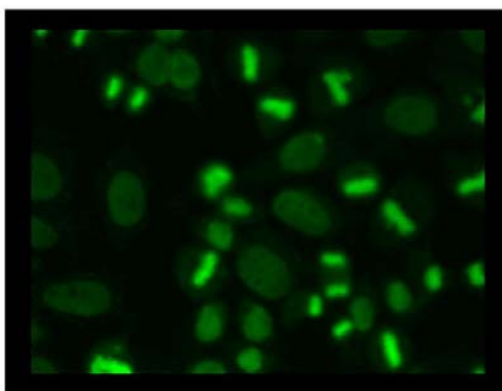


**GUÍAS CLÍNICAS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS**

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI)**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 2011**



**Línea de trabajo en Lupus Eritematoso Sistémico**

**Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS)**

**Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**



## **AUTORES**

### **Coordinador**

Juan Jiménez-Alonso

### **Panel de Expertos**

Carmen Hidalgo-Tenorio

José Mario Sabio Sánchez

Guillermo Ruiz-Irastorza

Manuel Ramos-Casals

Ángel Robles Marhuenda

Antonio Gil Aguado

Enrique de Ramón Garrido

Gerard Espinosa Garriga

Antonio Castro Salomó

Luis Sáez Cómet

Luis Caminal Montero

M<sup>a</sup> Luisa Micó Giner

Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles

Roberto Pérez Alvarez

Julio Sánchez Román

María José Castillo Palma

Maria Victoria Egurbide Arberas

José Velilla Marco

Lucio Pallarés Ferreres

**Fecha de actualización: febrero de 2011**

## **INDICE**

### 1. INTRODUCCIÓN

- 1. 1. Definición.
- 1.2. Epidemiología

### 2. MANIFESTACIONES CLINICAS

- 2.1. Manifestaciones generales
- 2.2. Manifestaciones articulares
- 2.3. Manifestaciones cutáneas
- 2.4. Manifestaciones hematológicas
- 2.5. Manifestaciones cardiopulmonares
- 2. 6. Manifestaciones digestivas
- 2. 7. Manifestaciones renales
- 2.8. Manifestaciones neuropsiquiátricas
- 2.9. Manifestaciones vasculares
- 2.10. Manifestaciones oculares

### 3. DIAGNÓSTICO

- 3.1. Generalidades
- 3.2. Anamnesis dirigida en un paciente con sospecha de LES
- 3.3. Pruebas complementarias a realizar en todo paciente para confirmar el diagnóstico:
- 3.4. Pruebas complementarias para descartar afectación de órgano, en función de la evolución clínica:
- 3.5. Criterios de clasificación

### 4. TRATAMIENTO

- 4.1. Consideraciones generales
- 4.2. Objetivos generales del tratamiento
- 4.3. Uso de fármacos en el LES: generalidades

- 4.4. Principales fármacos
  - 4.4.1. Antipalúdicos
  - 4.4.2. AINEs
  - 4.4.3. Glucocorticoides
  - 4.4.4. Inmunodepresores y terapias biológicas
- 4.5. Medidas terapéuticas generales
  - 4.5.1. Protección solar.
  - 4.5.2. Control de factores metabólicos
  - 4.5.3. Factores hormonales
  - 4.5.4. Otros factores
- 4.6. Tratamiento según órgano afecto
  - 4.6.1. Manifestaciones cutáneas
  - 4.6.2. Fenómeno de Raynaud
  - 4.6.3. Afectación articular
  - 4.6.4. Miositis
  - 4.6.5. Anemia hemolítica
  - 4.6.6. Trombocitopenia
  - 4.6.7. Leucopenia
  - 4.6.8. Anemia
  - 4.6.9. Serositis (pleuropericarditis)
  - 4.6.10. Neumonitis, neumopatía intersticial aguda.
  - 4.6.11. Fibrosis pulmonar establecida
  - 4.6.12. Hemorragia pulmonar
  - 4.6.13. Hipertensión pulmonar
  - 4.6.14. Miocardiopatía lúpica
  - 4.6.15. Endocarditis lúpica (Libman-Sacks)
  - 4.6.16. Afectación digestiva
  - 4.6.17. Trombosis
- 4.7. Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas
  - 4.7.1. Cefalea
  - 4.7.2. Disfunción cognitiva
  - 4.7.3. Psicosis lúpica
  - 4.7.4. Trastornos neuropsiquiátricos graves
  - 4.7.5. Accidente cerebrovascular isquémico

- 4.8. Tratamiento de la nefritis lúpica
  - 4.8.1. Generalidades
  - 4.8.2. Evaluación de la respuesta
  - 4.8.3. Pautas terapéuticas de acuerdo al tipo histológico
  - 4.8.4. Tratamiento coadyuvante no inmunosupresor

## 5. SEGUIMIENTO

- 5.1. Monitorización de la actividad de la enfermedad
- 5.2. Manifestaciones clínicas
- 5.3. Exploración física
- 5.4. Pruebas complementarias
  - 5.4.1. En cada visita
  - 5.4.2. Pruebas anuales:
  - 5.4.3. Otras pruebas
- 5.5. Frecuencia de las revisiones
- 5.6. Monitorización de los pacientes con nefritis lúpica
  - 5.6.1. Pacientes sin nefritis lúpica conocida
  - 5.6.2. Pacientes con nefritis lúpica conocida
- 5.7. Embarazo y LES
  - 5.7.1. Generalidades
  - 5.7.2. Efecto del embarazo en la enfermedad
  - 5.7.3. Efecto del embarazo en el niño
  - 5.7.4. Consejos prenatales
  - 5.7.5. Fármacos y embarazo
  - 5.7.6. Tratamientos hormonales
- 5.8. Manejo de las principales complicaciones asociadas al LES
  - 5.8.1. Infecciones
  - 5.8.2. Vacunaciones
  - 5.8.3. Aterosclerosis y LES
  - 5.8.4. Osteoporosis y osteonecrosis aséptica

## 6. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1. 1. Definición.**

- El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune, de etiología desconocida en la que hay daño celular y tisular por autoanticuerpos y que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas
- En el 90% de las ocasiones afecta a mujeres en edad fértil, aunque también se puede presentar en la infancia, en décadas tardías y en hombres.
- La enfermedad es multisistémica, aunque al principio pueda afectarse sólo un órgano.
- La mayoría de pacientes siguen una evolución crónica y presentan brotes o exacerbaciones de la enfermedad, intercalados con períodos de inactividad.

### **1.2. Epidemiología**

- La incidencia y prevalencia del LES varían en función del área geográfica y de la etnia analizada (más elevadas en Europa y Australia que en Estados Unidos)
- Afecta con más frecuencia y gravedad a ciertas etnias, como los nativos indígenas americanos, orientales y afroamericanos.
- En España se estima una prevalencia para el LES de 34-91 por 100.000 personas, y la incidencia de 2/100.000/habitantes-año.

## **2.- MANIFESTACIONES CLINICAS**

Los hombres presentan habitualmente más serositis y sintomatología neurológica que las mujeres y menos artritis; los niños más eritema malar y afectación renal; y los pacientes mayores de 50 años, menor frecuencia de *eritema*, artritis, nefropatía, alteraciones neurológicas, alopecia y linfadenopatías y mayor frecuencia evolutiva de síndrome seco.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes del LES.

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>% según series</b>
Síntomas constitucionales	80%-90%
Afectación articular	80-95%
Eritema malar	55%-65%
Lupus discoide	15%-25%
Afectación renal	28-42%
F. de Raynaud	24-34%
Serositis	36-55%

### **2.1. Manifestaciones generales**

- Síntomas constitucionales
- Linfadenopatías (más o menos generalizadas)
- Esplenomegalia.
- Fiebre: síntoma relevante, que suele acompañar a los brotes.

### **2.2. Manifestaciones articulares**

Artritis (que en más del 90% de los casos no es erosiva, ni deformante) que afecta principalmente las articulaciones:

- interfalángicas proximales
- metacarpofalángicas
- carpos (Fig. 1)
- codos

- rodillas.

Son infrecuentes

- las deformidades “en cuello de cisne” (Fig. 2)
- la artropatía de Jaccoud (Fig. 3).



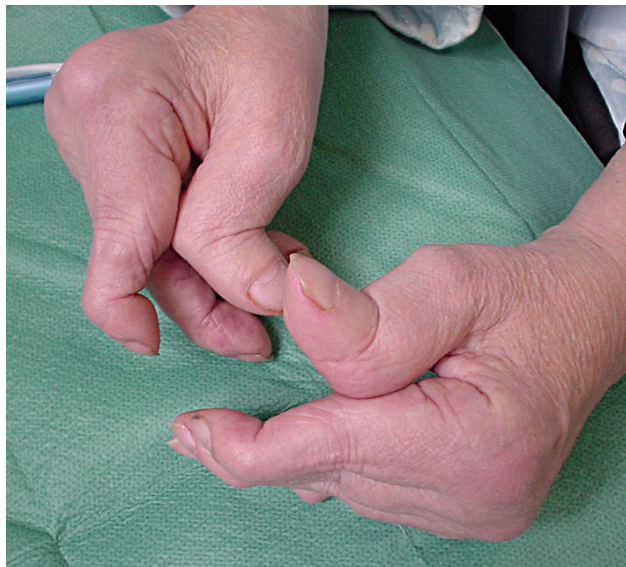
Fig. 1. Carpitis



Fig 2. Deformidad en "cuello de cisne"



Fig. 3. Artropatía de Jaccoud.



### **2.3. Manifestaciones cutáneas**

- Eritema malar (60%) “en alas de mariposa” (Fig 4), que es fotosensible, plano o elevado. No deja cicatriz, aunque pueden aparecer telangiectasias. Se puede localizar también en mejillas, puente nasal, mentón y pabellones auriculares, respetando los surcos nasogenianos..



Fig. 4. eritema malar “en alas de mariposa”

- Lupus cutáneo crónico discoide (LCC) (<20%): lesiones con atrofia central, dejan cicatriz, con pérdida permanente de apéndices. Pueden ser circulares, con un anillo eritematoso elevado y se sitúan, generalmente sobre cuero cabelludo (Fig 5), pabellones auriculares, cara, zonas de los brazos expuestas al sol y tronco. Menos del 5% de pacientes con LCC aislado desarrollan LES.

- Lupus cutáneo subagudo (LECS): lesiones cutáneas eritematosas, fotosensibles, de forma anular o papuloescamosa. Se suelen localizar en hombros, brazos, cuello y tronco, y curan sin dejar cicatriz (Fig. 6). Aprox. un 50% de los pacientes con LECS desarrollan LES y un 10% de los LES tienen LECS. Están relacionadas con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A.



Fig. 5. Lupus cutáneo crónico (“*lupus discoide*”)



Fig. 6. Lupus eritematoso cutáneo subagudo.

- Otras lesiones cutáneas y mucosas

- úlceras orales
- alopecia, alopecia areata
- lupus tumidus
- urticaria
- fenómeno de Raynaud
- vasculitis (Fig. 7)
- eritema multiforme
- liquen plano
- púrpura
- Vasculopatía livedoide
- nódulos subcutáneos
- infartos ungueales
- lesiones pioderma-like (Fig. 8)
- paniculitis (lupus profundo)
- calcinosis
- lesiones ampollosas
- mucinosis papulonodular



Fig. 7. Vasculitis



Fig. 8. Lesión similar a pioderma

#### 2.4. Manifestaciones hematológicas

- Anemia de trastorno crónico
- Leucopenia, generalmente con linfopenia, que es característica de la enfermedad y uno de los criterios de clasificación
- Anemia hemolítica autoinmune
- Trombocitopenia moderada; en un 5% de los casos puede ser grave y cursar con púrpura y hemorragia.
- Aplasia pura de la serie roja, infrecuente.

