en la utilización de un auto-cuestionario para la detección de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) en pacientes de primer día de la Consulta de Enfermedades Autoinmunes.

2.Lugar de estudio:

Unidad de Enfermedades Autoinmunes en Consultas Externas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS).

3. Diseño del estudio:

El tutor de este trabajo (Dr. Luis Saez Comet) ideó el presente trabajo, que ha sido diseñado y desarrollado en todos sus aspectos por mi.

4. Selección de sujetos:

4.1.Criterios de inclusión: Pacientes que acudían a C.C.E.E con cita de primer día para la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del HUMS, desde Diciembre de 2014 a Abril de 2015.

4.2. Criterios exclusión: Han sido excluidos del estudio:

- ◆ Pacientes incapaces de entender cuestionarios de salud.
- ◆ Pacientes inhabilitados o que se negaron a firmar el consentimiento informado de acuerdo a la Ley Oficial de Protección de Datos (LOPD)
- ◆ Pacientes menores de edad (<18 años).
- ◆ Cuestionarios no debidamente identificados o contestado de manera incorrecta

5. Material utilizado: (según protocolo específicamente diseñado).

- **Historia clínica:** Obtenida de la base de datos de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y de la Historia Clínica informatizada del paciente (Intranet):
 - ◆ Número de historia clínica
 - ◆ Fecha de nacimiento
 - ◆ Edad
 - ◆ Nombre y apellidos
 - ◆ Sexo
 - ◆ Población
 - ◆ Fecha de primera consulta
 - ◆ Servicio desde el que se deriva al paciente
 - ◆ Diagnóstico principal
 - ◆ Otros diagnósticos
 - ◆ Síndrome inicial
 - ◆ Historia actual
 - ◆ Impresión diagnóstica inicial
 - ◆ Plan de actuación

- **Analítica:** Se realizó determinación de auto-Anticuerpos a cada uno de los pacientes:
 - En la siguiente tabla se clasifican los Ac utilizados según las enfermedades para las cuales tienen mayor relación y especificidad

Perfiles de Ac solicitados a los pacientes en la consulta de Autoinmunes	<u>Ac Generales:</u> - ANA - anti-DNA - C4 (bajo para C4) - C3 (bajo para C3)	<u>Ac Screening ENA:</u> - RO52 - RO60 - RO - LA - SM - SCL-70 - RNP - anti-Centrómero
<u>Ac Antifosfolípido (AAF):</u> - anti-Coagulante Lúpico - IgG anti-Cardiolipina - IgM anti-Cardiolipina - IgG anti-Beta2 - IgM anti-Beta2	<u>Ac para Vasculitis (V-ANCA)</u> - P-ANCA - C-ANCA	<u>Otras determinaciones:</u> -Test Coombs directo - antiTPO - antiTSI - Crioglobulinas

La elección de estos anticuerpos y determinaciones para nuestro estudio se basó en que, en conjunto, representan la batería de análisis que de forma más sensible y específica permite detectar las enfermedades de nuestro estudio.(10)

- **Cuestionario:**

Para el diseño del cuestionario que se deseaba crear, primero se consideró que era necesaria una revisión bibliográfica tanto de ejemplos de auto-cuestionarios en el ámbito clínico, como de posibles trabajos ya existentes similares al nuestro. La principal consigna que hay que seguir a la hora de diseñar un cuestionario es que tienen que ser preguntas sencillas de responder para el paciente, para reducir lo máximo posible el sesgo de confusión o de mala interpretación al responderlas (9),(11)

A través de una revisión en las principales bases de datos médicas (Medline, Pubmed, Myathens) y de Google Académico, se halló la existencia de tres estudios diferentes similares al nuestro, uno para detección de Enfermedades del Tejido Conectivo(4) y dos para Lupus Eritematoso Sistémico (12),(5), así como otro trabajo que pretendía validar la traducción al castellano de ese mismo cuestionario para el Lupus (6).

Para la redacción de las preguntas se analizaron los trabajos ya encontrados que habían utilizado auto-cuestionarios diagnósticos y se cotejaron con los criterios diagnósticos de instituciones oficiales (*American College of Rheumatology, Sociedad Española de Medicina Interna y la de Reumatología, Instituto Ferran de Reumatología*) y artículos de revisión con los criterios más actualizados para el diagnóstico de estas patologías en una nueva revisión bibliográfica de la literatura médica.

Para LES: (13),(5) (en el cual se incluyeron preguntas acerca de Alopecia y Raynaud por su elevada sensibilidad, importante en una prueba de screening, y no acerca de tener anticuerpos-ANA(+), debido a la suposición de que la mayoría de los pacientes no sabrían de si los tienen o no, y que de tenerlos no serían pacientes para screening),(4),(12); para Raynaud(9); para Sjögren(14); para SAF(15),(16);para Esclerodermia(17),(18); para UCTD(4); y para las Vasculitis (19),(20),(21).

Con todo ello, se pudo ya diseñar el cuestionario, compuesto de 30 preguntas a responder con una cruz en la casilla del "SÍ" o del "NO" para cada una de ellas, con una media de tan solo 5 minutos necesarios en responderlo en su totalidad. Las preguntas se redactaron ordenadas a modo de bloques para cada enfermedad, existiendo preguntas que corresponderían a más de una entidad (las cuales se decidió no repetir las en la redacción del cuestionario, aunque sí que se tuvo en cuenta este aspecto en el análisis posterior de las respuestas).

Se incluye el cuestionario como ***Anexo 1***.

6. Sujetos del estudio:

La muestra seleccionada para el estudio estuvo formada por pacientes de primer día, de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes, derivados de diferentes servicios, tanto por servicios de Especialidades del hospital, como por médicos de Atención Primaria. Se excluyeron aquellos sujetos de los que no se pudo obtener la autorización para su uso de acuerdo con la LOPD, los que fueron contestados de manera incorrecta (no respondiendo de manera coherente,respuestas claramente contradictorias...) o que no fueron debidamente identificados (cuestionarios anónimos, con identificaciones incorrectas o bien cuestionarios repetidos).

El periodo de estudio transcurrió desde el 23 de Diciembre hasta el 14 de Abril, periodo en el que se obtuvieron todos los cuestionarios utilizados para el estudio. Una vez iban siendo contestados, estos eran recogidos regularmente para ser transcritos a una base de datos Excel, creada para almacenar las respuestas en forma de Sí o No de cada uno de los pacientes. Una vez finalizado el proceso, los datos se combinaron con toda la información a estudiar de cada uno de los sujetos (incluyéndose datos de la Historia Clínica, datos demográficos utilizados para su

estudio epidemiológico, Impresión diagnóstica inicial...y posteriormente resultados de la determinación de Anticuerpos y Diagnóstico) en el programa SPSS 22.0.

Para todos los pacientes al finalizar el estudio se obtuvo un diagnóstico final, o al menos una aproximación diagnóstica de referencia, en base tanto a criterios clínicos e impresión del equipo médico de la Unidad de Autoinmunes, como al diagnóstico analítico mediante determinación de auto-Anticuerpos específicos de estas enfermedades autoinmunes sistémicas.

7. Análisis estadístico:

El análisis de los datos fue realizado con el programa SPSS 22.0 (IBM SPSS STATISTICS 22 ® para Windows; IBM Grp; Armonk, NY), para evaluar la significación estadística de las diferencias encontradas, considerando diferencias significativas cuando el valor de la "p" fue $p < 0,05$. Los procedimientos estadísticos fueron los siguientes:

7.1. Análisis exploratorio de las variables.

Se procedió a explorar las variables tanto cuantitativas como cualitativas de forma individual. Se analizaron las variables cualitativas para determinar según los test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) si seguían una distribución normal o no normal. Los resultados obtenidos de dicha exploración y el número mayor de 30 de la muestra de pacientes nos permitían aplicar los test paramétricos para la comparación de variables cuantitativas en el contraste de hipótesis.

7.2. Estudio epidemiológico de los sujetos

Se clasificó a los pacientes de acuerdo a su fecha de nacimiento, edad, sexo, servicio de origen desde el que fueron derivados, fecha de la primera consulta en la Unidad y el síndrome inicial con el que acudieron (signo o síntoma principal). Se llevó a cabo su análisis en tablas de frecuencias, cálculo de sus modas y representación en gráficos de barras.

