



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Carta al Editor

Estudios métricos del Compliance Questionnaire on Rheumatology (CQR): ¿Un caso de inducción de la validez?



Metric Studies of the Compliance Questionnaire on Rheumatology (CQR): A Case of Validity Induction?

Sr. Editor:

La presente carta resalta algunas cuestiones en la literatura de las propiedades métricas del *Compliance Questionnaire on Rheumatology* (CQR)¹, y que señalan una fuerte debilidad fundamental de los estudios que lo usan, así como de las conclusiones extraídas. El CQR posiblemente sea una de las medidas de adherencia que se está incorporando en los estudios con más frecuencia. En una reciente revisión bibliográfica², 5 de 9 estudios seleccionados lo utilizaron. Por otro lado, en la recomendación 16 de la Sociedad Española de Reumatología³, se comunica la sugerencia de desarrollar estudios de validación para medidas de adherencia al tratamiento con metotrexato (MTX), y señala que el CQR es el único método validado.

En la literatura de validación del CQR^{4–9} se puede identificar que los tipos de evidencia específicos de validez altamente frecuentes se refieren a la clasificación de pacientes, y la relación convergente y divergente con otros criterios. Sin embargo, el método menos usado y descuidado es la validez de la estructura interna, esto es, la dimensionalidad del CQR que analiza las relaciones ítem-puntaje para definir la configuración de su puntaje total. Apenas 2 estudios de replicación han investigado su estructura interna^{6,10}, y en ellos no fue corroborada la unidimensionalidad del CQR, es decir, que los 19 ítems no se agrupan en una sola dimensión estadística.

Esto implica 3 cosas: primero, que no existió justificación empírica para utilizar un solo puntaje derivado de la suma simple o ponderada de los ítems. Segundo, algunos problemas de equivalencia del CQR frente a otras medidas similares pueden ser causados por este problema de la dimensionalidad (ver Marras et al.⁴). Tercero, la situación parece describir la *inducción de la validez*¹¹, que ocurre cuando se respalda la afirmación de validez de un instrumento mediante 1) estudios provenientes de otros contextos culturales (por ejemplo, citando el estudio original¹ u otro realizado en otro país, con otro tipo de participantes, y/o en otra situación clínica), 2) seleccionando el tipo de evidencia irrelevante (por ejemplo, declarar que la confiabilidad alfa de Cronbach indica la validez del puntaje), o 3) intercambiando específicas evidencias de validez (por ejemplo, inferir que la capacidad predictiva del CQR es una prueba de la satisfacción con el tratamiento, o con la validez en general).

Para la última implicación, efectivamente, aunque se ha reconocido que el CQR logra niveles adecuados de predicción en estudio con pacientes que sufren artritis y cuenta con aceptables niveles de confiabilidad, estas evidencias no son intercambiables con la

evidencia que se necesita para demostrar que el puntaje total es interpretable como una unidad. En cualquier situación descrita, la evidencia de inducir la validez es la omisión de analizar la dimensionalidad del CQR para respaldar la interpretación de un solo puntaje.

¿Cómo se puede justificar el uso de un solo puntaje si la evidencia empírica que debe respaldarlo es inexistente o la cuestiona? ¿Los estudios que cuestionaron la unidimensionalidad del CQR^{6,10} pueden ser tomados en cuenta? Los hallazgos más fuertes hasta la fecha sobre la estructura interna o dimensionalidad del CQR no garantizan que se utilice un solo puntaje, a menos que reduzcan el número de ítems¹⁰; otra opción de interpretación es aceptar la multidimensionalidad del CQR⁶, y el reumatólogo debe valorar si lo quiere utilizar de ese modo.

Concluimos que, debido a la aparente inconsistencia en la estructura factorial del CQR, los estudios con el CQR deben incluir la corroboración de su estructura interna, aprovechar las actuales recomendaciones de validación¹², y enfatizar colaboraciones internacionales en ellas.