#### 2.5. Manifestaciones cardiopulmonares

- Afección pleural: la pleuritis y el derrame pleural, a menudo con escasa expresividad radiológica (Fig.9), son frecuentes en los pacientes con LES y, pueden ser la forma de debut de la enfermedad o una complicación durante los brotes.
- Manifestaciones pulmonares
  - pulmón encogido (*shrinking lung*)
  - neumonitis lúpica

- neumopatía intersticial
  - hipertensión pulmonar
  - síndrome de *distrés* respiratorio
  - hemorragia alveolar, asociada a veces con anticuerpos antifosfolípidicos.
- Afección pericárdica: la pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente. Generalmente cursa con escaso derrame pericárdico, aunque en alguna ocasión se puede producir taponamiento cardíaco.
- Valvulopatía: generalmente mitral o aórtica, con o sin endocarditis de Libman-Sacks.
- Cardiopatía isquémica: la incidencia de infarto de miocardio es variable, según las series, aunque en la práctica diaria no es una complicación frecuente.
- Otros trastornos cardíacos menos habituales: miocarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.



Fig.9. Derrame pleural leve en seno costodiafragmático derecho.

## **2. 6. Manifestaciones digestivas**

- Los síntomas digestivos más comunes son: aftas, náuseas, diarrea, dolor abdominal y malestar inespecífico, en ocasiones debidos a los tratamientos instaurados.
- La complicación más grave es la vasculitis intestinal.
- Otros cuadros gastrointestinales son la pseudo-obstrucción intestinal y la pancreatitis aguda.

## **2. 7. Manifestaciones renales**

- Un 25-50% de pacientes desarrollarán nefropatía lúpica
- Las principales manifestaciones: proteinuria (> 500 mg/24 horas), hematuria y cilindruria, síndrome nefrótico o nefrítico, con o sin insuficiencia renal
- Los enfermos con proteinuria elevada y persistente suelen tener altas concentraciones de Anti-ADNn y/o disminución de los niveles séricos de complemento C3, C4 y CH50. CH50 y títulos elevados de anticuerpos anti-C1q.
- La proteinuria persistente puede ser residual y cursar con valores normales de C' y anti-ADNn negativos, lo que puede suceder en la glomerulonefritis tipo V.
- En la tabla 2 se muestra la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología de 2003, en base a criterios anatomopatológicos.
- La glomerulonefritis clase IV (proliferativa difusa) es la forma más frecuente (40-60%) y la que conlleva más complicaciones que pueden conducir a la insuficiencia renal terminal.



Tabla 2. Clasificación de la glomerulonefritis lúpica según *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)* de 2003.

<p><b>Clase I. GN mesangial mínima</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glomérulos normales en la microscopía óptica (MO); depósitos de inmunocomplejos mesangiales en la microscopía por inmunofluorescencia (MIF)</li> </ul>
<p><b>Clase II. GN mesangial proliferativa (10-20%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiper celularidad mesangial o engrosamiento de la matriz mesangial mediante MO con depósitos de inmunocomplejos mesangiales.</li> </ul>
<p><b>Clase III. GN proliferativa focal (10-20%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GN endo o extracapilar focal, segmentaria o global con afectación de &lt;50% de los glomérulos con depósitos de inmunocomplejos subendoteliales focales, con o sin afectación mesangial.</li> <li>- Las lesiones pueden estar activas (A) o inactivas (fase de esclerosis) (C). Clase III (A); Clase III (C); Clase II (A/C).</li> </ul>
<p><b>Clase IV. GN proliferativa difusa (40-60%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GN endo o extracapilar difusa, segmentaria o global con afectación de &gt;50% de los glomérulos con depósitos de inmunocomplejos subendoteliales focales, con o sin afectación mesangial.</li> <li>- Las lesiones pueden estar activas (A) o inactivas (fase de esclerosis) (C).</li> <li>- A su vez puede ser segmentaria (S), cuando la lesión afecta a &lt;50% del glomérulo o global (G) cuando afecta a todo el glomérulo. Clase IV-S; Clase IV-G.</li> </ul>
<p><b>Clase V. GN membranosa (10-20%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depósitos de inmunocomplejos subepiteliales segmentarios o globales, mediante MO, MIF o microscopía por barrido de electrones. Con o sin afectación mesangial.</li> <li>- Puede asociarse a la clase III y IV .</li> </ul>
<p><b>Clase VI. GN esclerótica avanzada (10-20%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;90% de los glomérulos están globalmente esclerosados sin evidencia de actividad residual.</li> </ul>

Adaptado de Wening JJ, et al. *Kidney Int* 2004;65:521-530

## **2.8. Manifestaciones neuropsiquiátricas**

Se han identificado y clasificado hasta un total de 19 manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES:

- Cefalea: la más frecuente, de características migrañosas o inespecíficas, si bien es controvertida su relación con actividad lúpica
- Alteraciones del ánimo (ansiedad y depresión)
- Disfunción cognitiva: relacionada con la presencia de lesiones isquémicas cerebrales y anticuerpos antifosfolipídico.
- Síndrome orgánico cerebral agudo lúpico, donde entrarían los cuadros psicóticos, excluidos los asociados a corticoides
- Enfermedad cerebrovascular.
- Otras manifestaciones menos frecuentes: psicosis, estados confusionales agudos, convulsiones, parkinsonismos, síndrome desmielinizante, corea, meningitis aséptica, mielopatía, mono o polineuropatía de nervios craneales o periféricos, neuritis óptica, polirradiculoneuritis aguda tipo Guillain-Barré, plexopatía, disautonomía y miastenia gravis.

## **2.9. Manifestaciones vasculares**

La trombosis es la complicación vascular más importante en los enfermos lúpicos; puede afectar a diversos territorios y estar asociada a diversos factores:

- Síndrome antifosfolipídico (SAF)
- Vasculitis
- Aterosclerosis
- Hipertensión arterial
- Hiperlipoproteinemia.

## **2.10. Manifestaciones oculares**

- Conjuntivitis

- Episcleritis
- Síndrome seco
- Uveítis (menos frecuente)
- Neuritis óptica (menos frecuente)
- Cuerpos citoides (exudados blancos) en el examen del fondo de ojo
- Vasculitis retiniana (más grave)

### **3. DIAGNÓSTICO**

#### **3.1. Generalidades**

- El diagnóstico de LES debe realizarse en base a la historia clínica y exploración física, y a la realización de estudios de autoinmunidad y de otras pruebas analíticas o de imagen, dependiendo de los órganos que se sospeche puedan estar afectados.
- Ninguna prueba, por si misma, es diagnóstica de lupus. Individuos con autoanticuerpos positivos, incluso de alta especificidad como anti-DNA, pueden estar sanos o bien presentar otras enfermedades diferentes al lupus.
- En casos en los que surge la duda diagnóstica, el seguimiento clínico será de gran importancia

#### **3.2. Anamnesis dirigida en un paciente con sospecha de LES**

- a) ¿Alguna vez ha tenido febrícula o fiebre, sin causa aparente?
- b) ¿Ha presentado cansancio, falta de apetito y/o pérdida de peso en los últimos 3 meses?
- c) ¿Ha tenido dolores articulares y/o artritis?
- d) ¿Ha presentado erupción malar en alguna ocasión?
- e) ¿Cuándo se expone al sol, le sienta mal?, presenta erupción facial o corporal?
- f) ¿Tiene alguna lesión cutánea que le haya dejado cicatriz o una zona de alopecia?
- g) ¿Ha presentado en la piel lesiones eritematosas, descamativas que no le hayan dejado cicatriz?
- h) ¿Ha experimentado caída de pelo de forma difusa o localizada?
- i) ¿Ha notado la aparición de úlceras o “llagas” orales o nasales recidivantes?
- j) ¿Ha tenido en alguna ocasión crisis convulsivas o enfermedad psiquiátrica?
- k) ¿Ha tenido dolor torácico o tos irritativa?
- l) ¿Tiene nauseas, vómitos, dolor abdominal o alternancia del ritmo intestinal?
- m) ¿Ha presentado orinas espumosas, sangre con la orina?
- n) ¿Ha tenido alguna trombosis y dónde?

- o) ¿Con el frío las zonas distales de sus dedos se le ponen blancas?
- p) ¿Ha sufrido algún aborto, prematuridad, eclampsia?
- q) Le han diagnosticado alguna vez anemia, leucopenia o trombopenia?

**3.3. Pruebas complementarias a realizar en todo paciente para confirmar el diagnóstico:**

- a) Hemograma con fórmula y VSG.
- b) Bioquímica con función renal, perfil hepático, muscular, lipídico, glucemia y PCR. Pruebas de coagulación básicas.
- c) Orina elemental, con sedimento (hematíes, leucocitos y cilindros) y cuantificación del cociente Proteína/Creatinina.
- d) Anticuerpos: FR, ANAs (IFI), anti-DNAn, anti-Sm, anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), anti-RNP, anticardiolipina IgG-IgM y anticoagulante lúpico (ver tabla 3).
- e) Niveles de complemento: C3, C4 y CH50.
- f) Test de Coombs, si sospecha de hemólisis
- g) Proteinograma e Inmunoglobulinas.
- h) Intradermoreacción de Mantoux, serología VHB y VHC, previendo vacunaciones y medicación inmunosupresora posterior.
- i) Rx de tórax y ECG.

**3.4. Pruebas complementarias para descartar afectación de órgano, en función de la sintomatología y/o evolución clínica:**

- a) Ecocardiograma basal para valoración de afección valvular y cálculo de la presión arterial pulmonar.
- b) Pruebas de función respiratoria que incluyan difusión del monóxido de carbono si hay sospecha de afección pulmonar; en caso de alteración, TACAR de tórax
- c) Biopsia renal si se sospecha glomerulonefritis lúpica.
- d) Biopsia cutánea en caso de lesión dudosa.
- e) Perfil tiroideo: TSH basal y niveles de T4 y T3 libres; en algunas ocasiones

se determinarán anticuerpos antimicrosomales, anti-TPO, ecografía y/o gammagrafía tiroideas.

- f) Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (CCP) y radiografía simple de manos en pacientes que presenten artritis simétrica, aditiva, de pequeñas articulaciones. En los casos de artritis de instauración 1-2 meses antes, o si responde mal al tratamiento, o se sospecha AR, valorar estudio ultrasonográfico y/o RMN de manos.
- g) Anticuerpos AMA, anti-LKM, anti-músculo liso, cuando exista elevación de enzimas de colestasis y/o citolisis; además de ecografía abdominal, estudio de coagulación. En algunas ocasiones se valorará biopsia hepática.
- h) RMN cerebral y electroencefalograma (ocasionalmente punción lumbar y estudio de LCR) en pacientes con manifestaciones del sistema nervioso central.
- i) Electroneurograma o electromiograma cuando se sospeche afectación de sistema nervioso periférico o muscular.
- j) Determinación de vitamina D y densitometría ósea

Tabla 3.- Autoanticuerpos en Lupus Eritematoso Sistémico

---

ADNn	Ac. marcador específico de LES. 40-70% en enfermedad activa y nefropatía lúpica. Patrón de IFI homogéneo con refuerzo periférico.
Sm	Ac. marcador específico de LES. 15-30% de todos los casos. Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.
U <sub>1</sub> RNP	30-40% de todos los casos de lupus. Se asocia a fenómeno de Raynaud y enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC). Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.
Ro/SS-A	24-60%. Se asocia a LCSA (70-90%), fotosensibilidad, lupus neonatal (>90%), deficiencias de C <sub>2</sub> y C <sub>4</sub> (90%) y en la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) asociado a LES. Patrón de IFI moteado fino, a veces ANAs negativos.
La/ SS-B	9-35%; síndrome de lupus neonatal (75%). Patrón de IFI moteado fino.
Histonas	95% en Lupus inducido por fármacos; 50-70% resto lupus; bajo título en AR (5-14%); Patrón de IFI homogéneo nucleoplásmico.
Ribosomal P	Dudosa asociación con psicosis; 10% de todos los casos de lupus. Patrón de IFI denso citoplasmático.
Antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína I)	: 25-30%; asociados a trombosis, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia, livedo reticularis y anemia hemolítica.

