

Estudio multicéntrico de deterioro cognitivo en lupus eritematoso sistémico: ECLES

M.A. D'Amico¹, J.D. Romero¹, G. Rodriguez¹, F. Zazetti¹, G. Rojas², M. Khoury³, L. Galván⁴, C. Moreno⁴, L. Vita⁴, V. Arturi⁵, M.A. García⁵, F. Fillippin⁶, M.V. Collado⁷, G. Gomez⁷, J. Sarano⁷, A. Panópulos⁸, R. Córdova⁹, A. Spindler⁹, J.C. Barreira¹. Grupo de Estudio de LES de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR LES)

¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Neurología, ³Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ⁴Centro de Especialidades Reumatológicas de San Juan, Provincia de San Juan, Argentina. ⁵Servicio de Reumatología HIGA San Martín de La Plata, ⁶Servicio de Neurología HIGA San Martín de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina. ⁷Servicio de Reumatología, ⁸Servicio de Neurología Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ⁹Centro de Investigaciones Reumatológicas de Tucumán, Provincia de Tucumán, Argentina.

Resumen

Introducción: Los pacientes lúpicos presentan un riesgo incrementado de deterioro cognitivo (DC) comparado con individuos sanos, el cual puede ser debido a múltiples causas.

Objetivo: Describir la frecuencia y características del deterioro cognitivo en pacientes con lupus sin manifestaciones neuropsiquiátricas conocidas.

Materiales y método: Se incluyeron pacientes de 16 a 55 años con diagnóstico de LES según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1997. Se incluyeron test neuropsicológicos acordes a la propuesta del ACR y el cuestionario de Beck para evaluar depresión. Se definió DC a valores de <2 o más desvíos estándar comparada con la media de población normal en al menos un test. Se consideró focal cuando afectó una o más medidas de un dominio y multifocal en 2 o más dominios. Para comparar proporciones se utilizó prueba exacta de Fisher y para comparar variables numéricas se usó prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Se estudiaron 86 pacientes con lupus, el 90% de origen caucásico, 8% mestizos y 1% amerindio. El 82% alcanzó nivel secundario. La frecuencia de DC fue del 65% (56/86). Los dominios afectados: memoria 45%, funciones ejecutivas 30%, atención 29%, lenguaje 4,6%. Se detectó depresión en un 48% de los pacientes. Se analizaron diferentes factores de riesgo, sin hallar diferencias estadísticamente significativas a excepción de la etnia ($p=0,02$).

Conclusión: Se halló una frecuencia elevada de deterioro cognitivo en pacientes con LES, los pacientes no caucásicos tuvieron mayor DC con diferencias significativas en comparación con los pacientes caucásicos.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, disfunción cognitiva en lupus, lupus neuropsiquiátrico.

Abstract

Background: Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have an increased risk of cognitive impairment (CI) compared to healthy individuals and it may be due to multiple causes.

Objective: To determine the frequency and characteristics of CI in lupus patients without known previous neuropsychiatric events.

Methods: Patients aged 16 to 55 fulfilling the 1997 ACR criteria for SLE were included. The neuropsychological test battery proposed by the ACR was used to determine CI and Beck depression were also assessed. CI was defined as values of ≤ 2 standard deviations compared to the mean of the general population in at least one test. It was considered focal involvement if it affected one or more measures of a single domain and multifocal if 2 or more domains was affected. To compare proportions, Fisher's exact test was used and to compare numerical variables, Kruskal-Wallis. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results: 86 patients were evaluated, 90% were Caucasian, 8% mestizos and 1% Amerindian. 82% had high school. CI was found in 65% of patients (56/86). The affected domains were: memory 45%, executive functions 30%, attention 29% and language 4.6%. Depression was detected in 48% of patients. Different risk factors were analyzed and found no statistically significant differences except for ethnicity ($p=0.02$).

Conclusion: A high frequency of CI was found in patients with SLE, non-Caucasian had higher CI with significant differences in comparison with Caucasian patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, cognitive impairment in lupus, neuropsychiatric lupus.

