

Evaluación comparativa de tres criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico en enfermos pediátricos

Comparative evaluation of three classification criteria of systemic lupus erythematosus in pediatric patients

Gabriela Olguín C.¹, Ximena Norambuena R.², Arnoldo Quezada L.³

¹Pediatra Departamento de Pediatría Sur Facultad de Medicina Universidad de Chile.

²Pediatra Reumatóloga Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

³Pediatra Inmunólogo Departamento de Pediatría Sur Facultad de Medicina Universidad de Chile.

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, multisistémica y de difícil diagnóstico, para la cual se han establecido criterios de clasificación que han sido revisados periódicamente. **Objetivo:** Comparar en pacientes pediátricos los criterios de clasificación para LES establecidos por ACR 1997, con los criterios SLICC 2012 y con los criterios EULAR/ACR 2019. **Metodología:** En pacientes pediátricos con LES se aplicaron al inicio del tratamiento los tres criterios de clasificación señalados. **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes que cumplían con todos los parámetros de los tres criterios de clasificación. Analizados por su frecuencia, para los criterios ACR 1997 destacaron la fotosensibilidad, el rash malar, el compromiso articular y hematológico; para los criterios SLICC 2012 destacaron lupus cutáneo agudo, sinovitis y compromiso renal, y para los criterios EULAR/ACR destacaron el compromiso musculoesquelético, constitucional, mucocutáneo y de serosas. Para los criterios inmunológicos todos los pacientes tuvieron 100% anticuerpos antinucleares positivos ANA (+) y 93,3% anticuerpos Anti-DNA (+). **Conclusiones:** Los tres criterios de clasificación son útiles en la práctica clínica. Los criterios SLICC 2012 abarcan muchas manifestaciones no incluidas en los criterios ACR 1997. La asignación de puntaje ponderado en los dominios de los criterios EULAR/ACR 2019 facilitan el diagnóstico de enfermos oligosintomáticos y permiten valorar estudios protocolizados.

Palabras clave:

Anticuerpos antinucleares, criterios de clasificación, hemólisis autoinmune, hipocomplementemia, lupus eritematoso sistémico pediátrico.

ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune, multisystemic disease with a difficult diagnosis, for which classification criteria have been established and periodically revised. **Objective:** To compare the SLE classification criteria established by ACR 1997, with the SLICC 2012 criteria and the EULAR/ACR 2019 criteria in pediatric patients. **Methodology:** The three classification criteria indicated were applied to patients with pediatric SLE at the beginning of treatment. **Results:** Thirty patients were included because they met all parameters of the three classification criteria. In ACR 1997 the most common criteria were photosensitivity, malar rash, joint and hematological involvement; the SLICC 2012 criteria highlighted acute cutaneous lupus, synovitis, and renal involvement, and the EULAR/ACR criteria highlighted musculoskeletal, constitutional, mucocutaneous, and serous involvement. For the immunological criteria, all patients had 100% ANA (+) and 93.3% Anti-DNA (+). **Conclusions:** The three classification criteria are useful in clinical practice. The SLICC 2012 criteria cover many manifestations not included in the ACR 1997 criteria. The assignment of weighted scores in the domains of the EULAR/ACR 2019 criteria facilitate the diagnosis of oligosymptomatic patients and allow the evaluation of protocolized studies.

Key words:

Antinuclear antibodies, autoimmune hemolysis, classification criteria, hypocomplementemia, pediatric systemic lupus erythematosus.

Financiamiento: Este trabajo no contó con financiamiento.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Arnoldo Quezada
arnoldoq@gmail.com

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, con compromiso multisistémico y de curso variable, alternando periodos de recaídas y remisiones, con manifestaciones clínicas desde leves a muy graves^{1,2}.

En Chile, existen escasos estudios epidemiológicos en este tema, por lo que las cifras son inciertas. En un estudio multicéntrico del área Metropolitana de Santiago para una población estimada de 1.571.171 niños menores de 15 años se estimó una incidencia de 0,32 casos por 100.000 y una frecuencia relativa de 5,1% del total de las consultas reumatológicas³.

El 20% de los casos de LES son diagnosticados durante las dos primeras décadas de la vida. LES pediátrico (LESp) suele presentarse en mujeres post-púberes, con una edad media de inicio de 12 años. Antes de la pubertad, la razón hombre: mujer es de 1:3, pero después de la pubertad se incrementa a 1:9. Con un tratamiento más agresivo, la tasa de supervivencia a 5 años para LESp se acerca al 100% y la tasa de sobrevida a 10 años es del 86%⁴. En los últimos 20 años la sobrevida de niños y adolescentes ha mejorado sustancialmente, en relación con el diagnóstico precoz e inicio del tratamiento con inmunosupresores y corticoides^{5,6}.

El diagnóstico de LES no siempre es fácil por lo que se han establecido diferentes criterios de clasificación que han sido modificados incorporando los avances en el conocimiento de la fisiopatología y clínica de la enfermedad en los últimos 40 años. No existe un único biomarcador que sea patognomónico. En la actualidad, el diagnóstico de LES aún requiere perspicacia clínica con la ayuda de criterios clínicos y de laboratorio estandarizados⁷.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó los primeros criterios de clasificación en 1971⁸, los cuales fueron modificados en 11 categorías, agregando las pruebas inmunológicas en 1982⁹. Los criterios de 1982 fueron revisadas por un comité en 1997, realizando cambios en relación con los criterios inmunológicos¹⁰.

Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) es un grupo internacional de investigadores que emprendió una revisión de los criterios de clasificación de LES con el objetivo de abordar las múltiples problemáticas que habían surgido desde el desarrollo de los criterios de 1982 y su revisión en 1997, utilizando los últimos conocimientos¹¹. Una revisión previa por el grupo SLICC de las manifestaciones clínicas relevantes de LES y limitaciones de los criterios ACR fue publicada el año 2004¹².

Recientemente, la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y ACR consensuaron nuevos criterios de clasificación que determina a los anticuerpos antinucleares (ANA) con título mayor o igual a 1:80 como criterio de ingreso más 7 dominios clínicos y 3 dominios inmunológicos a los que se asigna puntaje de manera que un *score* final de 10 puntos o más satisfacen el diagnóstico de LES. Si un enfermo tiene más de una manifestación clínica o alteración de laboratorio puntuable

en un mismo dominio sólo se pondera aquella con más alto puntaje (Figura 1)¹³.

Este trabajo tiene el propósito de reflejar la realidad y factibilidad de aplicación a pacientes pediátricos de los tres criterios de clasificación utilizados, dado que la mayoría de los estudios disponibles y que han servido de base han sido realizados en pacientes adultos.

El objetivo de este estudio fue comparar la aplicación de los criterios de clasificación para LES ACR 1997 con los criterios SLICC 2012 y con los criterios EULAR/ACR 2019 en pacientes pediátricos.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo

Pacientes. Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LES controlados en el policlínico de InmunoReumatología del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago de Chile.

Se aplicaron los criterios de clasificación de LES de la ACR 1997, los criterios SLICC 2012 y los criterios EULAR/ACR¹⁰⁻¹³, obteniendo los datos de las fichas: historia clínica, examen físico y exámenes de laboratorio (hemograma con recuento diferencial de leucocitos, test de Coombs, recuento de reticulocitos, anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anti-dsDNA [Ac anti-dsDNA], anti-Smith, antifosfolípidos y fracciones C3 y C4 del complemento) tomados en la primera visita al policlínico o primera hospitalización en este centro, en la que se diagnosticó LES por especialista, previo al inicio del tratamiento. Adicionalmente, se consignaron resultados de la biopsia renal de los pacientes que tenían compromiso renal inicial.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos los enfermos que habían recibido corticoides sistémicos previamente y aquellos pacientes que no contaban con todos los exámenes del momento del diagnóstico de LESp.

Los datos fueron consignados en una planilla Excel de acuerdo con los criterios establecidos para cada una de las tres clasificaciones (ACR 1997, SLICC 2012, EULAR/ACR 2019) y se realizaron las comparaciones y características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico.

Se obtuvo consentimiento informado de los tutores o asentimiento de los enfermos y la revisión de fichas clínicas fue autorizada por el Comité local de Ética.