---

### **3.5. Criterios de clasificación**

- Los criterios actuales de clasificación empleados en el Lupus eritematoso sistémico fueron elaborados por el Colegio Americano de Reumatología en 1982 y revisados en 1997.
- Para poder clasificar de LES a un paciente es necesaria la presencia, en algún momento durante el curso evolutivo de la enfermedad, de cuatro o más de estos criterios.
- Su utilidad radica en asegurar la homogeneidad de los pacientes incluidos en estudios clínicos
- No deben ser considerados en ningún caso como criterios diagnósticos (un paciente que cumpla 2 o 3 criterios puede tener un LES según el criterio del clínico, mientras que otro con 4 criterios puede tener un diagnóstico alternativo).
- Es previsible que se produzcan cambios en los criterios clasificatorios en un futuro no lejano.

#### **CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LES** (*Colegio Americano de Reumatología, 1997*)

1. Eritema facial: eritema fijo, plano o elevado sobre eminencias malares.
2. Lupus discoide: lesiones cutáneas eritematosas, con cambios en la pigmentación y cicatrices residuales.
3. Fotosensibilidad: exantemas causados por exposición a luz UV.
4. Úlceras orales: en cavidad oral o nasofaríngea, observadas por un facultativo.
5. Artritis: no erosiva, que afecte a dos o más articulaciones periféricas con dolor, inflamación o derrame articular.
6. Serositis: pleuritis o pericarditis (ECG), o roce o evidencia de derrame pericárdico.
7. Alteración renal: proteinuria > 0,5 g/dL o > 3+ o cilindros celulares o hemáticos.
8. Alteración del SNC: convulsiones o psicosis, sin otra causa neurológica
9. Alteración hematológica: anemia hemolítica; leucopenia (< 4.000/mm<sup>3</sup>) o linfopenia (< 1.500/mm<sup>3</sup>) en 2 o más ocasiones o trombocitopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>), en ausencia de fármacos que las produzcan.



10. Alteración inmunológica: anticuerpos anti-DNAn, anti-Sm y/o anticuerpos antifosfolipídicos.

11. Anticuerpos antinucleares: título elevado de anticuerpos ANAs por IFI o ensayo equivalente en algún momento de la evolución, en ausencia de fármacos que los induzcan

## **4. TRATAMIENTO**

### **4.1. Consideraciones generales**

- El LES carece en la actualidad de un tratamiento etiológico o curativo definitivo, por lo que hay una gran variabilidad terapéutica entre los diferentes centros y especialistas
- Suele tratarse más las distintas manifestaciones clínicas de forma específica que no la propia enfermedad de forma general.
- No se puede establecer una pauta general de tratamiento, que debe ser flexible y adaptarse en cada momento a la situación clínica del paciente, con el que debemos consensuar y valorar beneficios y riesgos.
- Si bien existen diversas escalas que cuantifican la actividad del LES (SLEDAI/SLEDAI-2k, ECLAM, LAI, SIS, SLAM, BILAG), en la práctica clínica diaria es la valoración global del médico la que establece la situación clínica de la enfermedad.
- La valoración se basa en la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorio, entre las que destacan los niveles de C3 y C4, los anti-DNAn, el recuento linfocitario, el sedimento urinario y la presencia de proteinuria.
- Debemos considerar brote lúpico a un aumento de la actividad de la enfermedad, medible, en uno o más órganos, incluyendo síntomas, signos clínicos y/o determinaciones de laboratorio de nueva aparición o empeoramiento respecto a previas, y que valoradas en su conjunto hagan considerar cambios en el tratamiento.
- Valoración del daño orgánico crónico (SLICC), no reversible con el tratamiento

### **4.2. Objetivos generales del tratamiento**

- Evitar en lo posible los brotes de actividad, ya que al tiempo prevenimos el daño irreversible derivado de la enfermedad.
- El pronóstico de los pacientes con LES no debe realizarse sólo en términos de supervivencia, sino también debe considerarse su calidad de vida, por lo que también habrá que atender y tratar aspectos psicológicos como el estrés, la

depresión, etc.

- No se debe hacer un tratamiento agresivo para conseguir la normalización de los parámetros analíticos, pues éstos pueden permanecer alterados de manera indefinida, incluso durante los periodos de inactividad clínica.
- Antes de iniciar cualquier medida terapéutica debe explicarse de manera sencilla al paciente y a sus familiares en qué consiste y cuáles son los posibles efectos adversos que puede presentar, con objeto de lograr una buena colaboración y adherencia al tratamiento.

#### **4.3. Uso de fármacos en el LES: generalidades**

- Los ensayos clínicos a los que estamos habituados en enfermedades prevalentes (diabetes, aterosclerosis) no son posibles en el lupus, tanto por su menor prevalencia como por su heterogeneidad clínica.
- Por tanto, los estudios aleatorizados en LES son escasos y, en general, con importantes limitaciones, debidas sobre todo al pequeño tamaño muestral y a la excesiva selección de pacientes.
- En consecuencia, debemos habituarnos a trabajar con un elevado nivel de incertidumbre, potenciando ante todo el sentido común y evitando en lo posible la iatrogenia.
- La mayoría de tratamientos usados en el LES y otras enfermedades autoinmunes tienen importantes efectos adversos potenciales (tabla 4).
- En la práctica diaria, la frecuencia de efectos adversos graves no es elevada si el clínico se encuentra familiarizado con estas medicaciones, establece una correcta indicación y dosificación y toma unas precauciones básicas.

#### **4.4. Principales fármacos**

La elaboración de esta guía ha servido para constatar las diferentes aproximaciones terapéuticas que los distintos autores proponen ante situaciones clínicas similares. De hecho, ha sido necesario un importante esfuerzo para consensuar recomendaciones concretas. Las pautas que proponemos deben ser tomadas como indicaciones flexibles más que como protocolos cerrados. En

muchas ocasiones al clínico le será difícil encajar a su paciente concreto en alguno de los escenarios teóricos que se presentan. Por ello, la experiencia, producto de la atención continuada a este tipo de pacientes, juega un importante papel a la hora de escoger el tratamiento eventualmente correcto.

#### 4.4.1. Antipalúdicos

- Desde el punto de vista de la relación eficacia/toxicidad, los antipalúdicos (cloroquina y, de elección la hidroxicloroquina) pueden considerarse fármacos de elección para la mayoría de los pacientes con LES.
- Clásicamente, han sido fármacos utilizados para tratar manifestaciones menores de la enfermedad, como astenia, artritis, pleuritis y eritema.
- Sin embargo, existen datos clínicos y observacionales en su mayoría que confirman un papel central de los antipalúdicos en el tratamiento de fondo del LES.
- Tienen un importante efecto sobre la actividad de la enfermedad, previniendo el daño irreversible y con un efecto muy consistente sobre la mortalidad. Otros efectos beneficiosos adicionales se presentan en la tabla 5.
- La tendencia actual es recomendar el tratamiento con hidroxicloroquina desde el inicio de la enfermedad en la inmensa mayoría de pacientes y mantenerlo de forma prolongada, incluso en presencia de actividad visceral grave y en situaciones de remisión prolongada, pese a tratamiento concomitante con glucocorticoides o inmunosupresores.
- Si bien la dosis óptima de hidroxicloroquina no está bien definida, 200 mg/día suelen ser suficientes en la mayoría de los enfermos y 400 mg/día podrían ser utilizados durante los primeros 1-2 meses al inicio de tratamiento y en situaciones concretas de empeoramiento clínico. Algunos expertos sugieren que se podría disminuir la dosis a 400-600 mg a la semana, después de varios años de tratamiento, en casos leves, presencia de IR o personas mayores, pero no hay evidencia demostrada.
- Desde el punto de vista de la toxicidad, son medicamentos bien tolerados con efectos adversos en su mayoría leves, destacando el depósito en retina.

- Frecuencia de retinopatía: 1 por 1000 en pacientes con LES tratadas con hidroxicloroquina durante una mediana de 10 años. En pacientes tratados con cloroquina, la frecuencia es 25 veces superior. La frecuencia de toxicidad no es lineal, aumentando a partir de dosis acumuladas de hidroxicloroquina de 1000 gr.
- La maculopatía en ojo de buey es una complicación grave que puede producir pérdidas de visión irreversibles.
- Las revisiones oftalmológicas deben realizarse antes de su introducción y posteriormente anuales, o incluso semestrales en casos de administración durante más de 10-12 años o si hay dudas de inicio de toxicidad ocular.
- Pueden administrarse durante el embarazo y la lactancia sin problemas
- Cloroquina y quinacrina quedarían relegadas para pacientes con intolerancia a hidroxicloroquina o formas cutáneas refractarias.

#### 4.4.2. AINEs

Son de utilidad en las manifestaciones articulares y serositis, pero siempre se debe valorar los efectos adversos digestivos, elevación tensional y evitar en caso de afectación renal, así como un uso prolongado.

#### 4.4.3. Glucocorticoides

- Los glucocorticoides han sido durante años la base del tratamiento del LES.
- Hay que dejar clara su extrema utilidad en el tratamiento de situaciones agudas, en las que puede salvar muchas vidas.
- El empleo de medicación adyuvante, como los antipalúdicos, los inmunodepresores o los pulsos intravenosos de metil-prednisolona, puede permitir que la dosis de ataque de prednisona pueda ser más baja, lejos de la dosis ya clásica, aunque no avalada por ensayos clínicos, de 1 mg/kg/día.
- En tratamientos a largo plazo, su toxicidad es inaceptable, y los glucocorticoides orales son un predictor independiente y consistente de daño irreversible en LES, por lo que, siempre que sea posible, se deberán suprimir.
- Estudios recientes en artritis reumatoide muestran que la mayoría de los

efectos tóxicos a largo plazo son infrecuentes con dosis de prednisona inferiores a 5/7.5 mg/día, pero en LES la opinión más generalizada es usar la dosis mínima eficaz, siendo 0 mg. lo ideal.

- Recomendación en LES: no sobrepasar los 5 mg/día en terapias de mantenimiento, y suspender los glucocorticoides si la enfermedad lo permite. Valorar asociar inmunosupresores como “ahorradores” de glucocorticoides, según manifestaciones clínicas.

#### 4.4.4. Inmunodepresores y terapias biológicas

- Numerosos fármacos pueden ser utilizados en pacientes con lupus.
- Se deben reservar para tratamiento de formas graves y/o refractarias de la enfermedad, como por ejemplo la nefropatía lúpica.
- Sin embargo, pueden ser de gran utilidad como ahorradores de glucocorticoides en pacientes que, para su control clínico, precisen dosis de prednisona superiores a 5 mg/día de forma continuada.
- El perfil de toxicidad de cada uno de estos fármacos puede variar, siendo más frecuentes los efectos secundarios hematológicos, infecciones y afectación hepática (tabla 4).
- Las indicaciones también varían, si bien la respuesta individual puede ser muy variable, destacando como generalidades:
  - la ciclofosfamida en forma de pulsos iv. quincenales o mensuales se reserva para situaciones de afección orgánica grave (nefropatía proliferativa, psicosis, hemorragia alveolar...)
  - el micofenolato (mofetilo o sódico), es una alternativa a la ciclofosfamida en determinados casos de nefropatía lúpica, y también se ha usado en formas graves o refractarias de la enfermedad.
  - el metotrexate está particularmente indicado en pacientes con clínica cutánea y articular
  - la azatioprina es un buen ahorrador de glucocorticoides y una alternativa a metotrexato. Asimismo, es el fármaco habitual en terapias de mantenimiento tras tratamientos con ciclofosfamida.