Correspondencia

E-mail: agustina_damico@hotmail.com

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y sobreexpresión de autoanticuerpos. El compromiso del sistema nervioso en el LES incluye 19 síndromes clínicos con elevada morbimortalidad¹. La prevalencia estimada es del 56%², aunque se encuentran diferentes cifras reportadas que varían entre el 12% y el 95%^{1,3}. El deterioro cognitivo (DC) es uno de los síndromes neuropsiquiátricos asociados al LES (NPLES) y es definido como un déficit en una o más de las funciones cognitivas que incluyen la atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y procesamiento visuoespacial. En los pacientes con lupus se ha hallado un riesgo incrementado de deterioro cognitivo del 39-46% comparado con individuos sanos². En la mayoría de los casos es subclínico, con un grado leve a moderado de afectación y curso fluctuante. Puede ser debido a la enfermedad, sus complicaciones, al tratamiento y a las comorbilidades asociadas⁴. Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de disfunción cognitiva específicos y no específicos del LES. Dentro de los primeros se destacan la elevada actividad de la enfermedad (SLEDAI ≥ 16), la presencia de índices de daño irreversible (SLICC ≥ 1), el número de eventos neuropsiquiátricos, la presencia anticuerpos antifosfolípido (AAF)⁵ y la enfermedad valvular mitral; y dentro de los no específicos, la edad, menor escolaridad, hipertensión arterial y la depresión².

El objetivo de este trabajo fue describir la frecuencia y características del deterioro cognitivo en pacientes con lupus sin manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) conocidas.

Materiales y método

Se diseñó un estudio multicéntrico observacional, descriptivo de corte transversal. Se incluyeron en forma consecutiva pacientes de 16 hasta 55 años con diagnóstico de LES según criterios ACR 1997⁶ que consultaron entre junio de 2012 a julio 2013 en los centros asistenciales intervinientes. Se excluyeron pacientes con antecedentes de eventos NP relacionados o no al LES, exceptuando alteraciones cognitivas que no hayan sido estudiadas previamente y disturbios metabólicos que pudiesen interferir con las evaluaciones. Se registraron datos demográficos, serológicos, índices de actividad medidos por SLEDAI⁷ y daño acumulado por SLICC⁸. Se incluyeron test neuropsicológicos acordes a la propuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR)^{2,9} y seleccionados por el grupo de neurocognitivistas encargados de aplicarlos. Se confeccionó una Batería Neuropsicológica organizada por funciones cognitivas: se evaluó deterioro global con Mini mental test (MMSE)^{10,11}, y las áreas de atención (Trail-Making Test A¹² y test de dígitos directo e inverso¹³),

memoria (test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey y test de memoria lógica inmediata y diferida^{14,15}), lenguaje (fluencia semántica y fonológica¹⁶), visuopercepción (test del reloj¹⁷) y funciones ejecutivas (Trail-Making Test B¹² y test de la Figura compleja de Rey¹⁸). Se utilizó el Cognitive Symptoms Inventory¹⁹ (CSI) y el Inventario de Beck para detectar depresión²⁰. La batería de test utilizada se encuentra validada al español y ha sido aplicada en la población argentina. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Los puntajes obtenidos en cada test fueron ajustados según variables (edad, sexo y nivel educativo) y transformados en Z scores para expresar la desviación estándar con respecto a valores de la población normal. Se definió deterioro cognitivo a valores de < 2 o más desvíos estándar comparada con la media de población normal en al menos un test y se consideró que el deterioro era focal cuando la alteración se hallaba en una o más medidas de un único dominio y multifocal cuando se hallaba en 2 o más dominios, según los criterios de respuesta ACR¹⁹. Para comparar proporciones se utilizó prueba exacta de Fisher y para comparar variables numéricas se usó prueba de Kruskal-Wallis. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Responsabilidades éticas: Los participantes dieron su consentimiento previo al ingreso al estudio. El protocolo fue presentado al Comité de ética en Investigación de las Instituciones participantes. Se aseguró que la investigación siguiera guías éticas nacional e internacionales como la Declaración de Tokio-Helsinki.

Resultados

Se estudiaron 86 pacientes con lupus de 5 centros de Reumatología de la Argentina, con un mínimo de 15 pacientes por centro. Las características clínicas se muestran en la Tabla 1.