7.3. Descripción

Se realizó una descripción de acuerdo al tipo de variables. Las variables cualitativas se expresaron cada una como número y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron en media \pm desviación estándar si su distribución es homogénea y con mediana (rango intercuartílico) en caso de distribución no homogénea.

7.4. Comparación

El análisis de las diferencias entre grupos de las variables de interés se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas cualitativas (test exacto de Fisher en el caso de que hubiera alguna casilla con un recuento menor de 5). Para el análisis de diferencias entre variable cuantitativa con una cualitativa, se utilizó la prueba de T-student de comparación de medias para muestras independientes.

7.5. Estudio de valoración de una prueba diagnóstica

La Sensibilidad del cuestionario (proporción de sujetos diagnosticados por el cuestionario entre aquellos que tienen la enfermedad) y la Especificidad (proporción de aquellos que no cumplían criterios para ser diagnosticados según el cuestionario entre aquellos libres de enfermedad) fueron calculadas para cada una de las enfermedades, así como para tener o no EAS (sin importar cual). Las desviaciones estándares fueron calculadas con la asunción de que seguían una distribución binomial.

Valores predictivos positivos y negativos (miden la validez externa del test, su

capacidad de generalizar los resultados obtenidos a la población, probabilidad de un sujeto con resultado positivo o negativo en el test, sea verdaderamente enfermo o sano respectivamente) fueron calculados asumiendo las prevalencias estimadas de 10/100.000 en España para LES (22),(23); 0.6% a 3.3% en Europa para Sjögren (14); 250-300/1.000.000 para Esclerodermia (17),(18); 3-200/100.000 para Sd.Antifosfolípido (16), (15). No existe actualmente un acuerdo en los datos de las prevalencias estimadas en población general para UCTD y Vasculitis.

Se obtuvieron también:

- Razones de Probabilidad o de Verosimilitud (habilidad del test para diferenciar a los enfermos de los sanos, miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad, siendo un índice de valoración que no depende de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar y ofreciendo la ventaja de que relaciona la sensibilidad y la especificidad de una prueba en un solo índice)
- Coeficiente de Contingencia (magnitud de la asociación existente entre las dos variables, mayor cuanto más se aleja del 0)
- Valores de concordancia o estadístico Kappa (grado de acuerdo entre dos mediciones, en nuestro caso, los métodos diagnósticos para nuestros pacientes. Si este valor es menor a 0,4 se interpreta como un escaso grado de concordancia, incrementándose a medida que se obtienen valores superiores).

Además de ello, también se siguió la misma metodología para comparar nuestro cuestionario con otro tipo de prueba de validación diferente, como era el resultado de la determinación de Anticuerpos para cada uno de los pacientes.

7.6. Obtención de los los Scores y de los puntos de corte para cada EAS

Para poder realizar el estudio previo de valoración de la prueba diagnóstica, es decir, la asociación existente entre las respuestas del cuestionario (capacidad para detectar enfermedades del test que hemos diseñado) y el diagnóstico final de los pacientes, se tuvo que estudiar primero cada enfermedad por separado.

Tanto para LES, como para SAF, Esclerodermia... se buscó el mejor punto de corte y Score posible para cada una, en base al número de respuestas contestadas en el cuestionario con "Sí" en los bloques de preguntas correspondientes a cada una de las enfermedades. Se trataba de encontrar los valores que obtuvieran una mejor combinación de Sensibilidad y Valor Predictivo Positivo sobre todo (ya que se trata de un Test de Screening) y de Especificidad y Valor Predictivo Negativo. Para ello se realizaron tablas de contingencia y Curvas ROC con las que trabajar las diferentes posibilidades, obteniéndose los resultados de S-E-VPP-VPN y el Área Bajo la Curva (AUC). Este último, es el mejor indicador de la capacidad predictiva del test, es independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia, y es en base al cual se pueden establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas. Obtenidos los puntos de corte, se estudiaron las respuestas de todos los pacientes para cada enfermedad por separado, pudiendo así diagnosticarlos de tener o no las enfermedades estudiadas en base a ellas.

Una vez obtenidos estos Scores o Puntos de Corte óptimos cada cada enfermedad, se pudo pasar al estudio descrito en el apartado anterior para nuestra propuesta de prueba diagnóstica.

7.7. Análisis de asociaciones entre diferentes variables

Se realizó el estudio comparativo para buscar asociaciones relevantes entre algunas de las variables diagnósticas del estudio, con el objetivo de comprobar si aportaban también algún tipo de utilidad para la práctica clínica real:

- Asociación Preguntas del Cuestionario—Diagnóstico final
- Asociación Preguntas del Cuestionario—Anticuerpos

La metodología aplicada fue la misma que para el apartado 7.5: Estudio de Validación de una prueba diagnóstica.

RESULTADOS

1. Descripción de la población estudiada:

Se decidió que algunos de los resultados estudiados, con el objetivo de facilitar su comprensión y visualización, serían representados mediante gráficos o en otras tablas aparte y no en la **Tabla 1**.

Del análisis de los 43 pacientes que fueron incluidos en nuestro estudio, se extrae que existe un perfil poblacional constituido por un 86% de mujeres y un 14 % de hombres. La Edad media para el conjunto de sujetos era de 45,5 años, no existiendo diferencias significativas para las medias de edad en función del Sexo femenino o masculino.

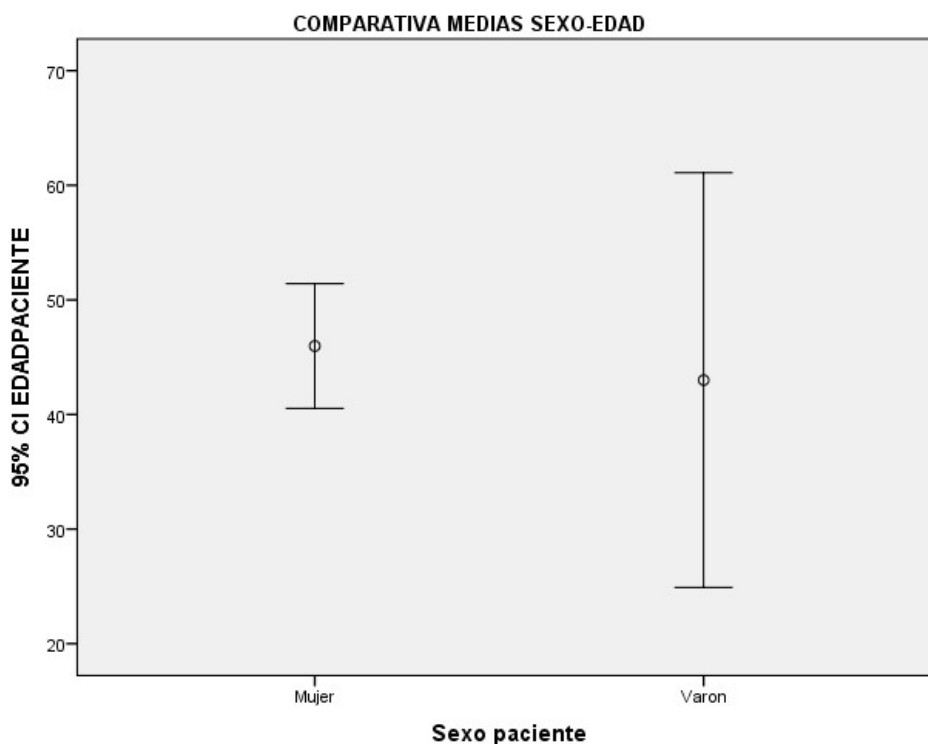


Figura 1

VARÓN	MUJER	p(Significación)al 95%
45,97±16,29	43±17,23	0,68

Valores obtenidos para Varón y Mujer: media±desviación estándar

Solo un 7% de los pacientes provenían de fuera de Zaragoza frente a un 93% que eran de la ciudad. El Servicio desde el que más pacientes venían derivados era el de Medicina Interna (16,28%), seguido de Atención Primaria (13,95 %), Cirugía Vasculuar (11,63%) y Dermatología (casi un 7%).