- los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) son poco utilizados en el LES, pero pueden ser de utilidad en nefropatías proteinúricas refractarias.

Tabla 4.- Principales efectos adversos y monitorización de los fármacos más comúnmente usados en Lupus

	<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	<b>EVALUACIÓN BASAL</b>	<b>MONITORIZACIÓN</b>	<b>EMBARAZO</b>
AINES	Sangrado gastrointestinal, hepatotoxicidad, toxicidad renal, HTA, meningitis aséptica (sobretudo ibuprofeno)	HG, creat, sedimento de orina, AST/ALT	HG y función renal	No utilizar a partir de la semana 32 (riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso)
CTD	HTA, arteriosclerosis acelerada, hiperglucemia, dislipemia, osteoporosis, miopatía, necrosis avascular, cataratas, aumento tensión intraocular, obesidad, infecciones, edemas, hipo-K, psicosis, depresión, acné, hirsutismo, estrías, alopecia, trastornos menstruales, retraso en el crecimiento.	TA, glucemia, electrolitos, perfil lipídico	Estudio elemental de sangre, densitometría (si dosis moderadas/altas/mantenedas) y perfil lipídico. Presión intraocular, despistaje de cataratas	Uso permitido
HCQ	Retinopatía, trastornos gastrointestinales, cutáneos (pigmentación, prurito, erupciones), bloqueos AV, miocardiopatía.	FO, campimetría, visión cromática	FO, campimetría, visión cromática	Uso permitido
AZA	Mielosupresión, hepatotoxicidad	HG, Creat, AST/ALT	HG y AST/ALT	De elección si es necesario un

	neoplasias?	TPMT si disponible		inmunosupresor
MTX	Mielosupresión, hepatotoxicidad, neumopatía intersticial/fibrosis	HG, Rx tórax, serología VHB y C, AST/ALT, Creat	HG y AST/ALT	Contraindicado durante el embarazo
CFM	Mielosupresión, síndromes mieloproliferativos, neoplasias, cistitis hemorrágica, infertilidad, infecciones	HG, sedimento de orina. Valorar criopreservación de espermatozoides/ óvulos	HG, sedimento de orina	Contraindicado durante el embarazo
MFM	Diarrea, dolor abdominal, leucopenia, infecciones neoplasias?	HG	HG, AST/ALT	Contraindicado durante el embarazo

*Fármacos: AINES: antiinflamatorios no esteroideos. AZA: azatioprina. CFM: ciclofosfamida. CTD: glucocorticoides. HCQ: hidroxicloroquina. MFM: micofenolato mofetilo. MTX: metotrexate.*

*Pruebas complementarias: ANAs: anticuerpos antinucleares. AST/ALT: aspartato/alanina transaminasas. Creat: creatinina. HG: hemograma. HTA: hipertensión arterial. Rx: radiografía. TA: tensión arterial. TPMT: tiopurinmetiltransferasa. VHB y C: virus de la hepatitis B y C. FO: fondo de ojo.*



Tabla 5. Efectos beneficiosos de la hidroxicloroquina en los pacientes con LES.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Control de la actividad lúpica</li><li>• Disminución del daño orgánico acumulado</li><li>• Disminución de la mortalidad</li><li>• Efecto antitrombótico</li><li>• Efectos metabólicos:<ul style="list-style-type: none"><li>- Efecto hipoglucemiante</li><li>- Posible efecto protector en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2</li><li>- Mejoría del perfil lipídico proaterogénico (disminución del colesterol total, LDL colesterol, VLDL colesterol y triglicéridos y aumento del HDL colesterol), especialmente en pacientes en tratamiento con glucocorticoides</li></ul></li><li>• Posible efecto protector sobre la densidad mineral ósea</li><li>• Posible efecto protector en el desarrollo de neoplasias</li><li>• Posible efecto protector frente a infecciones graves</li></ul>
---

#### 4.5. Medidas terapéuticas generales

Aunque la afectación de cada órgano requiere un tratamiento específico, existen unas recomendaciones generales aplicables a la gran mayoría de los pacientes con LES (tabla 6)

##### 4.5.1. Protección solar.

- Evitar la exposición directa al sol, especialmente entre las 12 y las 18 horas, y a otras fuentes de luz ultravioleta (fluorescentes y luces halógenas).
- Se recomienda el uso de cremas solares con factor de protección alto que bloqueen UVA y UVB (> 30). Aplicar frecuentemente, al menos una hora antes de cada exposición al sol; repetir cada 2-3 horas si persiste exposición, después del baño y si hay sudoración profusa. También se deben usar los días nublados.

#### 4.5.2. Control de factores metabólicos

- Los pacientes que reciben tratamiento glucocorticoideo durante largos periodos de tiempo deberían recibir 1500 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D con o sin bifosfonatos, para evitar la pérdida de masa ósea. Se deberían usar bifosfonatos en mujeres postmenopaúsicas, varones mayores de 65 años y si existe osteopenia en la DMO.
- La deficiencia de vitamina D es muy prevalente en pacientes con LES, probablemente debido a la falta de exposición solar, por lo que monitorizar los niveles de 25 (OH) D podría ser de utilidad a la hora de prescribir dosis y duración del tratamiento con calcio y vitamina D. El objetivo es mantener cifras de 25 (OH) D por encima de 30 ng/ml.
- Las mujeres en tratamiento con bifosfonatos deberían posponer el embarazo al menos 1 año después de su suspensión, aunque estudios recientes no han demostrado daños esqueléticos en niños expuestos a bifosfonatos maternos.

#### 4.5.3. Factores hormonales

- Estudios recientes han demostrado que el uso de anticonceptivos orales con bajas dosis de estrógenos no producen aumento de la actividad lúpica, por lo que pueden ser usados cuando estén indicados. La presencia de anticuerpos antifosfolípidicos y el antecedente de trombosis son una contraindicación formal para su uso.
- La terapia hormonal sustitutiva mejora la clínica del climaterio y la densidad de la masa ósea sin un aumento significativo de la actividad del LES, si bien su uso en mujeres sanas está indicada solo ocasionalmente. No debe usarse en pacientes lúpicos con factores de riesgo para desarrollar episodios trombóticos y está contraindicada si hay anticuerpos antifosfolípidicos o SAF.

#### 4.5.4. Otros factores

- Aunque se han descrito algunas reacciones adversas agudas y tardías tras

la administración de radiaciones ionizantes en pacientes lúpicos con cáncer, sugiriéndose una mayor radiosensibilidad que en la población general, no creemos que esté justificado evitar la radioterapia cuando ésta esté indicada

- No está justificada la prohibición del uso de tintes de pelo y de fármacos como sulfamidas, penicilinas, procainamida o hidralazina, aunque pueden inducir lupus-like.
- . En cuanto a las recomendaciones respecto al cese del hábito tabáquico, el peso ideal, la realización de ejercicio, la vacunación y el uso de anticonceptivos orales, véase más adelante.

Tabla 6.- Medidas y recomendaciones generales

- Ejercicio aeróbico moderado.
- Evitar sobrepeso (peso ideal). Seguir una dieta equilibrada, rica en frutas y verduras frescas, pescados y evitar las grasas saturadas.
- Prohibición del consumo de tabaco (además puede empeorar las lesiones cutáneas y resta eficacia a los antipalúdicos). Permitido consumo ligero de bebidas alcohólicas
- Evitar estrés. Apoyo psicológico, si es necesario.
- Prevención o tratamiento de la osteoporosis en tratamientos esteroideos crónicos: Vitamina D + Calcio ± Bifosfonatos
- Consultar con ginecólogo para tratamiento anticonceptivo. El tratamiento hormonal sustitutivo y el uso de anticonceptivos orales debe hacerse con precaución y contraindicarlos si hay historia de trombosis o SAF asociado.
- Embarazo programado (preferiblemente tras periodos prologados de inactividad o si el control de la enfermedad se realiza sin necesidad de fármacos contraindicados en gestación).
- Vacunas con virus inactivos, excepto en pacientes con depleción linfoide importante o en tratamiento con Ab anti CD20.
- Uso permitido de tintes para el pelo y depilación.
- Radioterapia permitida

## 4.6. Tratamiento según órgano afecto

### 4.6.1. Manifestaciones cutáneas

#### a) Tratamiento aditivo, según resultados

- Cremas de protección
- HCQ: 400 mg/día inicio; 200 mg mantenimiento. Algunos pacientes que no responden a HCQ, podrían hacerlo con cloroquina o quinacrina, incluso en asociación.
- Glucocorticoides tópicos (hidrocortisona 1-2%) en lesiones localizadas
- Prednisona, 5-20 mg en pautas cortas descendentes en casos refractarios a la terapia anterior y/o lesiones extensas graves
- MTX (7.5-25 mg/semana, si hay tolerancia hepática y hematológica; Asociar 5 mg/semana de ácido fólico) o AZA (50-150 mg/día) o micofenolato de mofetilo (250 mg/d a 2000 mg/día en 2 tomas)/ácido micofenólico (180 mg/día a 1440 mg/día en 2 tomas) en casos refractarios o cuando se precisen dosis de prednisona mayores de 5 mg/día.
- Otras alternativas: talidomida o sulfonas, en casos que no responden a terapia habitual, incluyendo inmunodepresores.
- Consultar con dermatólogo.

#### b) Consideraciones

- La HCQ constituye el tratamiento de base del lupus cutáneo crónico y del lupus cutáneo subagudo.
- Se debe evitar el uso de glucocorticoides fluorados tópicos en la cara pues pueden producir lesiones atróficas, telangiectasias o acné, siendo preferibles las cremas de hidrocortisona al 1 ó 2%.
- Una alternativa, en caso de ausencia de respuesta a antipalúdicos, glucocorticoides e inmunodepresores, es el uso de talidomida (25-50 mg/día). Debe tenerse en cuenta su teratogenicidad y posible efecto neuropático, así como el estricto control que el laboratorio fabricante lleva a

cabo sobre los pacientes tratados y el médico prescriptor, con necesidad de controles y test de embarazo muy frecuentes..

- La vasculitis cutánea, solo si es muy agresiva y/o con afectación grave en otros órganos, se recomienda tratar con pulsos de metil-prednisolona, 125 a 500 mg/día durante 3 días consecutivos.

#### *4.6.2. Fenómeno de Raynaud*

- Medidas generales: dejar de fumar; no tomar alcohol en dosis excesivas; evitar el estrés y la exposición al frío (uso de guantes); evitar fármacos vasoconstrictores (betabloqueantes, ergotamínicos, anfetaminas, cocaína, vasoconstrictores nasales y cafeína) y traumatismos.
- Antagonistas del calcio (sobre todo nifedipino y amlodipino, comenzando por dosis bajas e incrementándolas en función de la respuesta y la aparición de efectos adversos-hipotensión, que son muy frecuentes.
- Pentoxifilina y misoprostol, sin estudios bien diseñados concluyentes
- Antagonistas de la endotelina (bosentan) o sildenafilo en casos de isquemia digital grave/úlceras digitales, aunque no hay estudios bien diseñados concluyentes
- Prostanoides orales o intravenosos como alprostadil e iloprost en casos de isquemia digital.
- En caso de isquemia digital valorar antiagregación/heparinas de bajo peso molecular, sin estudios bien diseñados concluyentes

#### *4.6.3. Afectación articular*

##### *a) Protocolo escalonado*

- Paracetamol, AINEs (evitar inhibidores COX-2 por posibles efectos adversos cardiovasculares).
- HCQ (misma pauta manifestaciones cutáneas)
- Prednisona: <10 mg/día puede ser suficiente para control de cuadros leves-moderados
- Prednisona: hasta 0.5 mg/Kg/día en pautas cortas descendentes o pulsos

de metil-prednisolona, 125-250 mg/día x 3 días si no hay respuesta a la medicación anterior o por gravedad del cuadro.

- MTX (7.5-25 mg/semana, si hay tolerancia hepática y hematológica). Asociar 5 mg/semana de ácido fólico
- AZA (50-150 mg/día) en casos refractarios o si necesidad de > 5 mg/día de prednisona para el control.

#### b) Consideraciones

- El tratamiento de elección de la afectación articular en el LES es la HCQ.
- Los AINEs deben ser utilizados con precaución por sus efectos deletéreos sobre la función renal y la presión arterial, además de los gastrointestinales y hepáticos, por lo que se deben administrar el menor tiempo posible..
- Se descartará la existencia de una necrosis aséptica en casos de dolor articular a nivel de caderas, rodillas, hombros o tarso que no responde a tratamiento, especialmente en pacientes que recibido dosis altas de glucocorticoides o tienen anticuerpos antifosfolípidicos.

#### 4.6.4. Miositis

- Glucocorticoides orales (generalmente prednisona hasta 0.5 mg//Kg./día en pauta descendente)
- Pulsos iv de metilprednisolona, en ausencia de respuesta a terapia oral con prednisona,
- Asociar MTX o azatioprina en caso de precisar dosis de prednisona superiores a 5 mg/día.
- En casos refractarios podrían ser de utilidad las inmunoglobulinas y ciclosporina.
- Tener en cuenta que los glucocorticoides y los antimaláricos, pueden producir miopatía, generalmente sin elevación de enzimas musculares en sangre.

#### 4.6.5. Anemia hemolítica

- Prednisona oral entre 0.5 y 1 mg/Kg./día o pulsos de metilprednisolona 250-1000 mg/día x 3 días si no hay respuesta a la terapia oral.
- Inmunoglobulinas iv 400 mg/kg./día 3 días, si no hay respuesta.
- Rituximab si no hay respuesta.
- Añadir AZA (50-150 mg/día) si se requieren > 5 mg/día de prednisona para el control/mantenimiento. Posible utilidad danazol o micofenolato.
- Esplenectomía en casos extremos en casos de LES bien documentados y excluyendo PTI con infección por H. pylori (controvertido en la actualidad).

#### 4.6.6. Trombocitopenia

Descartar infección por H. Pylori

- > 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>

No tratar

- 20.000- 50.000/mm<sup>3</sup>:

Prednisona hasta 0.5 mg/Kg./día, según gravedad clínica, e intentar mantener niveles de plaquetas en torno a 50.000 mm<sup>3</sup>.

Añadir AZA o micofenolato si se requieren > 5 mg/día de prednisona para el control.

- < 10.000/mm<sup>3</sup> o sintomáticas

Prednisona 1 mg/kg/día en pauta descendente o pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-1000 mg/día, durante 3 días),

Inmunoglobulinas endovenosas (400 mg/kg/día durante 3-5 días) (descartar la existencia de déficit de IgA).

Rituximab

Esplenectomía (poner la vacuna antineumocócica)

En pacientes con trombopenia y anticuerpos antifosfolípido, la aspirina a dosis de 100 mg/ día puede ser eficaz, incluso en monoterapia.

#### *4.6.7. Leucopenia*

- No tratar. Tampoco la neutropenia si no asociada a infecciones.
- Sin embargo, la neutropenia extrema (rara en el LES) o asociada a infecciones, puede responder al tratamiento con factor estimulante de colonias.

#### *4.6.8. Anemia*

- El tratamiento de la anemia asociada a trastornos crónicos se basa en el control de la enfermedad de base.
- La anemia asociada a la insuficiencia renal crónica puede requerir ferroterapia, eritropoyetina o transfusiones.

#### *4.6.9. Serositis (pleuropericarditis)*

- HCQ y AINEs.
- Glucocorticoides (10-30 mg/día, en pauta descendente).
- MTX o AZA si se requieren > 5 mg/día de prednisona para el control.

#### *4.6.10. Neumonitis, neumopatía intersticial aguda.*

- Pulsos de metilprednisolona 250-1000 mg/día x 3 días o 0.5 o 1 mg/Kg./día en pauta descendente hasta 5 mg/día.
- Valorar pulsos quincenales (entre 500 y 1000 mg mensuales) de ciclofosfamida durante seis meses.
- Tratamiento de mantenimiento con inmunodepresores orales hasta completar 1 o 2 años (según respuesta)

#### *4.6.11. Fibrosis pulmonar establecida*

- No tratamiento inmunosupresor.
- Valorar el trasplante pulmonar de forma individualizada.

#### *4.6.12. Hemorragia pulmonar*

- Pulsos intravenosos de metilprednisolona (500-1000 mg/día) durante 3



días, seguido de prednisona oral a dosis altas (hasta 1 mg/kg/día) o metilprednisolona intravenosa a dosis equivalentes y pulsos intravenosos de ciclofosfamida (500-1000 mg bisemanales o mensuales).

- El recambio plasmático puede ser de utilidad (situación de riesgo vital).
- Inmunoglobulinas intravenosas si no se puede excluir la infección de inicio.
- En general, se recomienda cobertura antibiótica de amplio espectro hasta descartar infección activa.

#### *4.6.13. Hipertensión pulmonar*

##### *a) Protocolo escalonado*

- Anticoagulación
- Oxigenoterapia cuando sea preciso.
- Pacientes con una prueba de vasodilatación positiva: antagonistas del calcio (nifedipino oros: 30 mg/12h; diltiazem 60 mg/8 h)
- Resto de pacientes: bosentan (dosis inicial 62.5 mg/12 h; subir a las 2 semanas a 125 mg/12 h si no se produce aumento de transaminasas) en combinación o no con sildenafil (20 mg/8 h) o con iloprost inhalado
- Pacientes refractarios o en clase funcional IV: epoprostenol intravenoso.

##### *b) Consideraciones*

- El uso de diuréticos y/o digoxina se reservará a los pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.
- Si no se produce mejoría, valorar de forma individualizada la realización de atrioseptomía o trasplante pulmonar.

#### *4.6.14. Miocardiopatía lúpica*

##### *a) Protocolo escalonado*

- Glucocorticoides orales (prednisona 0.5 mg/Kg./día) durante 2 semanas seguido de una pauta descendente (casos menos graves).
- En los casos más graves se pueden administrar pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-1000 mg/24 h, durante 3 días) seguido de

prednisona oral en pauta descendente.

- En los casos refractarios, se pueden utilizar inmunodepresores como la ciclofosfamida (500-1000 mg en pulsos intravenosos).

#### b) Consideraciones

- Asociar tratamiento habitual para la insuficiencia cardiaca en caso necesario, salvo la digoxina por el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares.

#### 4.6.15. Endocarditis lúpica (Libman-Sacks)

- Descartar la etiología infecciosa y la endocarditis asociada al SAF.
- Plantear el recambio valvular en caso necesario
- El uso de glucocorticoides e inmunodepresores no han demostrado ser eficaces.
- La antiagregación con AAS o la anticoagulación no han conseguido hacer regresar las lesiones cardíacas. Su utilización se restringe a la prevención (aspirina) o tratamiento (anticoagulantes) de los fenómenos tromboembólicos asociados en pacientes con lesiones valvulares significativas.
- Profilaxis de endocarditis infecciosa en situaciones de riesgo alto, cuando existan vegetaciones importantes.

#### 4.6.16. Afectación digestiva

##### Peritonitis lúpica

- Debe tratarse de manera similar a la pleuropericarditis, cuando se ha excluido la perforación intestinal, no excepcional en LES.

##### Hepatitis autoinmune

- Suspender los fármacos hepatotóxicos e investigar otras causas de hepatitis (víricas, alcohol, etc)
- Excluido lo anterior, si la elevación es significativa y persistente, se debe

sospechar hepatitis autoinmune o CBP asociadas. Solicitar autoanticuerpos específicos y biopsia hepática

- Si se confirma la causa inmunológica, se puede usar prednisona (hasta 0.5 mg/Kg./día) en pauta descendente, asociada o no a azatioprina (50-150 mg/día).

#### Vasculitis mesentérica

- Se deben usar glucocorticoides (metilprednisona 250-1000 mg/día en pulsos intravenosos, durante 3 días, seguido de prednisona oral en pauta descendente) asociados o no a pulsos intravenosos de ciclofosfamida.

#### 4.6.17. Trombosis

- Los pacientes con LES y episodios de trombosis deben ser tratados igual que la población general.
- Si los episodios tromboticos se producen en pacientes con positividad persistente a anticuerpos antifosfolípido (perfil riesgo alto):
  - anticoagulante lúpico
  - anticardiolipina a niveles medio-alto
  - positividad concomitante de anticoagulante lúpico-anticardiolipina-anti-beta2-glicoproteína I

Se iniciará tratamiento específico según el tipo de trombosis

a) Pacientes con trombosis venosas:

- Anticoagulación prolongada (indefinida?) con un INR diana 2,0-3,0

b) Pacientes con trombosis arteriales y/o recidivantes:

- Anticoagulación indefinida con un INR diana 3,0-3,5 o tratamiento combinado anticoagulante (INR 2,0-3,0) + AAS 100 mg/día

- La HCQ debe ser utilizada en todos los pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípido.
- Valorar estudio de coagulación especial (proteína C, proteína S, Factor V de Leiden, mutación de la protrombina, etc.)

#### **4.7. Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas**

Antes de atribuir estas manifestaciones al LES se deben descartar otras causas como infecciones (meningoencefalitis), efectos adversos a fármacos (psicosis esteroidea, pseudomeningoencefalitis asociada a AINEs especialmente ibuprofeno), manifestaciones trombóticas (secundarias a SAF o a aterotrombosis) y leucoencefalopatía posterior reversible.

##### 4.7.1. Cefalea

- La cefalea debe ser tratada de forma habitual. En pacientes con anticuerpos antifosfolípido, las migrañas pueden responder a dosis bajas de aspirina.

##### 4.7.2. Disfunción cognitiva

- En pacientes con deterioro cognitivo, presencia de anticuerpos antifosfolípido y lesiones cerebrales isquémicas, se recomienda anticoagulación prolongada.

##### 4.7.3. Psicosis lúpica

- En pacientes en tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, considerar la posibilidad de que se trate de una psicosis esteroidea. En estos casos, reducir la dosis de glucocorticoides
- En los pacientes con psicosis lúpica se deben administrar fármacos antipsicóticos e iniciar tratamiento con prednisona a dosis altas (30-60 mg/día, vía oral) o en pulsos iv de 0.5-1g/24h de metilprednisolona durante 3 días. En caso de ausencia de respuesta, administrar pulsos intravenosos de ciclofosfamida.

4.7.4. Trastornos neuropsiquiátricos graves de naturaleza inflamatoria: neuropatía craneal o periférica, mielitis transversa, neuritis óptica (generalmente bilateral), coma, convulsiones.

- Pulsos intravenosos de 0.5-1g/24 h. de metilprednisolona durante 3 días, seguidos de dosis descendentes de glucocorticoides orales o intravenosos.

- Pulsos intravenosos de ciclofosfamida (500 mg/15 días).
- En casos de mielitis transversa en presencia de anticuerpos antifosfolípido, asociar anticoagulación.
- Valorar recambios plasmáticos en formas graves.

#### 4.7.5. Accidente cerebrovascular isquémico

- Descartar la existencia de un SAF, en cuyo caso se procederá a la anticoagulación.
- Accidentes cerebrovasculares de origen tromboembólico: proceder como en la población general no lúpica.