	Pacientes n=86	%
Eritema malar	58	67
Rash discoide	19	22
Fotosensibilidad	53	61
Úlceras orales	34	39
Artritis	69	80
Serositis	31	36
Nefropatía	46	53
Alteración neurológica	0	0
Alteración hematológica	51	59
ANA	84	97
Inmunológico	80	93

ANA: anticuerpos antinucleares.

Tabla 1. Características clínicas según criterios ACR 1997.

El 94% fue de género femenino y la mediana de edad fue de 36 años (rango=16-51). Se incluyeron 3 pacientes con antecedentes de trastornos atencionales y de memoria sin estudios cognitivos previos. El 90% fue de origen caucásico, 8% mestizo y 1% amerindio. El 81% alcanzó nivel de educación secundario. La mediana del SLEDAI fue de 2,5 (rango=0-24) y del SLICC de 0 (rango=0-8). Al momento de las evaluaciones 57 pacientes (66%) se encontraba recibiendo corticoides (Tabla 2), en dosis menores a 20 mg/día. Al comparar los pacientes en tratamiento con corticoides y sin tratamiento no se halló relación con el rendimiento cognitivo ($p=0,22$).

La frecuencia de deterioro cognitivo fue del 65% (56/86). Afectación focal 32,5% (28/56) y multifocal en igual porcentaje. Los dominios afectados fueron: memoria 45% (39/86), funciones ejecutivas 30% (26/86), atención 29% (25/86), lenguaje y visuopercepción en 4,6% (4/86). El Mini Mental Test se halló alterado en 7 pacientes (8%). Se detectó depresión en 41 pacientes (48%), esto fue detectado mediante el cuestionario de Beck, 22 pacientes con

	Pacientes	%
Corticoides	57	66
Hidroxicloroquina	77	89,5
Azatioprina	8	9
Mofetil micofenolato	7	8
Metotrexato	6	7
Leflunomida	2	2
Rituximab	2	2
Ciclosporina	1	1
Belimumab	1	1

Tabla 2. Tratamiento al momento de las evaluaciones cognitivas.

grado leve, 16 grado moderado y 3 grave. Al comparar los pacientes con grados más severos y su rendimiento cognitivo, no hallamos diferencias significativas ($p=0,731$). La mediana del CSI para los pacientes sin deterioro cognitivo fue de 24,5 y la de los pacientes con deterioro multifocal 29,5 ($p=0,11$), (Tabla 3).

Con respecto a la escolaridad, 16 pacientes tuvieron hasta 7 años de educación, 28 pacientes entre 7-13 años y 42 pacientes más de 13 años. Al comparar los pacientes con menor escolaridad no encontramos diferencias entre los que no presentaron deterioro y los que presentaron deterioro focal o multifocal (Tabla 3).

No se hallaron diferencias significativas en las variables analizadas entre los diferentes grupos a excepción de la etnia (Tabla 3). El 63% de los pacientes caucásicos presentó deterioro cognitivo comparado con el 75% de los pacientes no caucásicos, todos ellos con compromiso multifocal ($p=0,02$). Al analizar los pacientes no caucásicos, la

	Sin DC (n=30)	Deterioro focal (n=28)	Deterioro multifocal (n=28)	P
Sexo (M/F)	1/29	2/26	2/26	NS
Edad mediana (rango)	39 (19-50)	34,5 (16-51)	34,5 (20-51)	0,634
Pacientes caucásicos / no caucásicos *	27/2	25/0	21/6	0,02
Escolaridad primaria (n° pacientes)	5 (16,6%)	4 (14%)	7 (25%)	0,37
Años de enfermedad mediana (rango)	4 (0-27)	9 (0-20)	7 (0-39)	0,624
SLEDAI mediana (rango)	2 (0-16)	4 (0-12)	3 (0-24)	0,446
SLICC >1 (n° pacientes)	8	7	12	0,306
AAF (n° pacientes)	6	7	5	0,846
SAF (n° pacientes)	1	2	2	0,736
Tratamiento actual con corticoides (n° pacientes)	19	16	22	0,220
CSI mediana (rango)	24,5 (17-47)	25 (0-63)	29,5 (17-69)	0,11
Depresión moderada/severa (n° pacientes)	4	7	8	0,731
HTA (n° pacientes)	8	6	4	0,57
Enfermedad mitral (n° pacientes)	2	0	2	0,54

*Sin dato (S/D) sobre etnia en 5 pacientes. M: masculino. F: femenino. AAF: anticuerpos antifosfolípido. SAF: síndrome antifosfolípido. CSI: Cognitive Symptoms Inventory.