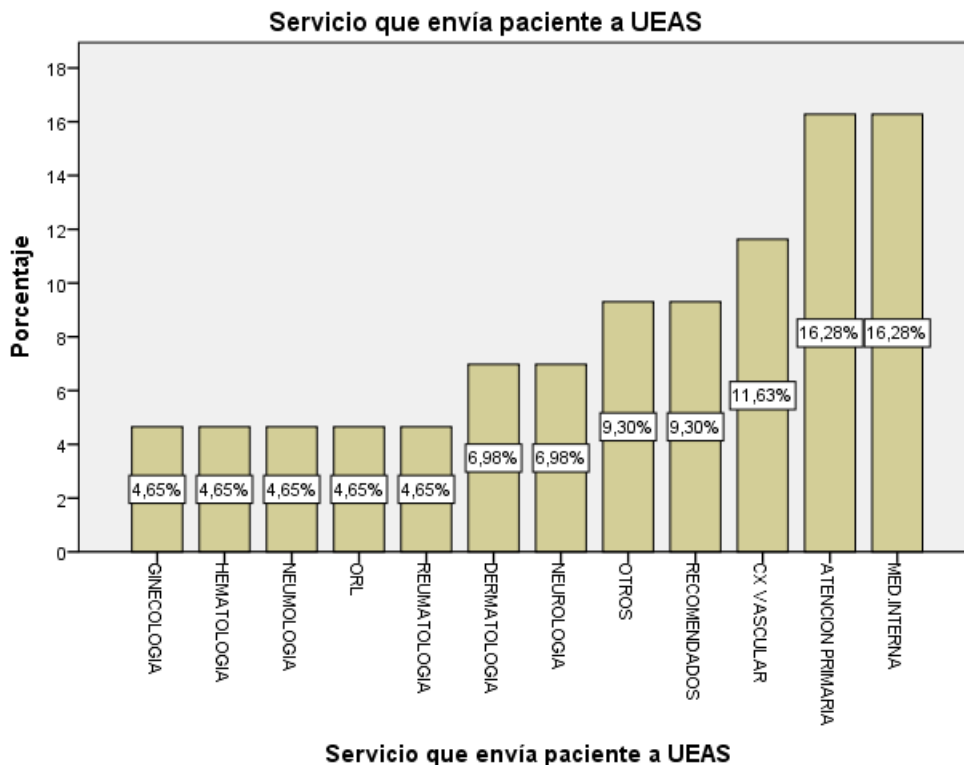


Figura 2

Los meses en los que más pacientes acudieron a la consulta fueron Enero y Febrero, con un 37 y 35% respectivamente. El tipo de Síndrome inicial por el que venían derivados varió mucho de unos a otros, siendo lo más frecuente las Alteraciones Cutáneas (14%) y el Raynaud (11,6%).

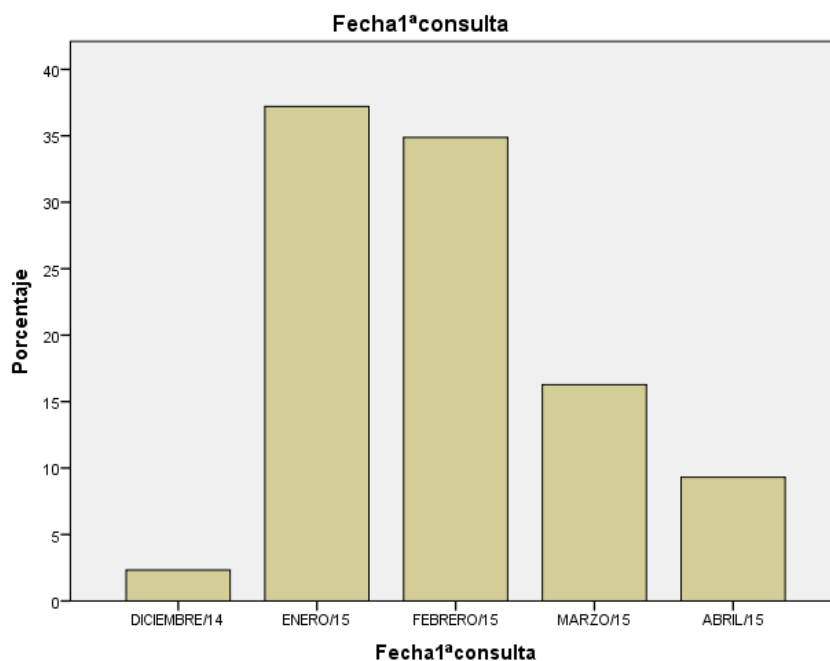


Figura 3

Síndrome inicial		
	Frecuencia	Porcentaje
Artritis/artralgias	2	4,7
Embarazo + EAS	2	4,7
Hipoacusia	2	4,7
Alteraciones neurológicas	3	7,0
Fiebre/febrícula	3	7,0
Síndrome seco	3	7,0
Trombofilia	3	7,0
Alteraciones analíticas	5	11,6
Raynaud	5	11,6
Otros	6	14,0
Lesiones cutáneas	9	20,9
Total	43	100,0

Tabla 2

Se recoge la información de todos los Diagnósticos Clínicos finales del total de pacientes estudiados (siendo el Lupus, la enfermedad más frecuente), pudiéndose comparar con los porcentajes de los diagnosticados en base al Cuestionario (**Tabla 1**).

Diagnóstico Clínico		
	Frecuencia	Porcentaje
ESCLERODERMA	1	2,3
LES+UCTD	1	2,3
RAYNAUD	1	2,3
VASCULITIS	2	4,6
LES+SJÖGREN	2	4,7
LES+SJÖGREN+SAF	2	4,7
SJÖGREN	2	4,7
SAF	4	9,3
UCTD	4	9,3
LES+SAF	4	9,3
LES	8	18,6
NEGATIVO	12	27,9
TOTAL	43	100,0

Tabla 3

Tabla 1- → Características de los pacientes del estudio

	NÚMERO	MEDIA±DESVIACIÓN ESTANDAR	RANGO
EDAD	43	45,5 ±16,25	16-77
SEXO	37 m./ 6h.	86% m./ 14% h.	
ORIGEN	8 A.P/ 35 A.E	18,6% A.P/81,4% A.E	
POBLACIÓN	3 n.Z/ 40 Z	7% n.Z/ 93% Z	
EAS score (10)	26 no/17 sí	60,5 % no/ 39,5 % sí	
LES score (5)	35 no/ 8 sí	81,4% no/ 18,6 sí	
SJÖ score (1)	22 no/ 21 sí	51,2 no/ 48,8 sí	
SAF score (2)	30 no/ 13 sí	69,8 no/30,2 sí	
SCLE score (1)	20 no/ 23 sí	46,5 no/ 53,5 sí	
UCTD score (4)	37 no/ 6 sí	86% no/ 14% sí	
VANCA score (3)	41 no/ 2 sí	95,3 no/ 45,7 sí	
VASCU score (2)	13 no/ 30 sí	30,2 no/ 69,8 sí	

K-S, Kolmogorov-Smirnov; S-W, Saphiro-Wilk; Sexo: m,mujer/h,hombre; Origen: A.P: Atención Primaria, A.E: Atención Especializada; Población: n.Z, fuera de Zaragoza/Z, Zaragoza; Score+número: diagnóstico (sí/no) en cada una de las enfermedades por separado(LES:Lupus Eritematoso Sistémico, SJÖ: Sd.Sjögren,SAF:Sd. Antifosfolípido, SCLE: Esclerodermia, UCTD: Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, VANCA:Vasculitis-ANCA, VASCU:Vasculitis), así como para tener o no tener Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS), de acuerdo con los puntos de corte obtenidos del número de respuestas contestadas con “Sí” para cada una.

Fueron recopilados los resultados obtenidos en las determinaciones de Anticuerpos de todos los sujetos, observando que el anticuerpo anti-nuclear (ANA) es el más predominante, seguido por el conjunto de anticuerpos ENA y el descenso del Complemento-4.