### **4.8. Tratamiento de la nefritis lúpica (*consultar documento de consenso SEMI y SEN-Sociedad Española de Nefrología, 2011*)**

#### 4.8.1. Generalidades

- El tratamiento de la nefritis lúpica dependerá del tipo histopatológico y del grado de actividad y de cronicidad de la lesión, de ahí la importancia de realizar una biopsia renal en todos los pacientes que se sospeche esta complicación.
- Uno de los principales factores que determinan el éxito del tratamiento de la nefritis lúpica es la precocidad en el inicio del tratamiento inmunosupresor.
- En términos generales, el tratamiento consta de dos fases: una primera de inducción a la remisión y una segunda fase de mantenimiento de la remisión.
- Las dosis iniciales de prednisona en la terapia de inducción son objeto de polémica. Al igual que en el resto de manifestaciones del LES, no hay ensayos clínicos que comparen dosis altas y bajas. Sin embargo, estudios como los del EuroLupus Nephritis Trial han obtenido buenos resultados a largo plazo con dosis iniciales de prednisona de 0,5 mg/kg/día.
- De igual modo, la asociación de pulsos de metilprednisolona ha demostrado una mayor tasa de remisiones, y puede, además, contribuir a la utilización de dosis más bajas de glucocorticoides orales.

#### 4.8.2. Evaluación de la respuesta

- Se entiende por remisión completa a:

- Normalización de la función renal o recuperación del nivel basal
- Reducción de la proteinuria por debajo de 0.5 g/24 h ó índice Proteínas orina/ Creatinina orina < 0,5.
- Normalización del sedimento urinario

- En ocasiones sólo se consigue una remisión parcial, consistente en una mejoría de los parámetros anteriores, sin llegar a su normalización.

- La recidiva consiste en un empeoramiento de los parámetros analíticos renales e inmunológicos (véase más adelante en *Monitorización de los pacientes con nefritis lúpica*).

#### 4.8.3. Pautas terapéuticas de acuerdo al tipo histológico

Ver tabla 7 para pautas específicas

##### a) Nefropatía lúpica mesangial mínima (tipo I)

- En general pocos pacientes biopsiados tendrán este tipo histológico. No precisa tratamiento específico.

##### b) Nefropatía lúpica mesangial proliferativa (tipo II)

- Tratamiento de inducción: prednisona 15-20 mg/día en pauta descendente + AZA + HCQ (ver tabla 7)
- Tratamiento de mantenimiento: prednisona 2.5 mg/día + AZA + HCQ

##### c) Nefropatía lúpica proliferativa focal (tipo III) y difusa (tipo IV).

- Tratamiento de inducción

Pauta ciclofosfamida clásica (NIH):

- Pulsos mensuales intravenosos de ciclofosfamida (0,75-1 g/m<sup>2</sup>) durante 6 meses asociado a PDN 0,5 mg/kg/día durante 3 semanas, seguida de pauta descendente.
- En este protocolo es preciso la hiperhidratación (1-2 litros de suero

salino) y el uso de mesna durante la infusión con objeto de minimizar la toxicidad sobre la vejiga urinaria. En el momento actual creemos no se debe recomendar como primera elección, dada la alta dosis de ciclofosfamida administrada

#### Pauta ciclofosfamida *Euro Lupus Nephritis Trial* (ELNT)

- Pulsos quincenales de ciclofosfamida (500 mg) durante 3 meses (6 pulsos en total) asociado a PDN 0.5 mg/kg/día durante 4 semanas, seguida de pauta descendente.
- En un ensayo clínico en el que se compararon ambas pautas de inducción a la remisión seguidas de tratamiento de mantenimiento con azatioprina (41 meses de seguimiento), la eficacia mostrada por ambas fue similar, observándose una menor toxicidad en la pauta ELNT, aunque no alcanzó diferencias estadísticamente significativas.
- En nuestras recomendaciones específicas (tabla 7) se incluye una versión modificada de esta pauta.

#### Pauta micofenolato de mofetilo (MFM)

- En el estudio ALMS, se comparó la eficacia de la inducción a la remisión de la pauta NIH (6 pulsos mensuales de 0.5-1g/m<sup>2</sup>) respecto a MFM (3 g/día). La respuesta fue similar en ambos grupos (siendo superior la pauta de MFM en pacientes negros e hispanos). Aunque la mortalidad en el grupo tratado con MFM fue superior (9 vs 5 fallecimientos, principalmente por infecciones) no hubo diferencias significativas.
- Uno de los inconvenientes del uso de la pauta de MFM respecto al uso de ciclofosfamida, además de su mayor coste, es que no se disponen de resultados a largo plazo (>5 años).
- En mujeres jóvenes, en las que se desea preservar la función ovárica para futuros embarazos, el uso de MFM podría ser de primera elección, si bien la utilización de dosis acumuladas de ciclofosfamida por debajo de 10 gr. no ocasiona amenorrea de forma significativa.

- Fracaso inducción de la remisión
  - Aunque no existe evidencia al respecto, cuando una pauta fracasa, se debería probar otra pauta con un fármaco distinto (MFM cuando fracasa ciclofosfamida, y viceversa).
  - Otros tratamientos como rituximab deberían reservarse para los casos en los que las principales pautas estándar hayan fracasado.
  - La HCQ debe mantenerse.
  
- Tratamiento de mantenimiento
  - Los fármacos de elección en el tratamiento de mantenimiento son azatioprina y MFM. El recientemente publicado estudio MAINTAIN no ha demostrado superioridad de uno de estos fármacos sobre el otro.
  - Se desaconseja el uso de pulsos trimestrales de ciclofosfamida, preconizado por la pauta NIH, por su elevada toxicidad.
  - La HCQ debe mantenerse.

*d) Nefropatía lúpica membranosa (tipo V)*

- Tradicionalmente se han recomendado los glucocorticoides en monoterapia para este tipo de nefropatía lúpica.
- Sin embargo, en el momento actual se sugiere el uso conjunto de prednisona e inmunodepresores (azatioprina, anticalcineurínicos o MFM) desde el inicio (tabla 7).

*e) Nefropatía lúpica con esclerosis avanzada (tipo VI)*

- No es necesario tratamiento inmunodepresor
- Se debe realizar un estricto seguimiento de la función renal y control de la presión arterial.
- En caso de insuficiencia renal crónica terminal se debe iniciar hemodiálisis y programar el trasplante renal.



#### 4.8.4. Tratamiento coadyuvante no inmunosupresor

##### *a) Hipertensión arterial*

- Los pacientes con nefritis lúpica y /o proteinuria > 0,5 mg deberían mantener una presión arterial  $\leq$  125/80 mmHg.
- Los fármacos antihipertensivos de elección son los IECA y los ARA II, solos o en combinación, por sus propiedades antiproteinúricas, y la posibilidad de disminución de la actividad lúpica.
- Asimismo, los IECA están recomendados en pacientes con proteinuria, incluso en ausencia de hipertensión.

##### *b) Control lipídico*

- El objetivo es alcanzar niveles de LDLc < 100 mg/dl., y para ello se emplearán estatinas, además de las recomendaciones higiénico dietéticas.

##### *c) Preservación de la función ovárica*

- Se pueden utilizar análogos de la GnRH (Decapeptyl) en mujeres en edad fértil que vayan a ser tratadas con pulsos de ciclofosfamida.
- Se administra en inyecciones intramusculares mensuales, comenzando al menos 10 días antes del primer pulso de ciclofosfamida.
- De todos modos, hay que tener en cuenta que la frecuencia de amenorrea permanente es muy baja si usamos dosis acumuladas de ciclofosfamida inferiores a 10 gr, por lo que si se utilizan solo 6 pulsos como inducción, o sea entre 6 y 8 gramos, no es imprescindible la prevención).

Tabla 7.- Tratamiento de la nefritis lúpica.

Clase	Tratamiento de inducción	Tratamiento de mantenimiento
<b>Clase I. GN mesangial mínima</b>	No precisa tratamiento	
<b>Clase II. GN mesangial proliferativa</b>	Prednisona 15-20 mg/día durante 15 días; reducir progresivamente hasta dosis de 2,5 mg/día + AZA + HCQ	Prednisona 2.5 mg/día + AZA + HCQ
<b>Clase III. GN proliferativa focal</b> <b>Clase IV. GN proliferativa difusa</b>	Metil-Prednisolona 250-500 mg/día x 3 pulsos iniciales +  Prednisona hasta 0.5 mg/kg/día con reducción posterior hasta 5 mg/día + HCQ + a) Pauta <u>CFM mensual</u> CFM (0,75-1 g/m <sup>2</sup> ), 6-12 pulsos iv mensuales  b) Pauta <u>CFM quincenal</u> CFM (500 mg), 6 pulsos quincenales + Metil prednisolona 125-250 mg con cada pulso de CFM  c) <u>Micofenolato (MFM)</u> MF (0.5-1 g/8 h) vo + HCQ	Azatioprina 50-150 mg/día vo ó Micofenolato 2 g/día vo, en pauta descendente hasta completar 2 años + Prednisona 2.5 mg/día + HCQ  - MFM 2 g/día vo, en pauta descendente hasta completar 2 años + Prednisona 2.5 mg/día + HCQ
<b>Clase V. GN membranosa</b>	Prednisona hasta 0.5 mg/kg/día con reducción posterior hasta 5 mg/día + AZA, Ciclosporina, Tacrolimus o	Prednisona 2.5 mg/día + AZA, Ciclosporina, Tacrolimus o MFM

	MFM + HCQ	HCQ
<b>Clase VI. GN esclerótica avanzada</b>	No precisa tratamiento inmunosupresor.	Hemodiálisis o trasplante renal en caso necesario

AZA: Azatioprina. PDN: prednisona. CFM: Ciclofosfamida. MFM: micofenolato de mofetilo. HCQ: Hidroxicloroquina. NIH: *National Institute Healthy*. ELNT: *Euro Lupus Nephritis Trial*

## **5. SEGUIMIENTO**

### **5.1. Monitorización de la actividad de la enfermedad**

Durante su evolución, los pacientes lúpicos experimentan exacerbaciones, seguidas de periodos de menor actividad o inactividad. Asimismo, el cuadro clínico puede ser extraordinariamente variable de unos enfermos a otros, y se relaciona con la actividad de la enfermedad, daño orgánico establecido, efectos secundarios de los fármacos utilizados y calidad de vida. La medida de algunos de los índices de actividad, comentados anteriormente, el del daño realizado anualmente y de la calidad de vida (SF-36 o basado en la historia clínica en cada visita y valorado de 0 a 10), a pesar de suponer cierta dificultad añadida en la evaluación del paciente en consulta, son aconsejables.

### **5.2. Manifestaciones clínicas**

En cada visita se debe interrogar al paciente sobre:

- La aparición de **brotes** desde la última revisión (número, intensidad y características), así como intentar identificar los desencadenantes: infección, exposición a los rayos ultravioleta, estrés, abandono de la medicación, etc.
- La aparición de **nuevos** signos y síntomas clínicos (cutáneos, articulares, serositis, cardiorrespiratorios, neurológicos, etc)
- Signos y síntomas que sugieran efectos adversos derivados del **tratamiento**
- Signos y síntomas que sugieran la existencia de **comorbilidad** relacionadas con el LES: infecciones, manifestaciones cardiovasculares, neoplasias, osteoporosis, así como controlar los hábitos tóxicos, etc.

### **5.3. Exploración física**

Además de una exploración completa, debería incluir la determinación de la presión arterial y el peso.