Tabla 3. Análisis de los grupos con y sin deterioro cognitivo.

mediana de SLEDAI fue de 8 (2-24), con una mediana de años de enfermedad 10 (1-31) y en estos pacientes no se halló relación con los años de escolaridad, todos alcanzaron entre 7 y 13 años de educación.

En un número pequeño de pacientes, 5 tenían diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAF) y 18 pacientes anticuerpos antifosfolípidos (AAF) positivo. No se detectó relación con la presencia de estos anticuerpos y el rendimiento cognitivo en estos pacientes.

Discusión

Si bien se han desarrollado recomendaciones para el estudio del lupus neuropsiquiátrico² y factores de riesgo asociados a menudo resulta dificultoso el reconocimiento de eventos atribuidos y no atribuidos al LES. El abordaje para el estudio neurocognitivo es complejo debido a la interacción de los mecanismos intervinientes y a la metodología diagnóstica¹⁹. El deterioro cognitivo leve (DCL) constituye un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, confirmando un mayor riesgo de progresión principalmente en la afectación multidominio.

En este estudio se incluyó en las evaluaciones el Cognitive Symptoms Inventory (CSI)^{19,21}, cuestionario autoreportado de síntomas cognitivos y no hallamos correlación con los resultados de la batería de test utilizada

por lo que no debería utilizarse para screening, como también lo demuestran otros estudios de Hanly y cols.²², aunque creemos importante incorporarlo dentro de la batería de test neuropsicológicos. El MMSE es utilizado como test inicial para una valoración cognitiva global por ser un test rápido y fácil de usar en la práctica clínica¹³; en este estudio fue administrado junto con los demás test por los evaluadores y resultó alterado en pocos pacientes demostrando poca utilidad para una detección inicial. Por todo esto, nuestro grupo de neurocognitivistas recomienda realizar toda la batería de test para la valoración cognitiva en los pacientes lúpicos.

Destacamos el alto porcentaje de pacientes con distintos grados de depresión no diagnosticada al ingreso del estudio, lo cual podría influir en el rendimiento de las evaluaciones, como lo demuestran publicaciones anteriores²³; sin embargo, al comparar los pacientes con grados de depresión más severa, no encontramos diferencias entre los grupos, aunque no incluimos una evaluación psiquiátrica para certificar el diagnóstico y esto podría modificar los resultados. Creemos importante incorporar la evaluación psiquiátrica en todos los pacientes para descartar el síndrome depresivo, ya que puede alterar tanto la calidad de vida de los pacientes como la adherencia al tratamiento y la percepción sobre la enfermedad.

Se halló una frecuencia elevada de deterioro cognitivo en pacientes con LES, del 65%, similar a la reportada en algunas publicaciones anteriores^{3,19}. La frecuencia varía de un 14% a 75%; estas diferencias estarían vinculadas a la heterogeneidad de los pacientes incluidos y en la selección de los test utilizados en los distintos estudios^{3,24}. En Argentina, la prevalencia de deterioro cognitivo es cercana al 14%, detectada en pacientes con una edad promedio de 64 años sin lupus¹³.

Al comparar los grupos sin deterioro y con deterioro focal y multifocal, hubo una tendencia a presentar deterioro cognitivo en pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad no alcanzando significancia estadística; tampoco se halló relación con la actividad de la enfermedad aunque cabe destacar que esta cohorte de pacientes registró bajos índices de actividad. Varios estudios han demostrado que tanto la actividad como el daño acumulado están asociados a mayor compromiso cognitivo^{2,25}, al igual que con los AAF. En este estudio, el grupo de pacientes con SAF y AAF fue pequeño para confirmar su asociación con bajo rendimiento cognitivo.

Los pacientes no caucásicos tuvieron mayor deterioro cognitivo con diferencias significativas, resaltando que en todos ellos el compromiso fue difuso. Diferentes estudios como la cohorte GLADEL²⁶, han demostrado cómo la etnia influye en las características de la enfermedad, destacando que los pacientes no caucásicos presentan mayor compromiso y severidad de la enfermedad. Si bien el número de pacientes no caucásicos en este estudio es

pequeño, también encontramos que presentan una mediana de SLEDAI más alta con un tiempo de evolución de la enfermedad más prolongada y una escolaridad entre 7 y 13 años, la cual no explica el bajo rendimiento en estos pacientes.

Una de las limitaciones más importantes del estudio es el número de pacientes debido a las dificultades en el reclutamiento en parte por los criterios de exclusión (principalmente como limitante la edad) y al tiempo requerido para completar la evaluación cognitiva. Nosotros incluimos por consenso de los neurocognitivistas pacientes de hasta 55 años para no hallar resultados disminuidos en relación con la edad, ya que a mayor edad el deterioro cognitivo es más frecuente.

Como fortalezas, reconocemos el diseño metodológico empleado para evaluar el deterioro cognitivo, con la participación de neurocognitivistas con experiencia en los test utilizados.

Conclusión

Debido a la repercusión personal, familiar y social de los trastornos cognitivos, la detección y la planificación de estrategias de estimulación y rehabilitación de las funciones mentales superiores es indispensable para enlentecer su evolución. En base a nuestros resultados, destacamos la importancia de incorporar el estudio neurocognitivo en la evaluación de los pacientes con LES.

Bibliografía

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42(4):599-608.
2. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:2074-2082.
3. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 529-35.
4. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L and Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58(11):3286-3298.
5. Kosora E, Erkan D, Zhang L, Zimmerman R, Ra-

- mon G, Ulug AM, et al. Cognitive dysfunction in antiphospholipid antibody (aPL)-negative systemic lupus erythematosus (SLE) versus aPL-positive non-SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(1):34-40.
6. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:809-813.
 7. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D and Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35:630-640.
 8. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:809-813.
 9. Kozora E, Ellison MC and West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 51:810-818.
 10. Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; 12:189-198.
 11. Butman J, Arizaga RL, Harris P, Drake M, Baumann D, dePacale A, et al. El "Mini Mental State Examination" en Español. *Normas para Buenos Aires. Rev Neurol Arg* 2001; 26(1):11-15.
 12. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8:271-276.
 13. Raúl L. Arizaga, Deterioro cognitivo y demencias. Buenos Aires, Argentina: ediciones Polemos 2011, 185-195.
 14. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E and Ober BA. California Verbal Learning Test: Adult Version Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation (1987).
 15. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale- 3 edition (WAIS-III). San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997.
 16. Butman J, Allegri RF, Harris P y Drake M. Fluencia verbal en español, datos normativos en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60:561-564.
 17. Mangone CA, Grillo R, Saavedra L y Pallo V. Nuevas variables de evaluación del Test del Reloj. *Vértex* 2005; XVI: 13-19.
 18. Rey A. Test de copie et de reproduction de memoire de figures geometriques complexes. Paris. Centre de Psychologie Applquee 1959.
 19. Ad Hoc Committee on lupus response criteria: cognition sub-committee, Mikdashi J, Esdaile JM, Alarcón GS, Crofford L, Fessler BJ, Shanberg L, et al. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus* 2007; 16: 418-425.
 20. Beck AT, Steer RA and Brown GK (1996) "Manual for the Beck Depression Inventory-II". San Antonio, TX: Psychological Corporation.
 21. Alarcón GS, Cianfrini L, Bradley LA, Sanchez ML, Brooks k, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups X. Measuring cognitive impairment with the cognitive symptoms inventory. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 47(3):310-319.
 22. Hanly JG, Su L, Omisade A, Farewell VT and Fisk JD. Screening for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2012; 39(7):1371-7.
 23. Petri M, Naqibuddin N, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37(10):2032-8.
 24. Utset TO, Fink J and Doninger NA. Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestations in disabled patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33:531-538.
 25. Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezaei S, Ceccarelli F, et al. (2012) Neurocognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Antiphospholipid Antibodies, Disease Activity and Chronic Damage. *PLoS ONE* 7(3): e33824. doi:10.1371/journal.pone.0033824.
 26. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:1-17.