Bibliografía

1. De Klerk E, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 1999;26:2635–41.
2. Rincón J, Jaimes D, García J, Beltrán A, Téllez A, Fernández-Ávila DG, et al. Methods for measuring adherence to oral disease-modifying drugs in rheumatoid arthritis and factors associated with low adherence to pharmacological treatment. *Rev Colomb Reumatol* (English Ed). 2018;25:261–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.07.002>.
3. García-Vicuña R, Martín-Martínez M, González-Crespo M, Tornero-Molina J, Fernández-Nebro A, Blanco-García FJ, et al. Documento de Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología para el manejo clínico del paciente con artritis reumatoide que no puede utilizar metotrexato. *Reumatol Clin*. 2017;13:127–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.10.002>.
4. Marras C, Monteagudo I, Salvador G, de Toro FJ, Escudero A, Alegre-Sancho JJ, et al. Identification of patients at risk of non-adherence to oral antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis using the Compliance Questionnaire in Rheumatology: an ARCO sub-study. *Rheumatol Int*. 2017;37:1195–202. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3737-y>.
5. De Klerk E, van der Heijde D, Landewe R, van der Tempel H, van der Linden S. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *J Rheumatol*. 2003;30:2469–75.
6. Lee JY, Lee SY, Hahn HJ, Son IJ, Hahn SG, Lee EB. Cultural adaptation of a compliance questionnaire for patients with rheumatoid arthritis to a Korean version. *Korean J InternMed*. 2011;26:28–33. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2011.26.1.28>.
7. Cinar FI, Cinar M, Yilmaz S, Acikel C, Erdem H, Pay S, et al. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the Turkish Version of the Compliance Questionnaire on Rheumatology in patients with Behçet's disease. *J Transcult Nurs*. 2016;27:480–6. <http://dx.doi.org/10.1177/1043659615577699>.
8. Salgado E, Maneiro Fernández JR, Souto Vilas A, Gómez-Reino JJ. Spanish transcultural adaptation and validation of the English version of the compliance questionnaire in rheumatology. *Rheumatol Int*. 2018;38:467–72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-3930-7>.
9. Fernández-Avila D, Accini M, Tobón M, Moreno S, Rodríguez V, Gutiérrez J. Validation and calibration to Spanish of the Compliance Questionnaire on Rheumatology in a group of Colombian patients on treatment for rheumatoid arthritis. *Rev Colomb Reumatol*. 2019;26:105–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.03.003>.

10. Hughes LD, Done J, Young A. A 5 item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:286. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-286>.
11. Merino-Soto C, Calderón-De la Cruz GA. Validez de estudios peruanos sobre estrés y burnout. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2018;35:353–4. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.3521>.
12. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar-Quiñonez HR, Young SL. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer. *Front Public Health.* 2018;6:149. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2018.00149>.

César Merino-Soto^a y Marisol Angulo-Ramos^{b,*}

^a Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú

^b Universidad Católica Los Angeles de Chimbote, Chimbote, Perú

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: noa.c22@yahoo.es (M. Angulo-Ramos).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.03.004>

1699-258X/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Kabuki con síndrome de Sjögren: primer caso descrito



Kabuki Syndrome With Sjögren Syndrome: First Case Reported

Sr. Editor:

El síndrome de Kabuki (SK) es un síndrome genético que se caracteriza por: aspectos faciales típicos (fisuras palpebrales con párpados inferiores invertidos, cejas elevadas, punta nasal baja), anomalías musculoesqueléticas (braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo y anomalías vertebrales), alteración en los dermatoglifos, talla baja y déficit intelectual¹.

Aunque la asociación entre el SK y la enfermedad autoinmune está bien documentada, probablemente debido a mutaciones de la desregulación de la diferenciación linfocítica^{2,3}, este es el primer caso descrito de asociación con el síndrome de Sjögren juvenil (SSj) primario.

Presentamos el caso de una niña caucásica de 9 años diagnosticada con SK (mutación 15654C>G en el exón 48 del gen KMT2B) y padre con lupus eritematoso sistémico (LES).

Inició clínica de xerofthalmia (ojo rojo, sensación de picada y lagrimeo ocular) asociado a xerostomía (bebía más de 3 l de agua por día, inclusive con despertar nocturno) y úlceras orales ocasionales. Refería quejas de poliartralgias intermitentes, sin edema o rigidez. Sin antecedentes de parotiditis o fenómeno de Raynaud.