## **5.4. Pruebas complementarias**

### 5.4.1. En cada visita

- Hemograma.
- Parámetros bioquímicos: glucosa, urea, creatinina, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos, GOT/AST, GPT/ALT, GGT, fosfatasa alcalina, CPK, LDH, proteínas totales/albumina y electrolitos.
- Reactantes de fase aguda: proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG); posible utilidad, sin confirmar, de procalcitonina si se sospecha sobreinfección.
- Sedimento urinario y cociente proteínas/Cr en orina
- Niveles de C3, C4 y Ac. anti-DNA doble cadena. No se deben pedir los ANAs en las revisiones.

### 5.4.2. Pruebas anuales:

- Anticuerpos antifosfolipídicos (anticardiolipina como anticoagulante lúpico), en el momento del diagnóstico del LES y anualmente. En caso de ser positivos, confirmar el resultado a los 3 meses.
- Exploración oftalmológica en el paciente tratado con antipalúdicos (fondo de ojo, campimetría y test de los colores): antes del inicio del tratamiento y posteriormente con periodicidad anual (semestral en pacientes que reciben cloroquina o cuando el periodo de tratamiento con hidroxycloroquina supere los 10 años). Por otra parte el estudio oftalmológico es importante para diagnóstico de glaucoma o cataratas, principalmente en enfermos con corticoterapia crónica.
- Hormonas tiroideas.
- Niveles de vitamina D?

### 5.4.3. Otras pruebas

- La aparición de determinados signos o síntomas obligará a la solicitud razonada de otras pruebas a criterio del médico responsable.

### **5.5. Frecuencia de las revisiones**

Debe individualizarse en cada paciente, dependiendo de la actividad de la enfermedad, de la afectación de órganos mayores, del uso de fármacos con efectos adversos frecuentes o graves, de la situación personal del paciente, etc. Por ejemplo, un paciente joven con títulos elevados de Ac antiDNAe e hipocomplementemia, aunque esté aceptable clínicamente, debe ser revisado con bastante frecuencia (p.ej. tres revisiones anuales) por el riesgo de complicaciones graves.

Es deseable que los pacientes dispongan de un teléfono de contacto con la Unidad, y muy necesaria la existencia de un personal auxiliar y de enfermería con experiencia en la atención a estos enfermos.

De manera orientativa:

- Pacientes con LES inactivo, sin tratamiento o sólo con antipalúdicos: revisión anual y facilidad a enfermos y médicos de AP para contactar con la Unidad.
- Pacientes con muy poca actividad y controlados sólo con AINEs, antipalúdicos o dosis bajas de glucocorticoides: revisiones semestrales.
- Pacientes con LES activo (afectación cutánea, articular, hematológica y serositis) controlado con dosis moderadas de glucocorticoides e inmunodepresores, entre uno y seis meses.
- Sospecha de afectación de órganos mayores (riñón, SNC): revisiones semanales, quincenales o mensuales de acuerdo a criterio médico
- Pacientes con brote lúpico grave cutáneo y/o articular resistente a tratamiento oral o con afectación grave de órganos mayores: ingreso hospitalario o tratamiento en Hospital de día.

### **5.6. Monitorización de los pacientes con nefritis lúpica**

#### **5.6.1. Pacientes sin nefritis lúpica conocida**

Datos de sospecha de afección renal:

- Deterioro confirmado de la función renal.

- Proteinuria  $\geq 0.5$  g/24 h demostrada en 2 ó más ocasiones
- Hipertensión arterial significativa, de reciente inicio, sobretodo en pacientes jóvenes.
- Sedimento urinario persistentemente patológico (hematuria, cilindros granulosos) después de descartar infección urinaria.
- El aumento significativo y progresivo de los niveles de Ac. anti-DNAn y/o el descenso marcado de los niveles de C3 y C4 apoya la presencia de nefropatía lúpica.

Biopsia renal:

- En caso de sospecha de nefropatía lúpica, está indicada la realización de una biopsia renal, con objeto de adecuar el tratamiento a cada tipo histológico, conocer datos pronósticos de respuesta y cronicidad y descartar la presencia de alteraciones asociadas, por ejemplo, al síndrome antifosfolípido.
- Existen situaciones que pueden contraindicar relativamente o de manera temporal la realización de la biopsia renal, las cuales deben discutirse con el servicio de Nefrología.
- En los casos en los que exista alta sospecha clínica y analítica de nefritis lúpica, pero no se pueda realizar la biopsia renal (por ejemplo, por falta de autorización del paciente), se debe iniciar tratamiento y monitorizar su efecto sobre los parámetros analíticos: proteinuria, función renal, sedimento urinario, VSG, Acs. anti-DNAn, C3 y C4.

5.6.2. Pacientes con nefritis lúpica conocida

Se debe realizar una monitorización estrecha de los pacientes con nefritis lúpica que reciben tratamiento de mantenimiento con objeto de diagnosticar de manera precoz la aparición de recidivas.

Datos de sospecha de recidiva:

- Deterioro rápido y persistente de la función renal (aumento de  $>25\%$  de los niveles de creatinina en sangre)

- Aumento persistente de la proteinuria >0,5 - 1 g/24 h. Niveles estables de proteinuria pueden indicar la existencia de daño crónico glomerular en ausencia de actividad.
- Aparición de sedimento urinario activo
- Aumento de los niveles de Acs. Anti-DNAn y descenso de los niveles de C3 y C4 tras su normalización con el tratamiento de inducción.

En estos pacientes puede plantearse la realización de una nueva biopsia.

A pesar de los avances en el tratamiento de la nefritis lúpica, algunos pacientes progresan a insuficiencia renal crónica terminal, pudiendo precisar hemodiálisis o trasplante renal.

Los resultados a largo plazo de la hemodiálisis y la supervivencia del injerto son comparables a la de los pacientes no lúpicos o diabéticos.

## **5.7. Embarazo y LES**

### **5.7.1. Generalidades**

- El LES no tiene un efecto negativo sobre la fertilidad.
- El embarazo en mujeres con LES debería considerarse de alto riesgo y tener un seguimiento estrecho y multidisciplinario (especialistas en LES, ginecólogos y neonatólogos). En todos los casos debe planificarse conjuntamente con el obstetra la evaluación preconcepcional y el seguimiento gestacional de forma coordinada

### **5.7.2. Efecto del embarazo en la enfermedad**

- El embarazo puede incrementar la actividad del LES y causar brotes, aunque estos suelen ser leves o moderados (cutáneo-articulares, hematológicos).
- La nefritis lúpica y la presencia de anticuerpos antifosfolípido se han asociado a un mayor riesgo de padecer pre-eclampsia e hipertensión durante el embarazo.
- Además, el embarazo en mujeres con nefritis lúpica activa puede provocar



empeoramiento de la función renal.

#### 5.7.3. Efecto del embarazo en el niño

- La nefritis lúpica y la presencia de anticuerpos antifosfolípido se han asociado a un mayor número de problemas fetales (abortos espontáneos, muerte fetal intrauterina, prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino con bajo peso al nacer).
- El bloqueo cardíaco fetal congénito es una complicación infrecuente asociada a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en la madre (2% de los embarazos en mujeres con estos anticuerpos). En pacientes Ro/La+, información preconcepcional y contacto con obstetra antes de la 12-14 semanas de embarazo, con control de la frecuencia cardíaca del corazón fetal a partir de la semana 18.

#### 5.7.4. Consejos preconcepcionales

- Las mujeres con LES deberían programar sus embarazos con objeto de elegir el momento más adecuado para la gestación. Para ello, es fundamental que la paciente lleve a cabo una consulta preconcepcional con sus médicos responsables (internista y obstetra), de cara a establecer su perfil de riesgo y planificar el cuidado específico de su embarazo.
- De manera ideal, antes de producirse el embarazo, la enfermedad lúpica debería estar inactiva o bien controlada. Deberían transcurrir al menos 6 meses desde la resolución de la nefritis lúpica y el momento de la gestación.
- El embarazo debe contraindicarse en mujeres con hipertensión pulmonar sintomática, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar o renal graves, AVC en los 6 meses previos o actividad lúpica grave reciente.

#### 5.7.5. Fármacos y embarazo

Aunque para la mayoría de los fármacos no existen pruebas inequívocas sobre su seguridad en el embarazo, se pueden dividir en dos grupos:

a) Permitidos

- HCQ
- PDN y otros glucocorticoides no fluorados
- Azatioprina
- Heparina de bajo peso molecular
- Dosis bajas de aspirina.

b) A evitar

- AINEs e IBP.
- Ciclofosfamida
- Micofenolato
- Metotrexato
- Rituximab
- IECAs y ARA2
- Dicumarínicos (de forma particular entre las semanas 6 y 10).

5.7.6. Tratamientos hormonales

Pueden utilizarse fármacos anticonceptivos hormonales (con dosis bajas de estrógenos) en las mujeres con LES y:

- enfermedad inactiva o estable
- sin antecedentes de trombosis/anticuerpos antifosfolipídico
- sin factores de riesgo cardiovascular (obesidad, tabaquismo e hipertensión arterial no controlada).

Los métodos de barrera y el DIU podrían valorarse como métodos alternativos en mujeres con LES sin una contraindicación formal para su uso.

**5.8. Manejo de las principales complicaciones asociadas al LES**

5.8.1. Infecciones

- Incidencia en el LES: 50-150 episodios por 100 pacientes-año
- Segunda causa de hospitalización y una de las causas principales de muerte en pacientes con LES.

- Los pacientes con LES presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones (especialmente bacterianas), pero también por virus (herpes zoster) y posiblemente por hongos (por ej: *Pneumocystis jiroveci*)
- Factores de riesgo: actividad lúpica (posiblemente presencia de nefritis lúpica) y principalmente el uso de dosis elevadas de glucocorticoides e inmunodepresores, por lo que es importante utilizar la dosis mínima eficaz necesaria de estos fármacos
- En ocasiones resulta difícil distinguir un brote lúpico de una infección y a menudo concomitan. De hecho, a menudo una infección desencadena un brote lúpico. Sin embargo, es importante realizar un diagnóstico diferencial entre ambas situaciones ya que el tratamiento es distinto. En este contexto, la determinación de procalcitonina para establecer la existencia de una infección bacteriana podría ser de alguna utilidad, aunque no hay estudios concluyentes.
- En caso de sospechar una infección, se deben realizar los estudios microbiológicos, bioquímicos y de imagen habituales para localizar la infección y determinar el agente infeccioso.
- En el seguimiento del tratamiento de una infección bacteriana grave la determinación seriada de PCR, para monitorizar la respuesta al tratamiento antibiótico, puede ser útil ya que suele estar marcadamente elevada en caso de infección y poco si actividad lúpica.
- Aunque los estudios sobre incidencia de tuberculosis en pacientes lúpicos son escasos y no concluyentes, parece que ésta es mayor que en la población general, sobre todo las formas extrapulmonares (hasta el 45% de los casos). Los principales factores de riesgo serían la dosis diaria y acumulada de glucocorticoides en el año previo al diagnóstico.
- Se debería realizar una serología para VIH, VHB y VHC (en caso positivo, solicitar carga viral) en personas con factores de riesgo, antes de recibir tratamiento con inmunosupresión; y la prueba de la tuberculina, especialmente en zonas endémicas y a aquellos pacientes que van a recibir glucocorticoides o inmunodepresores, de acuerdo con las recomendaciones

del CDC.

- Los pacientes con infección latente de la tuberculosis y los que tienen hepatitis crónica activa por VHB o VHC deberían recibir el mismo tratamiento que la población general no lúpica.

#### 5.8.2. Vacunaciones

- No está definitivamente resuelto si todos los pacientes lúpicos deberían ser vacunados contra el VHB (cuando la serología es negativa)
- Sí son aconsejables la de neumococo y gripe, que son eficaces, no conllevan riesgo de brote lúpico y la mayoría desarrollan anticuerpos protectores.
- La vacunación es especialmente recomendable si el paciente va a recibir rituximab y disponemos de tiempo suficiente para que adquiera anticuerpos protectores.
- Las vacunas con gérmenes vivos atenuadas deben evitarse, sobre todo en pacientes que reciben dosis superiores a 20 mg/día de prednisona o inmunodepresores.

#### 5.8.3. Aterosclerosis y LES

- Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con LES
- En su etiopatogenia parecen estar implicados factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales y otros relacionados con la propia enfermedad lúpica y su tratamiento (principalmente los glucocorticoides).
- Desde un punto de vista práctico, las intervenciones para la prevención del desarrollo de ECV en los pacientes lúpicos deben centrarse en aquellos factores que son potencialmente modificables
- No existe por el momento ningún modelo que permita estratificar adecuadamente el riesgo cardiovascular en los pacientes con LES. En las tablas 8 y 9 recogemos nuestra propuesta de estratificación de riesgo y los objetivos de presión arterial y niveles de lípidos recomendados en función

del nivel de riesgo cardiovascular, así como las medidas terapéuticas que deben ser tomadas. Estas recomendaciones no están avaladas por ningún estudio y son sólo indicativas, tomando como base criterios médicos similares en otras enfermedades, como la diabetes.

Tabla 8. Estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con LES

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Edad	<35 años	36-49 años	>50 años
Tiempo evolución del LES	<5 años	5-10 años	>10 años
Factores de riesgo cardiovascular <sup>1</sup>	0	<2	≥ 2
Riesgo de ECV (SCORE) a los 10 años	<1%	1-20%	>20%
Actividad lúpica habitual	Baja o inactiva	Intermedia	Alta
Nefritis lúpica activa	No	No	Sí
Uso de PDN	No	<7,5 mg/día	≥7,5 mg/día
ECV establecida <sup>2</sup>	No	No	Sí

ECV: enfermedad cardiovascular

1. Factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertensión arterial: TA ≥ 140/90 mmHg (≥ 130/80 mmHg en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica)

- Diabetes mellitus

- Dislipemia: Colesterol total ≥ 190 mg/dl, o LDL colesterol ≥115 mg/dl o

Triglicéridos ≥ 150 mg/dl, o HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 46 mg/dl en mujeres

- Tabaquismo
- Hiperuricemia?
- Obesidad (IMC  $\geq$  30)
- Historia familiar de ECV
- Insuficiencia renal: Tasa de filtración glomerular  $<60$  mL/min
- Proteinuria mantenida  $> 0.5$  g/24 h
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo

## 2. Enfermedad cardiovascular establecida

- Cardiopatía isquémica: infarto agudo de miocardio, angina, revascularización coronaria
- Accidente cerebrovascular
- Enfermedad vascular periférica
- Oclusión carotídea  $>50\%$ .

Tabla 9. Recomendaciones según nivel de riesgo cardiovascular

NIVEL DE RIESGO <sup>1</sup>	RECOMENDACIÓN	ACTUACIÓN
BAJO	Objetivos de presión arterial (PA) y perfil lipídico similares a los de la población general	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medidas higiénico-dietéticas</li> <li>- Seguimiento estrecho de la aparición de FRCV modificables</li> <li>- Hidroxicloroquina</li> </ul>
INTERMEDIO	PA ≤ 135/85 mmHg  CT ≤190 mg/dl LDL ≤100 mg/dl TG ≤150 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio de estilo de vida</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>- Hidroxicloroquina</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>- Dosis bajas de AAS</li> <li style="text-align: center;">±</li> <li>- IECAS o ARA II</li> <li style="text-align: center;">±</li> <li>- Estatinas (± fibratos)</li> </ul>
ALTO	PA ≤ 130/80 mmHg  CT < 175 mg/dl LDL < 90 mg/dl TG < 150 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cambio de estilo de vida</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>-Hidroxicloroquina</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>-IECAS o ARA II</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>- Estatinas (± fibratos)</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>- Dosis bajas de AAS</li> </ul>



		<p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicación según indicaciones obligatorias:</li> <li>-Diabéticos: Insulina, ADO</li> <li>-Cardiopatía isquémica: betabloqueantes + antiagregantes</li> <li>-SAF: anticoagulantes</li> </ul>
--	--	---

ADO: antidiabéticos orales. FRVC: factores de riesgo cardiovascular. SAF: síndrome antifosfolipídico

1. Ver tabla 8 para la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con LES

#### 5.8.4. Osteoporosis y osteonecrosis aséptica

- Prevalencia de osteoporosis en pacientes con LES: 4-24%
- Factores relacionados: administración de glucocorticoides, menor exposición solar y menores niveles de vitamina D, pero también con la toma de hormonas tiroideas, inmunodepresores, anticoagulantes, anticonvulsivantes, omeprazol, diuréticos de asa y antidepresivos.
- Prevención: se recomienda el uso de suplementos de calcio-vitamina D en aquellos pacientes que van a ser tratados con glucocorticoides, independientemente de la dosis. Además, el déficit de vitamina D es frecuente en pacientes con LES, por lo que se recomienda monitorizar periódicamente los niveles de 25 (OH) D e iniciar tratamiento cuando sean inferiores a 30 ng/ml. Asociar bifosfonatos en postmenopaúsicas que reciben glucocorticoides.
- Indicaciones de realización de una densitometría ósea:
  - Pacientes en los que se hayan utilizado glucocorticoides a dosis altas y/o durante períodos prolongados de tiempo, estén o no en tratamiento con bifosfonatos y suplementos de calcio-vitamina D,

- Pacientes con insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis
- Pacientes con clínica y/o hallazgos radiológicos sugerentes o diagnósticos de microfracturas o fracturas óseas.
- Control evolutivo de aquellos con diagnóstico previo de osteopenia en tratamiento con inhibidores de la reabsorción ósea y suplementos dietéticos.

- Aproximadamente un 10% de los enfermos de LES desarrollan osteonecrosis asépticas, principalmente en cabeza de húmero o fémur (Fig.10), por lo que su existencia debe ser investigada cuando exista sospecha clínica (dolor, inicialmente mecánico, y limitación de movilidad) e indicar la realización de estudios de imagen, principalmente RMN, con el fin de realizar un diagnóstico precoz.



Fig. 10. Osteonecrosis aséptica cabeza femoral derecha

## **6. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus. Erythematosus Response Criteria. *The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity.* *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3418-26.
2. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:476-81.
3. Bertsias GK, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostál C, et al. Evidence for selection of end-points for clinical trials in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic literature review. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:195-205.
4. 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;69:2074-82
5. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus iv methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:620-5.
6. Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Schroeder J, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 2006; 295:559-60.
7. Carrillo-Alascio PL, Sabio JM, Núñez-Torres MI, López E, Muñoz-Gámez JA, Hidalgo-Tenorio C, et al. In-vitro radiosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18:645-9.
8. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev.* 2006;5:180-6
9. Chen MJ, Tseng HM, Huang YL, Hsu WN, Yeh KW, Wu TL, et al. Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2008 ;47:1352-7.
10. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapí F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:151-7.
11. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB, de Koning EJ, Buttgerit F, Cutolo M, Capell H, Rau R, Bijlsma JWSafety of low dose glucocorticoid treatment in

- rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; 65: 285-93
12. Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1093-6.
  13. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000; 53:424-32.
  14. Erdozain JG, Ruiz-Irastoza G, Egurbide M-V. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus?. *Lupus* 2006; 15:232-235.
  15. Espinosa G, Cervera R. Role of biologic therapy in systemic autoimmune diseases. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128:456-7.
  16. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33:217-30.
  17. Font J, Khamashta M, Vilardell M. *Lupus Eritematoso Sistémico*. MRA ediciones. Barcelona 2002.
  18. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M; Canadian Network For Improved Outcomes in Systemic Lupus. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:1796-804.
  19. González M, Ribalta J, Vives G, Iftimie S, Ferré R, Plana N, et al. Nuclear magnetic resonance lipoprotein subclasses and the APOE genotype influence carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:2259-67.
  20. Gonzalez León R, Castillo Palma MJ, Garcia Hernandez FJ, Sanchez Roman J. Infecciones graves en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico *Medicina Clínica (Barc)*. 2010;135: 365-367.
  21. Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18:257-63.
  22. Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J, de Dios Luna J, Tallada M, Martínez-Brocal A, Sabio JM; Virgen de las Nieves Lupus Research Group. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:431-7
  23. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'cruz DP, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61-4
  24. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from

- the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69: 2083-9
25. Hughes G. Rituximab: an update. *Lupus*. 2007; 16:529-30.
  26. Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Pérez-Alvarez F, Reche I, Hidalgo C, Jáimez L; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Hair dye treatment use and clinical course in patients with systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus. *Lupus*. 2002;11:430-4.
  27. Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L, García-Lora E. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis & Rheum* 1998; 41: 744-5.
  28. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum*. 2009 15;61:482-7.
  29. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:212-20
  30. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. EULAR Recommendations for monitoring systemic lupus erythematosus patients in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 21. [Epub ahead of print
  31. Pallarés Ferreres L, Ramos-Casals M; on behalf of the Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y del registro de terapias biológicas del GEAS (registro BIOGEAS). Biologic therapies for systemic autoimmune diseases. Are expectations met?]. *Fam Hosp*. 2009 ;33:63-65.
  32. Peralta-Ramírez MI, Jiménez-Alonso J, Godoy-García JF, Pérez-García M; Group Lupus Virgen de las Nieves. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. *Psychosom Med*. 2004; 66:788-94.
  33. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 28; 358:929-39.
  34. Ramos-Casals M, Soto M, Cuadrado M, Khamashta M. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009; 18:767-76.
  35. Raptopoulou A, Sidiropoulos Boumpas DT. Ovarian failure and strategies for fertility preservation in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13:887-890.
  36. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:575-82.
  37. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-8
  38. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendía M, Villar I, Martínez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577-83.
  39. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody positive patients. Report of a task force at the 13th International

- Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206-18.
40. Ruperto N, Hanrahan L, Alarcón G, Belmont H, Brey R, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2010 Dec 10.
  41. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete N, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:483-9.
  42. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36:2204-11.
  43. Sánchez E, Abelson AK, Sabio JM, González-Gay MA, Ortego-Centeno N, Jiménez-Alonso J, et al. Association of a CD24 gene polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:3080-6.
  44. Sánchez-Roman J, Ocaña Medina C, García Hernández FJ, Garrido Rasco R, González León R, et al. Bloqueo auriculoventricular completo en pacientes adultos con lupus Eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica* 2006; 2:294-7.
  45. Sánchez-Román J, Varela Aguilar JM, Tategón Meléndez A, Castillo Palma MJ. Estudio comparativo de misoprostol y nifedipino en el tratamiento del fenómeno de Raynaud secundario a enfermedades sistémicas. *Rev Clín Esp* 1997; 197:77-83.
  46. Schiffenbauer J, Simon LS. Randomized controlled trials in systemic lupus erythematosus: what has been done and what do we need to do? *Lupus*. 2004; 13:398-405.
  47. Shur PH, Greene JM and Wallace DJ. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. In: *UpToDate*, Rose BD (Ed.). Feb. 9, 2009
  48. Singh S, Saxena R. Lupus nephritis. *Am J Med Sci*. 2009;337:451-60.
  49. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271-7
  50. Urowitz MB, Gladman DD. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: the University of Toronto Lupus Clinic Experience. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31: 211-21.
  51. Wallace DJ, Hahn BH. *Duboi's Lupus Erythematosus*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia. Sixth edition, 2002.
  52. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 775-84
  53. Working group on steroid-sparing criteria in lupus. Criteria for steroid-sparing ability of interventions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3427-3431.
  54. Yuen SY, Pope JE. Learning from past mistakes: assessing trial quality, power and eligibility in non-renal systemic lupus erythematosus randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:1367-72.