Resultados

Se revisaron las fichas clínicas de 33 pacientes en control, 30 cumplieron con los criterios de inclusión y los datos requeridos para la clasificación en los criterios respectivos. Tres pacientes fueron excluidos, porque se encontraban en tratamiento con

Criterio de entrada	
Anticuerpos antinucleares (ANA)	
con título $\geq 1:80$ en células Hep-2 o test positivo equivalente (siempre):	
Si están ausentes no clasifica para LES	
Si están presentes aplicar criterios adicionales	
↓	
Criterios adicionales	
Dentro de cada dominio solo el criterio con mayor puntaje se cuenta para el score total	
Dominios clínicos y criterios Puntos	Dominios inmunológicos y criterios Puntos
Constitucional	Anticuerpos antifosfolípidos
Fiebre 2	Anticardiolipinas o
Hematológico	Anti- $\beta 2$ GP1 o
Leucopenia 3	Anticoagulante lúpico 2
Trombocitopenia 4	
Hemólisis autoinmune 4	Proteínas del complemento
Neuropsiquiátrico	C3 bajo o C4 bajo 3
Delirio 2	C3 bajo y C4 bajo 4
Psicosis 3	
Convulsiones 5	Anticuerpos LES-específicos
Mucocutáneo	Anti-dsDNA o
Alopecia no cicatricial 2	Anti-Smith 6
Úlceras orales 2	
Lupus cutáneo subagudo o discoide 4	
Lupus cutáneo agudo 6	
Serositis	
Derrame pleural o pericárdico 5	
Pericarditis aguda 6	
Musculoesquelético	
Compromiso articular 6	
Renal	
Proteinuria $>0.5g/24h$ 4	
Biopsia renal nefritis clase II o V 8	
Biopsia renal nefritis clase III o IV 10	
Clasificar como LES con puntaje 10 o más y si se cumple criterio de entrada	

Figura 1. Criterios de clasificación para LES de EULAR/ACR 2019¹³.

corticoides sistémicos en forma prolongada al momento de su derivación a este centro y no se contaba con los exámenes previo al inicio de este fármaco.

De los 30 pacientes incluidos en el estudio, el 73,3% era de sexo femenino (n = 22), con una proporción entre ambos sexos de 2,75:1. La edad promedio al momento del diagnóstico fue 11,6 años (rango 5 a 14 años).

Al aplicar los criterios de clasificación ACR destacó el compromiso cutáneo con fotosensibilidad en 80% (n = 24), rash malar 73,3% (n = 22), compromiso articular, artritis 76,7% (n = 23), compromiso hematológico 60% (n = 18), que abarcó linfopenia 46,6% (n = 14), anemia hemolítica 36,6% (n = 11), leucopenia 33,3% (n = 10) y trombocitopenia 10% (n = 3), compromiso renal 56,7% (n = 17), úlceras orales 40% (n = 12), serositis 40% (n = 12) y compromiso neurológico 6,7% (n = 2).

Al aplicar los criterios de clasificación SLICC destacó también el compromiso cutáneo, lupus cutáneo agudo 86,6% (n = 26), compromiso articular, sinovitis 80% (n = 24), compromiso renal 60% (n = 18); en el compromiso hematológico destaca la leucopenia y/o linfopenia 40% (n = 12), anemia hemolítica 36,6% (n = 11); serositis 40% (n = 12), úlceras orales 40% (n = 12). Menos frecuente fue el lupus cutáneo crónico 10% (n = 3), trombocitopenia 10% (n = 3) y nuevamente el compromiso de menor frecuencia fue el neurológico 6,7% (n = 2).

Al aplicar los criterios inmunológicos de las tres propuestas destaca el 100% (n = 30) de los pacientes tuvo ANA positivo y en 93,3% (n = 27) de los pacientes se comprobó Anti-DNA positivo.

Al analizar los criterios inmunológicos SLICC 2012 destaca la hipocomplementemia en el 90% (n = 27), los anticuerpos antifosfolípidos en 23,3% (n = 7) y anti-Smith en 20% (n = 6).

En relación con el compromiso renal, en el 43,3% (n = 13) de los pacientes se confirmó nefropatía lúpica con biopsia renal que, sumada a los ANA positivos, sería por sí solo suficiente para el diagnóstico de acuerdo con los criterios SLICC 2012.

En el análisis de los criterios de clasificación EULAR/ACR los 7 dominios clínicos más frecuentes fueron musculoesquelético (n = 23), constitucional y mucocutáneo (n = 22, cada uno), serosas (n = 20), renal (n = 19), hematológico (n = 14) y neuropsiquiátrico (n = 3). Entre los 3 dominios inmunológicos destacaron los anticuerpos específicos (n = 28), la hipocomplementemia (n = 26) y los anticuerpos antifosfolípidos (n = 8). Como se señaló anteriormente todos los enfermos tuvieron ANA positivos. El puntaje total varió entre 18 puntos (4 enfermos) y 46 puntos (1 enfermo), con una mediana del grupo de 26 puntos.

Discusión

En esta serie de pacientes el promedio de edad al momento del diagnóstico fue similar a lo descrito en otros estudios¹⁴⁻¹⁷. El sexo femenino fue predominante, acorde a lo descrito en la literatura internacional, sin embargo, en una relación H:M menor que varía entre 1:5 a 1:6. En este estudio se comparó la aplicación de los criterios de clasificación más utilizados para LES en un escenario real de pacientes pediátricos, por lo que es interesante conocer sus resultados si consideramos que éstos han sido validados en pacientes adultos con muy pequeña población pediátrica. No encontramos publicaciones con estudios similares en nuestro país. Los criterios más frecuentes de la ACR fueron concordantes con otras publicaciones^{14,15,18,19}.

Destaca que el criterio menos frecuente en los pacientes de este estudio fue el compromiso neurológico, algo menor a lo descrito en otros estudios internacionales que reportaron alrededor de 12%^{18,19}. Este dato podría explicarse porque aquí no se consideraron las manifestaciones en el seguimiento de la enfermedad, sino al momento del diagnóstico a diferencia de otro estudio que evidenció que su prevalencia se incrementaba durante el primer año de seguimiento¹⁴.

Destacan en algunos ámbitos los nuevos conceptos que se introducen con los criterios de clasificación SLICC 2012. En relación con el compromiso cutáneo, de acuerdo con ACR 1997 que consideran rash malar y fotosensibilidad como criterios separados. Esto puede llevar a sobreposición de criterios, otorgando 2 criterios a un mismo paciente. Ambos criterios son agrupados en un solo criterio como lupus cutáneo agudo por SLICC, que además agrega manifestaciones cutáneas no consideradas previamente como *rash* lúpico maculopapular. En relación con el compromiso hematológico destaca la linfopenia, ya que de acuerdo con ACR se considera linfopenia menor a 1.500 linfocitos por mm³ en 2 tomas, que cumpliría el 46,7% de nuestros pacientes (n = 14), sin embargo, SLICC 2012 considera

linfopenia menor a 1.000 x mm³ en una toma lo que cumplirían 36,7% (n = 11), porque 3 de nuestros pacientes tenían recuento entre 1.000 y 1.500 por mm³. Los criterios EULAR/ACR eliminaron linfopenia en base a un análisis de regresión. También resulta importante señalar en relación con el compromiso renal que al 43,3% de los pacientes de nuestro estudio se realizaron biopsia renal compatible con nefropatía lúpica, lo que sumado a ANA positivo se considera criterio diagnóstico de LES *per se*. Los resultados de esta serie serían comparables al estudio mexicano¹⁹. El consenso EULAR/ACR confiere alto porcentaje al tipo de nefropatía según la biopsia y para clase III o IV otorga 10 puntos que junto al criterio ANA positivo de ingreso bastarían para confirmar el diagnóstico.

En relación con los criterios inmunológicos aplicados, se contó con resultado del 100% de los pacientes para medición de ANA y anticuerpos antiDNA, sin embargo, no contamos por carencias del laboratorio, con la medición de anticuerpos antifosfolípidos y antiSmith para todos nuestros pacientes lo que limita la interpretación de nuestros resultados.

El 100% de los pacientes presentó resultado positivo para ANA, comparable a lo descrito en otros estudios en que fluctúa 90%-97%. Los anticuerpos antiDNA fueron positivos en 93,3% de nuestros pacientes, mayor a lo descrito en otros estudios. Los anticuerpos anti-Smith y antifosfolípidos fueron positivos en 23,3% y 20% respectivamente, menor a lo descrito en otros estudios^{18,19}, probablemente condicionado por no haber sido tomado a todos los pacientes de este estudio, aunque fueron similares a lo descrito¹⁴.

La revisión del SLICC manifiesta la preocupación por los criterios clínicos utilizados en el sistema de clasificación publicado por ACR en varios ámbitos del compromiso dermatológico además de la omisión de muchas manifestaciones neurológicas y los criterios inmunológicos no incluyen los niveles bajos de complemento, ni tampoco la nueva información sobre síndrome antifosfolípidos.

Se ha comentado que, si bien los criterios de clasificación son también criterios diagnósticos, en algunos enfermos pueden utilizarse datos adicionales a los que se incluyen en los criterios de clasificación para establecer el diagnóstico clínico²⁰.

Los criterios de clasificación SLICC representan un esfuerzo de consenso y análisis estadísticos y su importancia radica en la inclusión de los nuevos conceptos clínicos y avances en los métodos diagnósticos de los últimos años. La aplicación de los nuevos criterios será importante en ensayos clínicos y estudios observacionales longitudinales futuros.

Una revisión reciente insiste en que los criterios de EULAR/ACR corresponden a una propuesta para clasificación y no para diagnóstico de LES, comenta que en el futuro es probable que los estudios genéticos afirmen que LES es un grupo de enfermedades más que una sola entidad y agrega una gran cantidad de rasgos relevantes para el diagnóstico de LES en cada dominio del compromiso de órganos y de alteraciones de laboratorio²¹.

Conclusiones

La clasificación de criterios de SLICC 2012 abarca muchas manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios ACR 1997, lo que facilitaría el diagnóstico precoz de LES, de manera de optimizar su manejo y el pronóstico. La asignación de puntaje ponderado a las diferentes manifestaciones contempladas en los dominios clínicos e inmunológicos de los criterios EULAR/ACR 2019 facilitan el diagnóstico de algunos enfermos oligosintomáticos y confiere valor relevante al estudio protocolizado que pesquise las alteraciones de laboratorio como la hemólisis autoinmune, las proteínas C3 y C4 del sistema complemento y los anticuerpos específicos de LES anti-DNA doble hebra y anti-Smith.

Los criterios constituyen una herramienta clínica útil en la práctica clínica y ponen en relieve el rol del equipo multidisciplinario que debería evaluar a estos pacientes pues se requiere incluir a diversas subespecialidades como inmunología, nefrología, hematología y dermatología, junto a la reumatología.

Referencias

1. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):345-64. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.007>
2. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:538-46. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.121>
3. Miranda M, Talesnik E, González B, et al: Enfermedades reumáticas y del tejido conectivo en niños de Santiago, Chile. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67: 200-5
4. Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev.* 2012 Feb;33(2):62-73. doi: 10.1542/pir.33-2-62.
5. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:568-73. doi:10.1097/01.bor.0000169364.69066.1e
6. Gonzalez B, Hernandez P, Olguin H, Miranda M, Lira L, Toso M et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus (2005)* 14, 918-23. doi: 10.1191/0961203303lu2183xx
7. Yu C, Gershwin M, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:10-3. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.004.
8. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE, Wallace SL. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21: 643-8
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>.
11. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86. <https://doi.org/10.1002/art.34473>.
12. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus.* 2004;13(11):829-37. doi: 10.1191/0961203304lu2019oa.
13. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1400-12. <https://doi.org/10.1002/art.40930>.
14. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, de Oliveira SK. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Feb;54(2):241-7. doi:10.1093/rheumatology/keu278.
15. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2008 Apr;152(4):550-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
16. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, Leblanc T et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr.* 2005 May;146(5):648-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.045.
17. Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, Gardner-Medwin J et al. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2356-65. doi: 10.1002/art.34410.
18. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, Pons-Estel BA. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008;17:596-604. doi: 10.1177/0961203307088006.
19. 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 Mar;67(3):437-41. doi: 10.1002/acr.22422.
20. Belmonte-Serrano MA. El mito de la distinción entre criterios de clasificación y criterios diagnósticos. *Reumatol Clin.* 2015;11(3):188-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.10.005.
21. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 5;59(Suppl5):v4-v11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379.