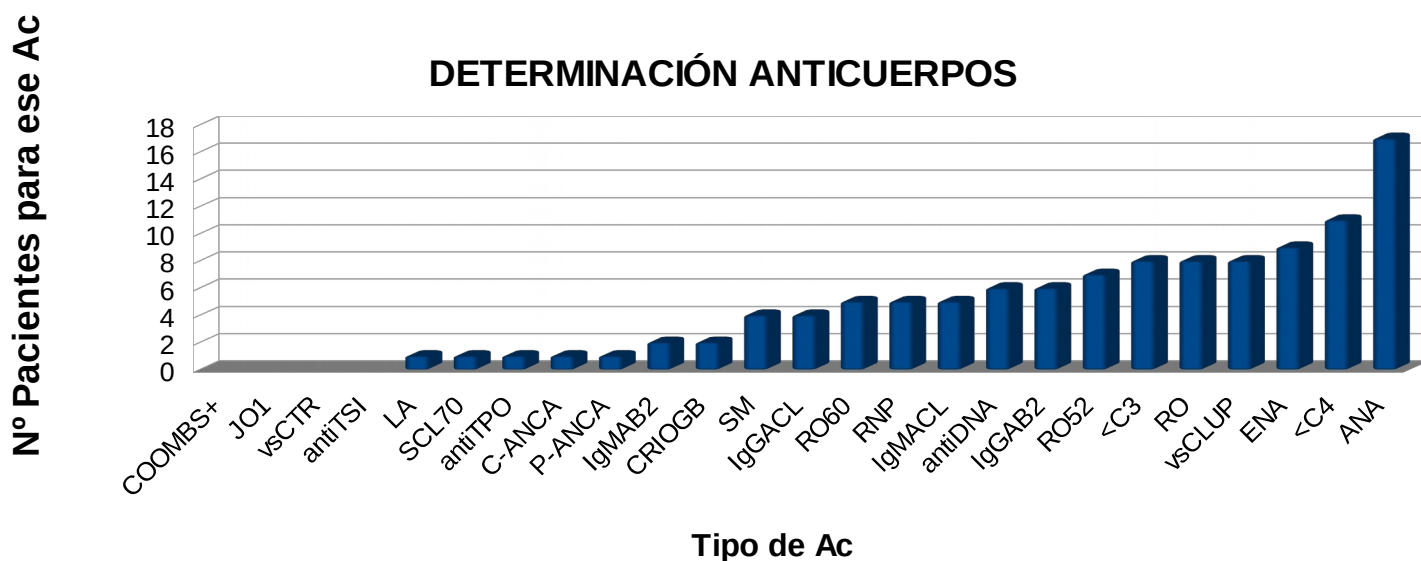


Figura 4

También se realizó el análisis de las respuestas correspondientes a cada una de las preguntas del Cuestionario. Se puede observar que predominan las respuestas afirmativas en las preguntas acerca del Raynaud (Pregunta 2) y Alteraciones en la sensibilidad o dolor muscular (Pregunta 29), ambas con cerca del 60% de síes, y las preguntas sobre Alteraciones cutáneas (Pregunta 14), Debilidad muscular (Pregunta 18) y Episodios de cefalea (Pregunta 25), con alrededor del 40% de respuestas afirmativas.

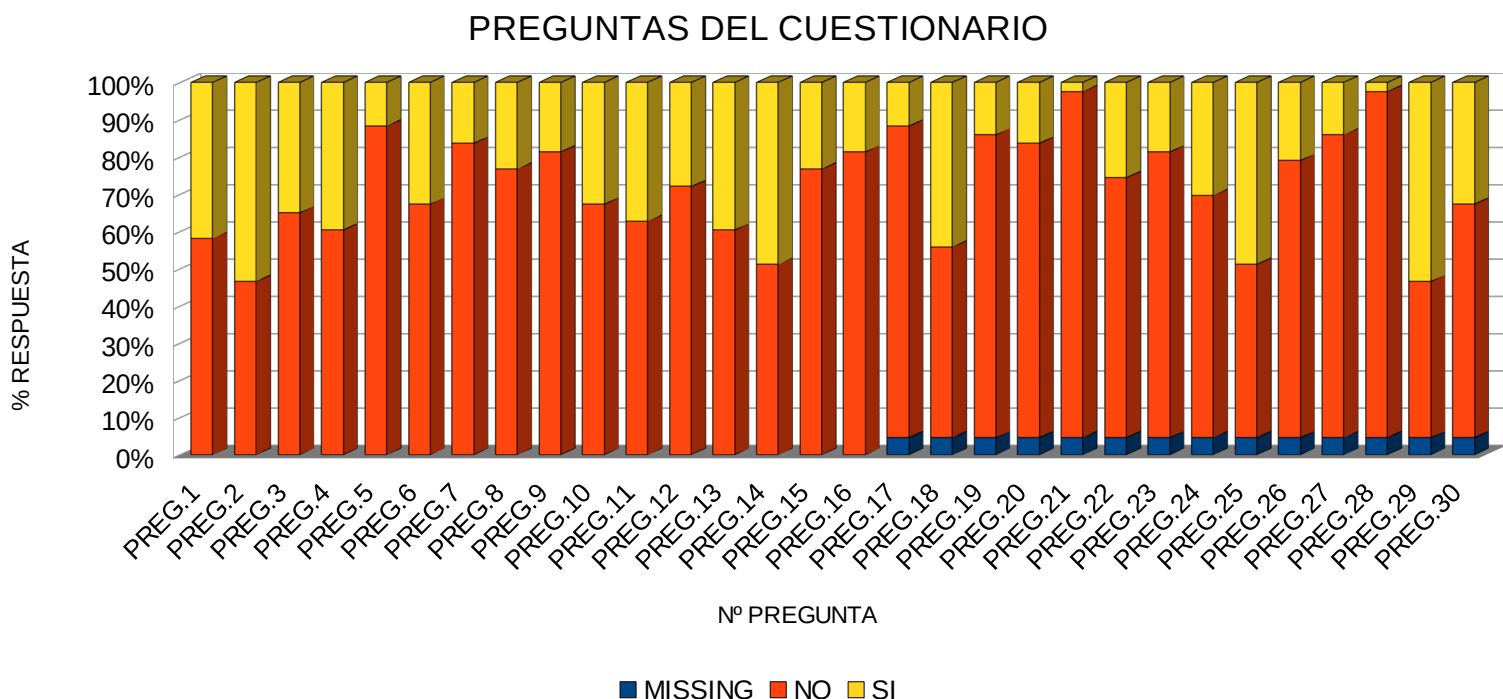


Figura 5

2. Estudio de Validación del Cuestionario como prueba diagnósticas

Los resultados obtenidos del uso de nuestro cuestionario como prueba de detección para cada tipo de enfermedad del estudio, así como para tener o no EAS, se reflejan en la **Tabla 4**.

Existen significación estadística para el diagnóstico de tres de las enfermedades: LES, Sjögren y SAF (muy cercano de la significación). En el caso del Lupus, la Sensibilidad de la prueba no es muy elevada, aunque en cambio cuenta con valores muy altos para Especificidad y Valores predictivos, con grado escaso de asociación (igual que ocurre para las otras enfermedades). Sjögren y SAF tienen unos valores superiores de S y de VPN, siendo inferiores para E y VPP.

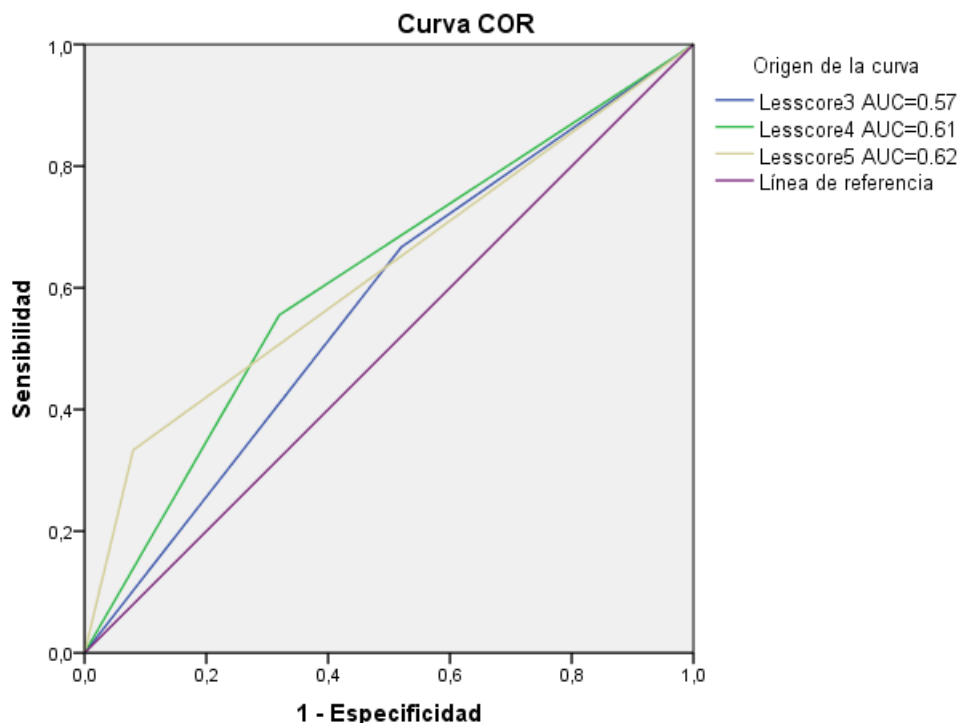
Los resultados hallados para el resto de las enfermedades y para EAS sí o no, no alcanzan la significación estadística para la cual se acepta la Hipótesis de que existe asociación real entre las dos variables a estudio.

Tabla 4→ Estudio de validación de Prueba Diagnóstica por enfermedad

	S	E	VPP	VPN	p (signif)	RVP	C.CONTING	I.KAPPA	I.C al 95%	AUC
LES score (5)	0,33	0,92	0,75	0,66	0,052	4,4	0,3	0,28	1,03-32	0,62
SJÖ score (1)	0,88	0,6	0,33	0,95	0,021	6,4	0,34	0,29	1,01-94	0,73
SAF score (2)	0,55	0,78	0,46	0,83	0,061	3,9	0,29	0,3	1,2-18	0,66
SCLRO score (1)	1	0,48	0,44	1	1	1,2	0,14	0,04	0,9-1,1	0,74
UCTD score (4)	0,2	0,87	0,16	0,89	0,54	0,15	0,06	0,06	0,1-17	0,53
VANCA score (3)	0	0,95	0,05	0	0,95	0,19	0,04	-	0,8-1,1	0,48
VASCU score (2)	0,5	0,29	0,03	0,92	0,51	0,35	0,09	-	0,02-7	0,41
EAS score (10)	0,43	0,75	0,88	0,23	0,45	0,9	0,14	0,09	0,4-12	0,58

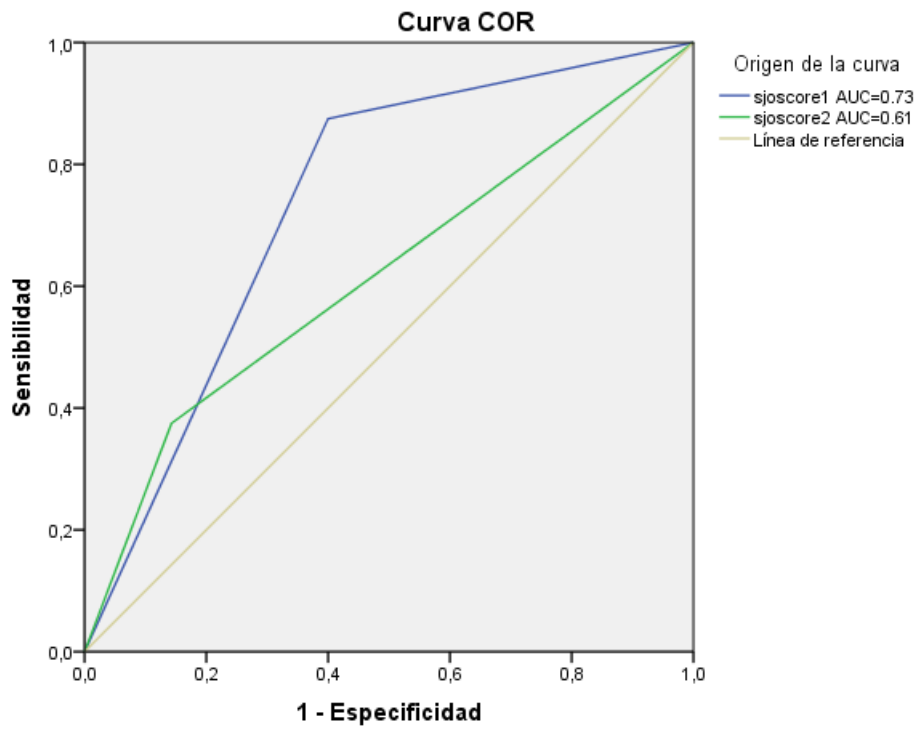
S:sensibilidad; E: especificidad; VPP y VPN:valor predictivo positivo y negativo; Significación: según la prueba de Chi-cuadrado o el estadístico de Fisher; RVP: Razón de verosimilitud o de probabilidad; Coeficiente de contingencia; Índice Kappa de concordancia; Intervalos de confianza para el 95%; AUC: Área bajo la curva ROC; Score+número: diagnóstico (sí/no) en cada una de las enfermedades por separado(LES:Lupus Eritematoso Sistémico, SJÖ: Sd.Sjögren,SAF:Sd. Antifosfolípido, SCLE: Esclerodermia, UCTD: Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, VANCA:Vasculitis-ANCA, VASCU:Vasculitis), así como para tener o no tener Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS), de acuerdo con los puntos de corte obtenidos del número de respuestas contestadas con "Sí" para cada una.

Curva ROC para LES



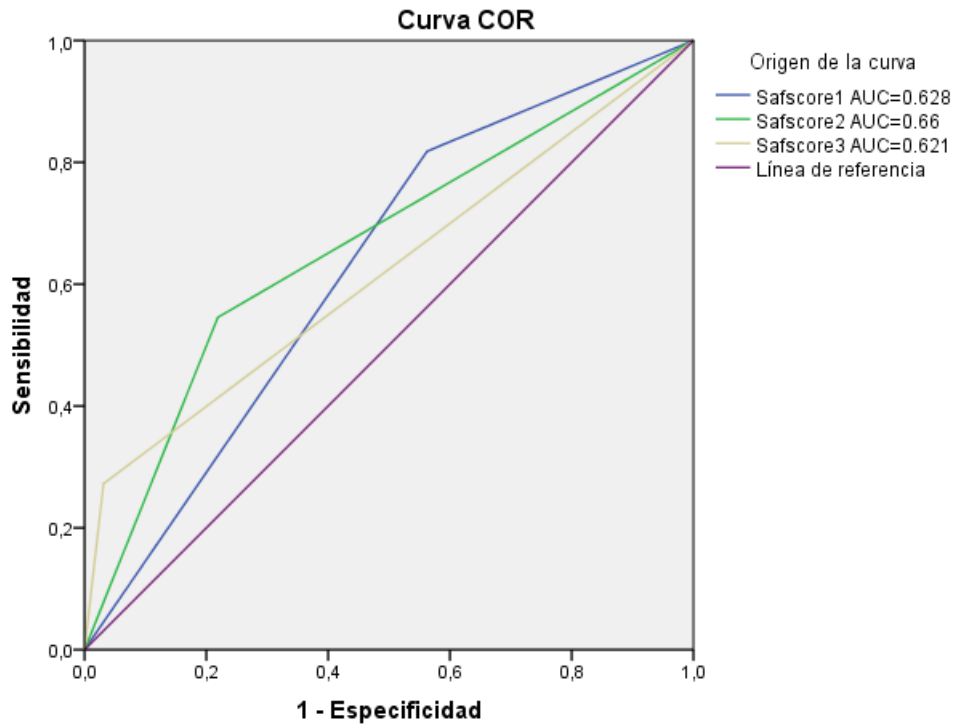
Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Curva ROC para Sjögren



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Curva ROC para SAF



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

En segundo lugar, dado que se disponían de los resultados de las determinaciones de Anticuerpos de cada uno de los pacientes, se decidió investigar si existía concordancia entre esa prueba de referencia, con el diagnóstico propuesto por el Cuestionario (acorde a los Scores para cada enfermedad). El objetivo, comparar nuestra propuesta de prueba de screening con los resultados de otra prueba de validación utilizada en el diagnóstico definitivo de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Para ello, se estudió por separado, las asociaciones existentes entre los Scores de diagnóstico del Cuestionario con cada uno de sus respectivos Anticuerpos, propios de esa enfermedad. Solamente se encontró significación estadística en dos ocasiones:

	S	E	VPP	VPN	p (signif)	RVP	C.CONTING	I.KAPPA	I.C al 95%
LESscore (5) ---anti-DNA	0,5	0,8	0,43	0,91	0,04	4,41	0,3	0,36	1,1-54
EASscore (10) ---Ac	0,5	0,85	0,88	0,42	0,03	4,96	0,3	-	1,1-29

S:sensibilidad; E: especificidad; VPP y VPN:valor predictivo positivo y negativo; Significación: según la prueba de Chi-cuadrado o el estadístico de Fisher; RVP: Razón de verosimilitud o de probabilidad; Coeficiente de contingencia; Índice Kappa de concordancia; Intervalos de confianza para el 95%; Score+número: diagnóstico (sí/no) en cada una de las enfermedades por separado(LES:Lupus Eritematoso Sistémico, SJÖ: Sd.Sjögren,SAF:Sd. Antifosfolípido, SCLE: Esclerodermia, UCTD: Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, VANCA:Vasculitis-ANCA, VASCU:Vasculitis), así como para tener o no tener Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS), de acuerdo con los puntos de corte obtenidos del número de respuestas contestadas con "Sí" para cada una; Ac: tener resultado positivo para cualquier anticuerpo.

Tabla 5

3. Estudio de la asociación entre Preguntas del Cuestionario y el Diagnóstico final

Se trató de estudiar si podía existir alguna pregunta en concreto del Cuestionario que tuviera una mayor capacidad para detectar a los enfermos de cada entidad, es decir, identificar que hubiera una asociación firme entre pregunta del cuestionario y diagnóstico individual del paciente.

Se encontró un grupo de preguntas para las cuales se obtuvo una asociación estadísticamente significativa. Cada pregunta estaba encuadrada dentro de una enfermedad específica (no hay que olvidar que alguna de las preguntas estaban asignadas a la vez a más de una entidad),por lo tanto en base a los resultados obtenidos, se puede asegurar que estas preguntas en concreto tienen una mayor fuerza diagnóstica para detectar la enfermedad a la cual van ligadas:

- Pregunta 1 (haber tenido problemas de Artritis), pregunta 8 (problemas al respirar o alteraciones pleuro-pulmonares) y pregunta 9 (afección renal) y LES
- Pregunta 12 (ojo seco) y Sd.Sjögren
- Pregunta 15 (trombosis vascular) y SAF
- Pregunta 2 (Raynaud) para la detección del propio fenómeno de Raynaud (importante al suponer el síntoma de alarma principal en algunas de las enfermedades estudiadas).

	S	E	VPP	VPN	p (signif)	RVP	C.CONTING	I.KAPPA	I.C al 95%
PREG1-LES	0,61	0,72	0,61	0,72	0,03	4,76	0,31	0,33	1,1-14,6
PREG2-LES	0,61	0,52	0,48	0,65	0,4				
PREG3-LES	0,44	0,72	0,53	0,64	0,26				
PREG4-LES	0,38	0,6	0,41	0,58	0,94				
PREG5-LES	0,16	0,92	0,6	0,6	0,63				
PREG6-LES	0,33	0,68	0,43	0,59	0,93				
PREG7-LES	0,2	0,88	0,57	0,61	0,42				
PREG8-LES	0,44	0,92	0,8	0,7	0,01	7,97	0,39	0,38	1,6-51
PREG9-LES	0,33	0,92	0,75	0,66	0,05	4,46	0,3	0,27	1,1-32,9
PREG10-LES	0,39	0,72	0,5	0,62	0,45				
PREG11-LES	0,44	0,68	0,5	0,63	0,1				
PREG12-SJÖG	0,75	0,83	0,5	0,94	0,03	9,8	0,44	0,48	2,3-90
PREG13-SJÖG	0,5	0,63	0,24	0,85	0,69				
PREG14-SAF	0,64	0,56	0,33	0,81	0,25				
PREG15-SAF	0,45	0,84	0,5	0,81	0,09	3,7	0,29	0,3	0,9-20,6
PREG16-SAF	0,27	0,84	0,38	0,77	0,4				
PREG17-SAF	0,27	0,93	0,6	0,77	0,11				
PREG2-ESCLERO	0	0,45	0	0,95	0,46				
PREG19-ESCLERO	0	0,85	0	0,97	1				
PREG20-ESCLERO	0	0,83	0	0,97	1				
PREG21-ESCLERO	0	0,97	0	0,97	1				
PREG.22-ESCLERO	0	0,73	0	0,97	1				
PREG23-ESCLERO	1	0,58	0,13	1	0,19				
PREG2-RAYNAUD	1	0,54	0,26	1	0,02	8,3	0,35	0,24	1,06-1,7
PREG1-UCTD	0,4	0,57	0,11	0,88	1				
PREG2-UCTD	0,4	0,45	0,09	0,85	0,65				
PREG19-UCTD	0	0,83	0	0,86	1				
PREG20-UCTD	0,2	0,83	0,14	0,88	1				
PREG21-UCTD	0	0,97	0	0,87	1				
PREG22-UCTD	0,2	0,72	0,09	0,86	1				
PREG9-VANCA	0	0,8	0	0,94	1				
PREG24-VANCA	0	0,66	0	0,93	1				
PREG26-VANCA	0	0,77	0	0,94	1				
PREG27-VANCA	0	0,85	0	0,94	1				
PREG3-VASCULITIS	0	0,63	0	0,93	0,53				
PREG9-VASCULITIS	0	0,8	0	0,94	1				
PREG18-VASCULITIS	0,5	0,54	0,05	0,95	1				
PREG24-VASCULITIS	0	0,67	0	0,93	1				
PREG25-VASCULITIS	1	0,51	0,09	1	0,49				
PREG26-VASCULITIS	0	0,77	0	0,94	1				
PREG27-VASCULITIS	0	0,85	0	0,94	1				
PREG28-VASCULITIS	0	0,97	0	0,95	1				
PREG29-VASCULITIS	0	0,41	0	0,88	0,18				

S:sensibilidad; E: especificidad; VPP y VPN:valor predictivo positivo y negativo; Significación: según la prueba de Chi-cuadrado o el estadístico de Fisher; RVP: Razón de verosimilitud o de probabilidad; Coeficiente de contingencia; Índice Kappa de concordancia; Intervalos de confianza para el 95%; PREG: Pregunta; LES:Lupus Eritematoso Sistémico, SJÖ: Sd.Sjögren,SAF:Sd. Antifosfolípido, SCLE: Esclerodermia, UCTD: Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, VANCA:Vasculitis-ANCA, VASCU:Vasculitis

Tabla 6

4. Estudio de otras posibles asociaciones: Preguntas del Cuestionario y Ac

Siguiendo la misma mecánica del apartado anterior, se lanzó la hipótesis de si podían existir más asociaciones entre variables que tuvieran utilidad práctica dentro de nuestro estudio. Para ello, se escogió la variable Anticuerpos como objeto de análisis, tratando de demostrar si existía alguna pregunta del Cuestionario que tuviera una asociación más marcada con tener resultado positivo para un determinado anticuerpo, o para tener resultado positivo para cualquiera de ellos.

Se muestra en la tabla los valores para aquellas asociaciones estadísticamente significativas o que casi lo son:

	S	E	VPP	VPN	p (signif)	RVP	C.CONTING	I.KAPPA	I.C al 95%
A Pulmonares (P2) --ANA	0,41	0,88	0,7	0,7	0,06	3,2	0,31	0,31	1,09-24
A Renales(P9) --anti-DNA	0,5	0,86	0,37	0,9	0,07	3,5	0,3	0,31	0,9-39
Artritis(P1) --Ac	0,5	0,77	0,83	0,4	0,09	1,7	0,24	-	0,7-14
Alopecia(P10) --Ac	0,43	0,92	0,92	0,41	0,03	3,7	0,33	-	1,05-79
Debilidad msclar(P18) --Ac	0,6	0,84	0,9	0,5	0,07	7,9	0,39	-	1,5-45
A Movili.dedos(P20) --Ac	0,25	1	1	0,38	0,07	5,9	0,29	-	0,4-0,8

S:sensibilidad; E: especificidad; VPP y VPN:valor predictivo positivo y negativo; Significación: según la prueba de Chi-cuadrado o el estadístico de Fisher; R.vero: Razón de verosimilitud o de probabilidad; Coeficiente de contingencia; Índice Kappa de concordancia; Intervalos de confianza para el 95%; (P): pregunta;Ac: tener resultado positivo para cualquier anticuerpo; A: Alteraciones; msclar: muscular; A.Movili: Alteraciones en la movilidad de los dedos.

Tabla 7

DISCUSIÓN

Nuestro Cuestionario fue respondido por 43 pacientes de primer día de la consulta de enfermedades autoinmunes, comparándose las respuestas obtenidas a las 30 preguntas del test con el diagnóstico clínico final de cada uno. Existen trabajos previos para Lupus y para varias de las enfermedades del tejido conectivo (Esclerodermia, Síndrome de Sjögren...) que también utilizaban cuestionarios para su diagnóstico, pero siempre eran estudiadas por separado cada una de esas patologías. Nuestro estudio sin embargo, incluye simultáneamente a todas las principales enfermedades autoinmunes sistémicas y no de manera aislada una a una, habiendo obtenido además resultados diagnósticos muy similares a esos trabajos que lo precedían (sobre todo con los de Lupus, que son de los pocos elaborados a día de hoy que han demostrado una alta fiabilidad para el screening de pacientes con este tipo de enfermedades:

- el estudio de Matthew Liang y Robert F.Meenan para LES utilizó un punto de corte de 3 o más preguntas contestadas afirmativamente, obteniendo unos valores de: S=95,7%; E=84,5%; VPP=80%; VPN=96% (5).
- en el estudio de TE McAlindon, M Formica de LES utilizaron un punto de corte de 4 o más, con unos resultados de Valores Predictivos de 70%(12).

- el estudio de Elizabeth Karlson y J. Sanchez-Guerrero tuvieron una Sensibilidad de 83-96 %, Especificidad 83-93%, VPP de 5,5% y VPN de 99,7% con un 96% de intervalo de confianza(4.)

A la vista de los resultados obtenidos, puede aventurarse que nuestro Cuestionario supone una importante herramienta para la detección de EAS. Nuestro estudio defiende la existencia de una importante significación estadística para la detección de Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren y Síndrome Antifosfolípido, sugiriendo además en menor medida esa misma relación para el resto de las patologías.

Se demostró que había 6 preguntas en concreto del Cuestionario que tenían una mayor capacidad para detectar a los enfermos de la entidad en concreto a la cual hacían referencia. Por lo tanto, aquellas personas que respondan “SÍ” poseen una probabilidad elevada de estar enfermos para esa patología.

Así mismo, se verificó que algunas de esas preguntas tenían también una asociación más marcada con tener resultado positivo para un determinado anticuerpo, o para tener resultado positivo para cualquiera de ellos. En un futuro, esto puede servir de ayuda a la hora de decidir que anticuerpos pueden ser de mayor utilidad solicitar para cada paciente, acelerando la confirmación diagnóstica, evitándose determinaciones innecesarias. Existe literatura previa que demuestra que para enfermedades de relativa baja prevalencia en la población general lo mejor es un modelo de actuación en serie (en nuestro caso responder a un cuestionario de diagnóstico y en base a ello, la determinación de anticuerpos)(5) (12), ya que además se desaconseja la detección de auto-Anticuerpos de manera aislada como método de screening, ya que se obtendrían resultados positivos en personas totalmente sanas (24) (10), lo que generaría un elevado número de casos con falsos positivos, aparte del elevado coste económico que supondría. (5)

Se detectaron una serie de limitaciones durante el desarrollo del estudio, que deben de ser resaltadas:

- El trabajo estaba diseñado para alcanzar objetivos concretos, pero se ha visto limitado por el bajo tamaño muestral con el que se ha podido trabajar, tan solo 43 pacientes, lo que ha reducido la potencia y significación estadística de nuestro estudio. Muchas de las asociaciones entre variables estudiadas no alcanzan valores de “p” significativos. A pesar de ello, es muy probable que de continuar el estudio en el tiempo, valiéndose de un mayor número de sujetos, podrán alcanzarse resultados que con una significación estadística superior, apoyen aun más la utilidad y pertinencia del uso de nuestro cuestionario como prueba de detección de EAS.

- De los 43 pacientes, ninguno fue diagnosticado de Arteritis de Células Gigantes/Temporal (ACG), por lo que esta variable de enfermedad finalmente no fue incluida. El fenómeno de Raynaud no representa una entidad patología por sí mismo, pero sí que puede ser utilizado como síntoma de alarma para enfermedades mayores, o como indicador de la evolución que vayan a tener algunas de las mismas.(9)

- Todos los pacientes que forman parte del estudio acudieron a la Consulta entre los meses de Diciembre a Abril, por lo que no puede saberse si existe algún tipo de componente estacional (meses más fríos, inicio de la primavera...) que haya podido influir en la evolución de su enfermedad o en las características clínicas que presentaba el paciente en el momento de su evaluación y diagnóstico posterior.

- Los resultados se basan en respuestas proporcionadas por los propios pacientes a las 30

preguntas del cuestionario, pudiendo estar sesgadas por una mala interpretación o comprensión de las mismas, o haber respondido algo que no se ajuste con su situación clínica real. También es posible que la persona desconozca algún aspecto sobre la información requerida, o simplemente que no sea posible detectar ciertas cosas por medio exclusivamente de una pregunta.

- Las EAS no representan un grupo de enfermedad de una elevada prevalencia en la población general (existe un alto VPN, pero por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico(6)). Nuestra muestra sin embargo, al ser pacientes de primer día de la consulta de autoinmunes, supone un grupo más homogéneo y con una mayor prevalencia relativa de enfermedad que en la realidad. Es pues en este tipo de muestra, en pacientes con mayor sospecha de padecer estas enfermedades, donde nuestro Cuestionario tendría una alta utilidad.

- A día de hoy no existen tratamientos curativos efectivos para las enfermedades autoinmunes sistémicas. A pesar de ello, una detección precoz puede ser de utilidad para intentar un control sintomático efectivo lo antes posible, reduciendo la repercusión de la patología, así como para tratar de frenar su progresión.

La plurisintomatología propia de las EAS, su curso fluctuante, su posible concomitancia... convierte en algo tedioso la consulta de primer día ya que supone una enorme carga de trabajo y de tiempo el poder discriminar a los que verdaderamente están afectados, así como para poder concretar la posible entidad o entidades responsables. Por ello, nuestro cuestionario puede ayudar al facultativo a obtener una primera impresión clínica del paciente de una manera rápida y sencilla (contestar Sí o No a 30 preguntas).

La utilidad de la utilización de un método de screening radica en que siendo un método fácil de usar y barato de aplicar, tenga una capacidad de detectar un número suficientemente alto de casos (Sensibilidad, S), evite incluir sujetos sanos como enfermos (Especificidad, E), y posea un aceptable coste-eficiencia (Valores Predictivos, VP), con un bajo número de Falsos Positivos (FP) (4).

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio pretende defender el uso de este cuestionario, barato, sencillo, y rápido de responder, como una de las primeras herramientas de aproximación diagnóstica para detección de las EAS más importantes (de varias a la vez y no solo de una, lo que lo diferencia de proyectos anteriores), con resultados muy significativos para tres de ellas en concreto: Lupus, Sd. Sjögren y Sd. Antifosfolípido. También nos permite preseleccionar a los sujetos sobre los que posteriormente será de mayor rentabilidad práctica las determinaciones de auto-Anticuerpos para su diagnóstico.

El cuestionario es fácilmente reproducible, por lo que rápidamente podría ser aplicable en cualquier otra consulta de Enfermedades Autoinmunes. El Cuestionario puede ser muy útil para agilizar el ritmo de la consulta, otorgando una orientación diagnóstica previa al primer contacto con el paciente.

A pesar de las limitaciones estadísticas debidas al pequeño tamaño de la muestra, se demostraron asociaciones firmes entre preguntas concretas del cuestionario y diagnósticos finales o resultados positivos para Anticuerpos, que de continuar el estudio podrán hallarse en mayor número.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Comparativa Medias de Edad- Sexo.....	Pag. 13
Figura 2: Servicio que deriva al paciente.....	Pag. 14
Figura 3: Fecha de 1ª consulta.....	Pag. 14
Figura 4: Determinación de Ac.....	Pag. 16
Figura 5: Preguntas del Cuestionario.....	Pag. 17
Figura 6: Curva ROC LES.....	Pag. 18
Figura 7: Curva ROC Sjögren.....	Pag. 19
Figura 8: Curva ROC SAF.....	Pag. 19
Tabla 1: Características pacientes del Estudio.....	Pag. 16
Tabla 2: Síndrome inicial.....	Pag. 15
Tabla 3: Diagnóstico clínico final.....	Pag. 15
Tabla 4: Estudio de Valoración de una prueba diagnóstica.....	Pag. 15
Tabla 5: Scores- Ac.....	Pag. 20
Tabla 6: Preguntas Cuestionario- Diagnóstico final.....	Pag. 21
Tabla 7: Preguntas Cuestionario- Ac.....	Pag. 22

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R. Epidemiología y significado de las enfermedades autoinmunes en medicina. Elsevier . 2015 May 4; 38(3)
2. Abc E, Casals MR, Trabajo G De, Sistémicas A. El ABC de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Manifiesto de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).
3. Benito JF. (Universidad del Rosario EDMDLs). Enfermedades autoinmunes. Cent Estud enfermedades autoinmune, CREA. 2014
4. Karlson EW, Sanchez-Guerrero J, Wright E a, Lew R a, Daltroy LH, Katz JN, et al. A connective tissue disease screening questionnaire for population studies. *AnnEpidemiol.* 1995;5(1047-2797 (Print)):297–302.
5. Liang, M. H., Meenan, R. F., Cathcart, E. S. and Schur PH. A screening strategy for population studies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 23(2):153–7.
6. Aceves-Avila FJ, Delgadillo-Ruano MA, Ramos-Remus C, Gómez-Vargas A, Gutiérrez-Ureña S. Validation of the Spanish version of a screening questionnaire for the detection of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2003;22(6):400–4.
7. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Erausquin Arruabarrena C. Tratamiento de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. *Reumatol Clin.* 2010;6(3):161–72.
8. Acg L, Visto G, Las R, Acg L, La G, Pero G, et al. Arteritis de Células Gigantes. *Am Coll Rheumatol.* 2012.
9. P. Brennan, A.Silman, C. Black, R. Bernstein, J. Coppock, P. Maddison, T. Sheeran CS. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheum.* 1993;32:357–61.
10. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger H a. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(1):71–81.
11. Sangha O, Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: a new method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis Rheum.* 2003;49(2):156–63.
12. McAlindon TE, Formica M, Palmer JR, Lafyatis R, Rosenberg L. Assessment of strategies for identifying diagnosed cases of systemic lupus erythematosus through self-report. *Lupus.* 2003;12(10):754–9.

13. Amezcua-Guerra LM, Higuera-Ortiz V, Arteaga-García U, Gallegos-Nava S, Hübbe-Tena C. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Scenario. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(3):437–41.
14. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554–8.
15. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
16. Orts, Juan Antonio ÁZ y MO. Actualización del síndrome antifosfolipídico. Elsevier. 2015;121(12):459–71.
17. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737–47.
18. Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, Iudici M, Vettori S. The Concept of Early Systemic Sclerosis Following 2013 ACR \ EULAR Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis. 2014;38–44.
19. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int [Internet]*. Elsevier Masson SAS; 2007;56(2):87–96.
20. Paolini MV, Ruffino JP, Romero DSF, Inmunología U De, Durand HCG, Aires B. Vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. Clínica y tratamiento. *Medicina (Buenos Aires)* 2013;119–26.
21. Zazueta Montiel B, Flores Suárez LF. Ruta y retos diagnósticos en vasculitis primarias. *Reumatol Clin*. 2011;7(SUPPL. 3):3–8.
22. López-longo FJ, Calvo-alén J, Galindo-izquierdo M, Loza E, García MJ, Yebenes D. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad de Reumatología : objetivos y metodología España. *Reumatol Clin*. 2014;10(1):17–24.
23. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum [Internet]*. 1997;40(9):1725.
24. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601–11.

Anexo 1 → CUESTIONARIO

MARQUE CON UNA (X) EN LA CASILLA DE LA DERECHA DEL “SÍ” SI LA RESPUESTA ES AFIRMATIVA, O EN LA DEL “NO” EN EL CASO CONTRARIO

	SÍ	NO
1. ¿Ha tenido alguna vez Artritis, reumatismo o inflamación en alguna articulación durante más de tres meses?		
2. ¿Son sus dedos más sensibles al frío? ¿Se le ponen blancos, morados o rojos cuando los expone al frío?		
3. ¿Ha tenido más de 3 brotes al año de úlceras en su boca, nariz o en genitales?		
4. ¿Le han comentado alguna vez que en sus análisis tenía anemia, recuento bajo de glóbulos blancos o recuento bajo de plaquetas?		
5. ¿Ha tenido alguna vez un fuerte enrojecimiento, ronchas circulares o comezón en sus mejillas por más de un mes?		
6. ¿Se le irrita la piel después de exponerse al sol en un día normal del año? ¿Tiene “alergia al sol”?		
7. ¿Le han hecho alguna vez una biopsia de piel?		
8. ¿Ha sentido dolor alguna vez al respirar profundamente por más de unos cuantos días, o le han dicho que haya tenido problemas en el pulmón o pleura?		
9. ¿Tiene algún tipo de problema renal, dolor o se ha visto alguna vez sangre en la orina? ¿Alguna vez le han comentado que perdía proteínas por la orina?		
10. ¿Ha tenido alguna vez una repentina pérdida de grandes cantidades de cabello en pocos días o semanas?		
11. ¿Ha tenido alguna vez convulsiones o desmayos?		
12. ¿Ha padecido de sequedad en los ojos diaria y persistente por lo menos durante tres meses? ¿Tiene sensación como de arenilla en los ojos?		
13. ¿Ha sentido diariamente durante tres meses o más una sensación persistente y/o molesta de sequedad en la boca, precisando tomar líquidos frecuentemente?		
14. ¿Alguna vez ha tenido manchas de color violáceo o rojizo en la piel (sobre todo en las piernas)?		
15. ¿Ha tenido alguna vez algún episodio de trombosis vascular (“un coágulo”) en piernas o en alguna otra localización?		
16. Si ha estado usted embarazada, ¿ha tenido algún aborto?		

17. Si ha estado usted embarazada, ¿ha tenido algún parto prematuro, hipertensión o pérdida de proteínas en el embarazo, o un recién nacido con bajo peso ?		
18. ¿Nota dolor o debilitamiento de los músculos de los hombros, de las caderas o de las extremidades desde hace más de tres meses?		
19. ¿Ha notado un engrosamiento y endurecimiento de la piel en la zona de los nudillos de las manos o en otras zonas del cuerpo?		
20. ¿Tiene problemas de movilidad en los dedos?		
21. ¿Ha observado que le hayan salido pequeñas cicatrices, surcos o marcas en la zona de las yemas de los dedos de las manos?		
22. ¿Tiene problemas para respirar, sensación de ahogo o el médico le ha comentado algo de problemas pulmonares o de pleura?		
23. ¿Tiene molestias para tragar los alimentos o líquidos, problemas de reflujo o similares?		
24. ¿Ha tenido problemas bruscos de visión, como episodios de pérdidas de la vista durante unos momentos, visión borrosa o dolor ocular?		
25. ¿Recuerda algún episodio de dolor de cabeza de una alta intensidad o que se le extendiera por toda la cabeza o incluso la cara? ¿Le han dicho alguna vez que tuviera migraña o “jaqueca”?		
26. ¿Ha tenido episodios de sinusitis durante un largo periodo de tiempo, ha sacado sangre al toser o le sangraba la nariz sin motivo?		
27. ¿Ha tenido episodios de Asma de gran intensidad?		
28. ¿Ha sufrido alguna vez alguna hemorragia digestiva?		
29. ¿Ha sentido pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (manos y pies sobre todo), hormigueos, dolor o debilidad muscular en alguna zona?		
30. ¿Alguna vez le han puesto tratamiento prolongado (más de 1 mes) con cortisona (dacortín, zamene, dezacort...)?		