En el examen realizado, presentó características dismórficas típicas de KS, hiper movilidad articular sin artritis, xerosis cutánea, lengua agrietada y glándulas salivales impalpables.

Realizó estudio analítico que mostró hemograma normal, amilasa elevada, ANA 1/1.000 con patrón moteado, anti-SSa positivo, complemento normal e hipergammaglobulinemia leve. Marcadores inflamatorios, sedimento urinario y restante estudio inmunológico normal. La ecografía de glándulas salivares (USGS) mostró dimensiones normales, parénquima heterogéneo y áreas hipoeoicas, compatible con SSj. La biopsia de las glándulas salivares *minor* fue normal.

Fue observada por oftalmología, confirmando la queratoconjuntivitis seca, con teste Schirmer positivo y *Ocular Staining Score* ≥ 5 .

Por elevación transitoria de la función hepática realizó panel de autoinmunidad hepática, siendo negativa. La elevación de la función hepática en este síndrome puede ser debida a hepatitis autoinmunes o cirrosis biliar primaria, siendo así excluida.

Inició tratamiento con medidas generales para la xerostomía e higiene oral, lubricación ocular e hidratación de la piel. Durante el seguimiento presentó leve eritema malar fotosensible. Por el riesgo de superposición con LES y por manifestaciones sistémicas leves (artralgias y hipergammaglobulinemia), inició tratamiento con hidroxycloquina 4 mg/kg/día.

Actualmente, sabemos que el SS es una enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración de linfocitos T a nivel de las glándulas exocrinas. Esta infiltración origina una destrucción de las glándulas exocrinas y la aparición de sintomatología relacionada con la sequedad de las mucosas infiltradas. Hasta en un tercio de los pacientes pueden presentar manifestaciones extraglandulares, más activas y graves que condicionan el pronóstico a largo plazo^{2–4}.

En edad pediátrica o SS es raramente primario, como es en nuestro caso, por lo que es fundamental una vigilancia apretada en este tipo de pacientes por el riesgo de sobreposición con otra enfermedad del tejido conjuntivo⁵.

En este momento, en edad pediátrica no existen criterios diagnósticos para el SS; los criterios de los adultos dependen demasiado de evidencia de disfunción glandular, que requiere tiempo para desarrollarse siendo menos evidente durante la infancia. La biopsia en esta edad tiene una sensibilidad baja debido al pequeño tamaño de las glándulas, la dificultad diagnóstica y poder biopsiar una zona que esta normal⁵. De cualquier manera, nuestra paciente cumple los criterios del ACR/EULAR de 2016⁶.

Existen grupos internacionales trabajando en unos criterios diagnósticos de SS adaptados a la edad pediátrica. Sabiendo que la parotiditis recurrente es la forma más típica de presentación en esta edad, la inclusión de esta entidad en estos criterios parece aumentar la sensibilidad de diagnóstico para el SSj. Es posible que la combinación de inflamación de las glándulas salivales (parotiditis clínica o subclínica, cambios en la USGS o histopatología) y autoanticuerpo positivo pueda ser suficiente para diagnosticar SS en un niño.

En presencia de síntomas sugestivos, los pacientes con SK siempre deben ser evaluados minuciosamente para detectar trastornos autoinmunes. Este es el primer caso descrito en la literatura de ambos síndromes.

Bibliografía

1. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki H, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: A study of 62 patients. *Am J Med Genet.* 1988;31:562–9.
2. Stagi S, Gulino AV, Lapi E, Rigante A. Epigenetic control of the immune system: a lesson from Kabuki syndrome. *Immunol Res.* 2016;64:345–59.
3. Hoffman JD, Cipraro KL, Sullivan KE, Kaplan PB, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;135:278–81.
4. Arsov T, Sestan M, Cekada N, Frkovic M, Andrews D, He Y, et al. Systemic lupus erythematosus: A new autoimmune disorder in Kabuki syndrome. *Eur J Med Genet.* 2019;62:103538.
5. Gómez P, Rojas JP. Síndrome de Sjögren en pediatría: diagnóstico y manejo. *Rev Colomb de Reumatol.* 2012;19:245–50.
6. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman T, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven