



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE

LUPUS

Eritematoso Sistémico

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Lupus Eritematoso Sistémico. Santiago: Minsal, 2013.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Sociedad Chilena de Reumatología (SOCHIRE) 2011.

Comité de MINSAL y SOCHIRE para la confección de Guía Clínica de LES.

ISBN:

Fecha 1ª edición: 2011

Fecha de actualización: 2013

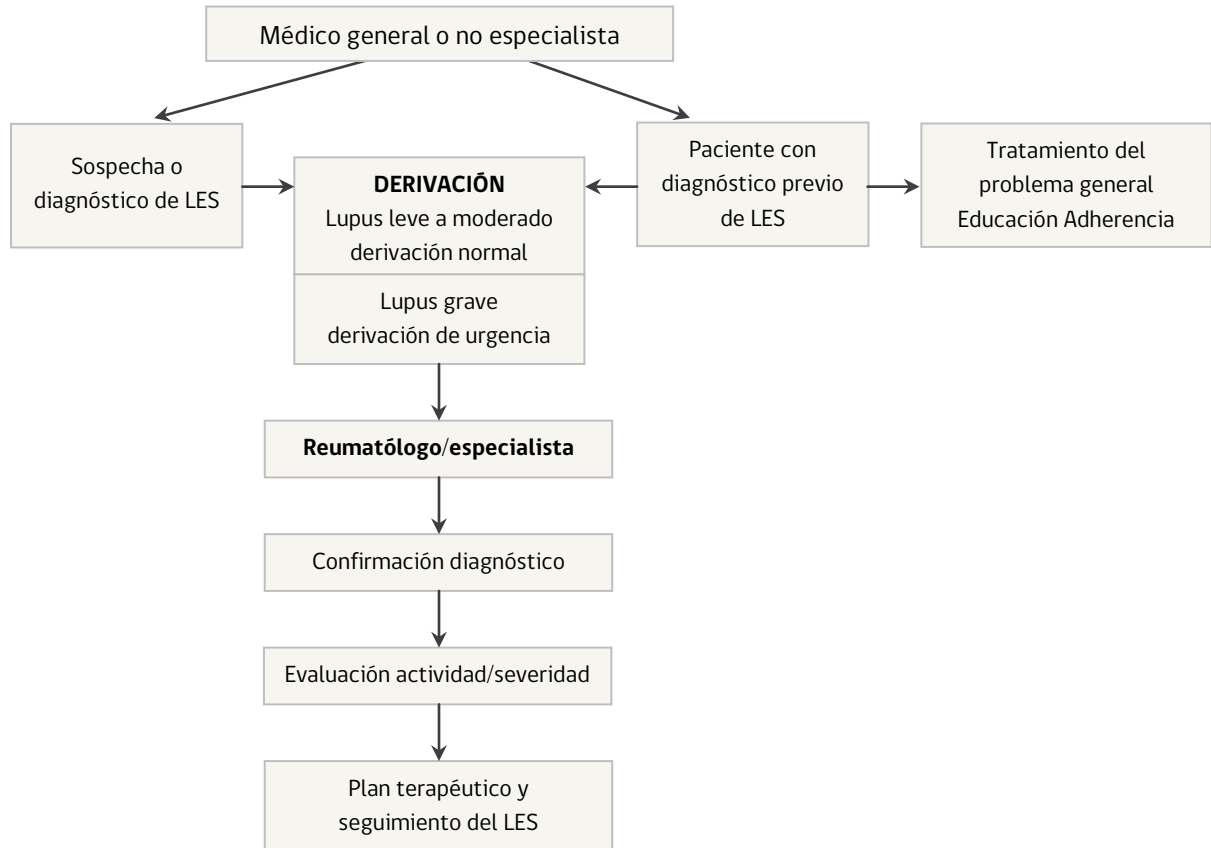
INDICE

FLUJOGRAMA 1. Rol del médico no especialista en el enfrentamiento de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	6
FLUJOGRAMA 2. Pasos hacia el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	7
FLUJOGRAMA 3. Plan Terapéutico en el LES	8
RECOMENDACIONES CLAVES	9
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	12
Magnitud del problema.....	12
1.2 Alcance de la guía.....	13
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.	13
Usuarios a los que está dirigida la guía.	13
1.3. Declaración de Intención y metodología.....	13
2. OBJETIVOS	15
3. PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES	16
1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación.....	16
¿Cuál es el rol del médico general o no especialista y cuáles son los criterios de derivación de los pacientes con sospecha o diagnóstico de LES?	16
A. Paciente sin diagnóstico previo de LES.....	16
B. Paciente con diagnóstico previo de LES.....	17
2. Rol del reumatólogo	17
¿Por qué debe ser enviado al reumatólogo un paciente con sospecha o diagnóstico de LES?.....	17
3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES	18
¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y las alteraciones de laboratorio más importantes para sospechar y hacer un diagnóstico precoz de LES?	18
4. Pronóstico y gravedad	20
¿Cuáles son las manifestaciones o condiciones que definen a un LES como: lupus leve a moderado o lupus grave?	20

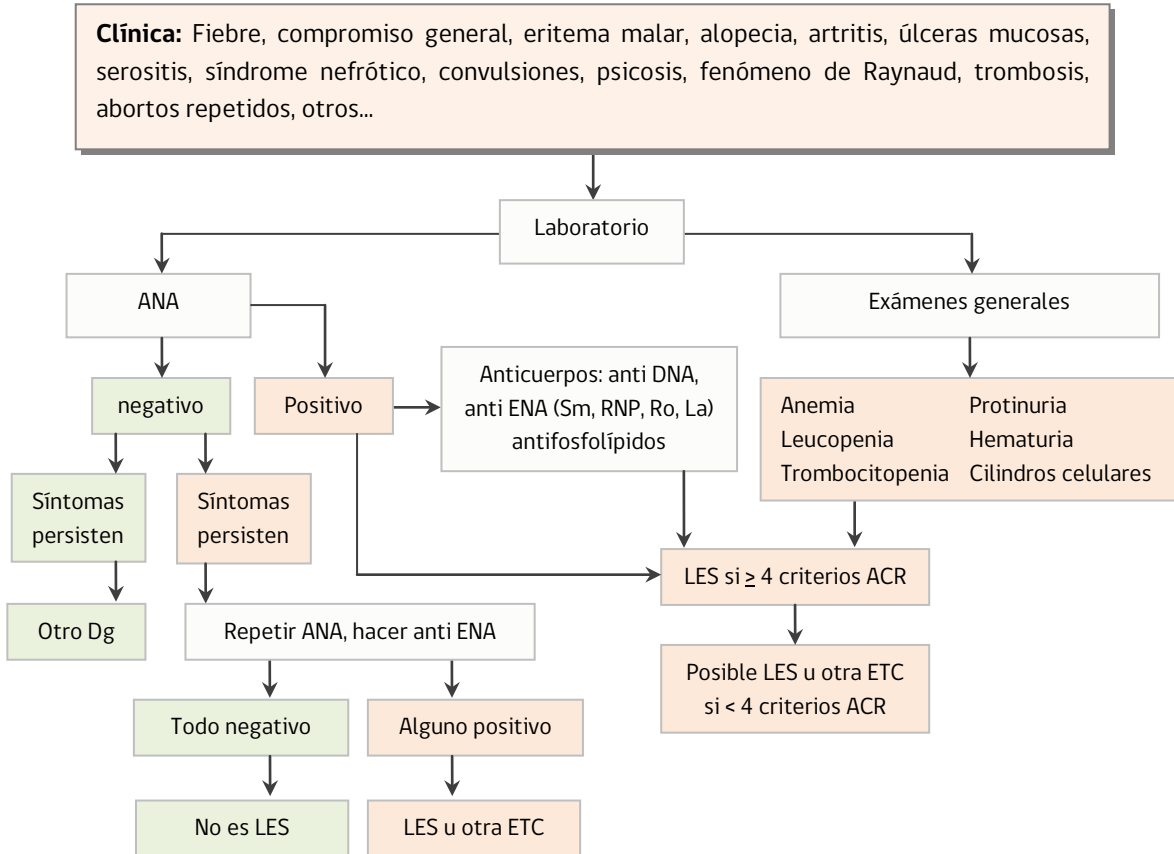
5. Evaluación de actividad y daño en el LES.....	22
¿Cómo se puede detectar la actividad y las recaídas del LES?.....	22
6. Patología asociada al LES (Comorbilidad).....	24
¿Hay mayor riesgo de comorbilidad (enfermedad cardiovascular, osteoporosis, infecciones, neoplasias y otras) asociadas al LES o su terapia?.....	24
7. Fármacos que se utilizan en el LES y su toxicidad.....	27
¿Cuáles son las indicaciones y principales efectos adversos de los fármacos más frecuentemente utilizados en el LES?.....	27
8. Diagnóstico de nefropatía lúpica.....	30
9. Tratamiento de la nefropatía lúpica.....	31
¿Cuáles son los principales esquemas terapéuticos para la nefropatía lúpica?.....	31
10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.....	33
¿Cuáles son las bases del diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES? ...	33
11. LES y síndrome antifosfolípido (SAF).....	36
¿Cuáles son las bases para sospechar, diagnosticar y tratar el SAF secundario a LES?.....	36
12. LES y embarazo.....	39
¿Está contraindicado el embarazo en una paciente lúpica y cuáles son los riesgos para la madre y el feto?.....	39
13. LES en niños.....	43
¿Cuáles son las consideraciones más importantes para el diagnóstico y tratamiento de un niño con LES?..	43
4. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	45
4.1 Grupo de trabajo.....	45
4.2 Declaración de conflicto de intereses.....	45
4.3 Revisión Sistemática de la literatura.....	45
4.4 Formulación de las recomendaciones.....	46
4.5 Validación de la guía.....	46
4.5.6 Vigencia y actualización de la guía.....	46
Tabla 1. Preguntas Seleccionadas para realización de la búsqueda Bibliográfica.....	47
Tabla 2. Recomendaciones y enunciados. Grado de Recomendación según evidencia y grado de acuerdo (0-10) de expertos.....	48
Anexo 1. Abreviaturas y Glosario de Términos.....	49

Anexo 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación.....	50
ANEXO 3. Educación al Paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).....	51
Anexo 4: Categorías para el uso de Fármacos en el embarazo	53
BIBLIOGRAFÍA.....	54

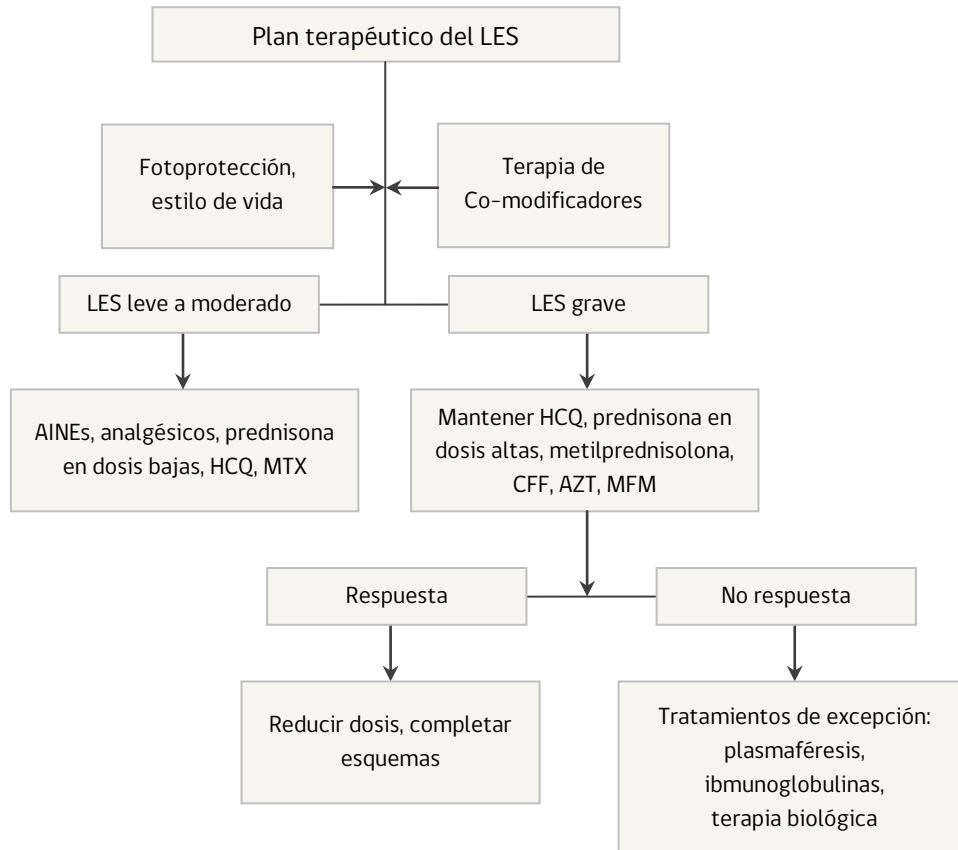
FLUJOGRAMA 1. Rol del médico no especialista en el enfrentamiento de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)



FLUJOGRAMA 2. Pasos hacia el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)



FLUJOGRAMA 3. Plan Terapéutico en el LES



RECOMENDACIONES CLAVES

Recomendación 1. Rol del médico especialista o no especialista y criterios de derivación.

Si un médico general o no especialista sospecha o diagnostica un LES debe derivarlo al reumatólogo o especialista, en forma urgente si tiene criterios de gravedad (LES grave) Si el paciente tiene diagnóstico previo de LES, debe diferenciar si el motivo de la consulta se relaciona con el LES o su tratamiento o es por otra causa no relacionada. Si existe sospecha de reactivación, complicaciones terapéuticas o pérdida de controles debe derivarlo al especialista. Siempre debe realizar educación respecto a medidas generales y adherencia. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)**

Recomendación 2. Rol del reumatólogo.

El reumatólogo debería constituirse como el médico tratante o de cabecera del paciente con LES; debe confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y severidad de la enfermedad; realizar plan terapéutico, coordinar con otros especialistas y hacer el seguimiento del paciente. **(GRADO DE RECOMENDACION: D)**

Recomendación 3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES.

En pacientes con manifestaciones clínicas de LES (fiebre, artralgias/artritis, eritema malar, serositis, síndrome nefrótico, alteraciones neuropsiquiátricas y otras), simultáneas o aditivas, se deben realizar exámenes complementarios como: hemograma en búsqueda de citopenias; examen de orina en búsqueda de proteinuria y signos de nefritis; y ANA en búsqueda de fenómeno autoinmune. En ese contexto, la presencia de ANA positivo hace muy sugerente el diagnóstico de LES e indica la pesquisa de auto-anticuerpos más específicos de esta enfermedad (anti-Dna, anti ENA) **(GRADO DE RECOMENDACION: D)**

Recomendación 4. Pronóstico y gravedad.

Evaluar simultáneamente el cuadro clínico y de laboratorio para definir el pronóstico y gravedad del LES. Considerar como lupus leve o moderado a las manifestaciones generales, músculo-esqueléticas y/o mucocutáneas, en un paciente con estabilidad clínica y sin complicaciones terapéuticas; y como lupus grave, a las que comprometen la función de órganos o suponen compromiso vital. Esta diferenciación influye en la urgencia de la derivación y en el manejo de la enfermedad. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)**

Recomendación 5. Evaluación de actividad y daño en el LES.

La actividad y recaídas del LES pueden detectarse observando la presencia o reaparición de sus manifestaciones clínicas y/o midiendo cambios en algunas pruebas de laboratorio general e inmunológico; los que han sido incluidos en instrumentos de evaluación global validados para hacerlos más objetivos. Es conveniente evaluar periódicamente el grado de actividad o de recaídas en el LES y el daño residual o persistente de la función de órganos. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)**

Recomendación 6. Patología asociada al LES (Comorbilidad)

El paciente con LES tiene mayor riesgo de algunas patologías asociadas a su propia enfermedad o su tratamiento; estas incluyen enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias, entre otras comorbilidades. Se recomienda la evaluación periódica de estos riesgos; la aplicación de medidas profilácticas y el tratamiento precoz de cada una de ellas. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B y C)**

Recomendación 7. Fármacos que se utilizan en el LES y su toxicidad.

Los fármacos que se utilizan en el LES son variados y su elección depende del grado de actividad y severidad de la enfermedad. En el LES leve a moderado se pueden utilizar corticoides en dosis bajas, antimaláricos y metotrexato (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**) en los paciente con LES grave se pueden utilizar corticoides en dosis altas, hidroxicloroquina e inmunosupresores como ciclofosfamida (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**) azatioprina (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**) o micofenolato de mofetil (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**) y ocasionalmente terapias de rescate. (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: D**) Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos adversos de estas terapias

Recomendación 8. Diagnóstico de nefropatía lúpica.

Para lograr una detección precoz de nefritis lúpica se deben hacer análisis de orina, medir proteinuria y realizar estudios de función renal en forma regular. Se debería practicar una biopsia renal fundamentalmente a los pacientes que presenten alteraciones significativas, sugerentes de actividad, refractariedad o recaídas no explicadas por otra causa. (**GRADO DE RECOMENDACIÓN B**)

Recomendación 9. Tratamiento de la nefropatía lúpica.

El tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa (clases III y IV) incluye una fase de inducción con corticoides en dosis altas, combinados con inmunosupresores (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**) como ciclofosfamida en pulsos por vía endovenosa mensual, o micofenolato mofetil; y una fase de mantención, con corticoides en dosis decrecientes e inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetil o ciclofosfamida. La ciclofosfamida parece tener mayor efectividad pero mayor frecuencia de efectos adversos que micofenolato de mofetil en la inducción. (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**) Los pacientes con falla renal terminal pueden ser sometidos a trasplante renal con mejores expectativas de vida que con la diálisis. (**GRADO DE RECOMENDACION: B**)

Recomendación 10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.

El diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES debe incluir un adecuado abordaje clínico y el uso de exámenes de laboratorio, pruebas cognitivas y de imágenes, como la RNM (**GRADO DE RECOMENDACION: A**) Si la causa de la manifestación es inflamatoria, el tratamiento con corticoides e inmunosupresores es beneficioso (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**) Si la causa es trombótica, la anticoagulación y los antiagregantes plaquetarios son de utilidad (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**)

Recomendación 11. LES y síndrome antifosfolípido.

Sospechar y estudiar un SAF en todas las pacientes con LES que presenten trombosis, abortos a repetición, mortinatos o partos prematuros. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, sin cuadro clínico de SAF se puede usar bajas dosis de aspirina. (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**)

En pacientes con SAF y trombosis aguda se debe iniciar heparina, posteriormente cambiar a warfarina; la duración del tratamiento es indefinida (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**) En pacientes embarazadas con SAF se debe usar aspirina y heparina. (**GRADO DE RECOMENDACIÓN A**)

Recomendación 12. LES y embarazo.

El embarazo en el LES no está contraindicado si la enfermedad está inactiva por más de 6 meses y no existe compromiso renal severo, aunque puede haber mayor riesgo para la madre y el feto como pre-eclampsia y abortos (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**) El uso de hidroxicloroquina, prednisona y aspirinas en dosis bajas es aceptable en la embarazada lúpica. (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**) El uso de inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida debe evitarse; aunque excepcionalmente puede considerarse su utilización

evaluando el riesgo-beneficio de su uso, determinado por la gravedad de la enfermedad y el riesgo de daño al feto **(GRADO RECOMENDACIÓN: D)**

Recomendación 13. LES en niños.

El pediatra debe sospechar LES frente a un niño con artralgias/artritis, nefropatía, decaimiento sin otra causa aparente, lesiones cutáneas o fotosensibilidad. El paciente debe ser derivado a un reumatólogo/inmunólogo pediatra para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento. El abordaje debe ser multidisciplinario, en un centro experimentado. **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)**

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

Magnitud del problema

Es lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad, potencialmente fatal y fácilmente confundible con muchas otras condiciones. Su reconocimiento oportuno, es decir, su diagnóstico y tratamiento precoz puede disminuir significativamente su morbilidad y salvar muchas vidas. El LES es una enfermedad autoinmune, inflamatoria sistémica, crónica, caracterizada por un curso cíclico con remisiones y recaídas. Sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves como decaimiento, artritis, dermatitis a otros muy graves o fatales, como compromiso renal o del sistema nervioso central. En el LES se producen numerosos autoanticuerpos contra estructuras nucleares que juegan un papel en su patogenia^{1,2}. La enfermedad se puede presentar a cualquier edad pero es más común entre los 30 y 50 años. Predomina en mujeres en una relación de 10:1 respecto a los hombres. El porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Su prevalencia va de 40 casos por 100.000 habitantes en blancos caucásicos del norte de Europa a 200 casos por 100.000 habitantes en afro-americanos³. La incidencia es alrededor de 1 a 24 por cien mil habitantes en EE. UU, América del Sur, Europa y Asia.

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son el grupo étnico, marcadores genéticos y déficit hereditarios del complemento en una compleja relación con factores ambientales. La enfermedad es más frecuente en hispanoamericanos, aborígenes americanos, afro-americanos y asiáticos que en blancos caucásicos.

El LES puede afectar simultáneamente numerosos sistemas del organismo por lo que provoca gran morbilidad y mortalidad. La mortalidad está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada, y por complicaciones de la insuficiencia renal. La supervivencia a 5 años supera actualmente el 90% en países desarrollados, sin embargo esto no es así en América Latina donde es más frecuente y más grave. En la cohorte latinoamericana de lupus de inicio reciente GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus) los factores socio-económicos fueron marcadores pronósticos importantes, el LES fue más grave en negros y mestizos⁴. Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a 5 años, 77% a 10 años y 66% a 15 años. En esa serie los factores que afectaron la mortalidad fueron actividad a la presentación, compromiso renal y la presencia de trombocitopenia⁵. En contraste, en Toronto Canadá, las tasas de supervivencia son de 79% a 15 años y 68% a 20 años. Causas de muerte: 16% Actividad lúpica, 32% Infección, 31% Accidente vascular, infarto del miocardio⁶.

1.2 Alcance de la guía

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.

Los escenarios clínicos al inicio del LES son múltiples dado su carácter sistémico y heterogeneidad clínica; lo mismo hace que el diagnóstico precoz de la enfermedad sea difícil y que las estrategias para su manejo sean variadas. Al comienzo es probable que el paciente acuda a un médico general o a médicos de diferentes especialidades; posteriormente, en el manejo especializado, pueden verse involucrados junto al reumatólogo numerosos especialistas.

Estas guías presentan recomendaciones para:

- a. Definir niveles de atención y criterios de derivación de los pacientes.
- b. Optimizar la sospecha y el diagnóstico precoz del LES
- c. Hacer recomendaciones respecto a su diagnóstico, tratamiento y seguimiento en casos graves y situaciones especiales.

Usuarios a los que está dirigida la guía.

Médicos que en su práctica pueden verse enfrentados a pacientes con LES con o sin diagnóstico previo; especialmente médicos de atención primaria o médicos generales.

También está dirigida a reumatólogos, internistas generales, nefrólogos, hematólogos, infectólogos, cardiólogos, dermatólogos, neurólogos, gineco-obstetras, psiquiatras, traumatólogos, fisiatras, pediatras, cirujanos u otros especialistas.

En algunos casos el usuario deberá hacer un diagnóstico temprano y derivar al especialista; en otros, será un apoyo al reumatólogo para situaciones específicas y/o tienen un rol fundamental para un manejo multidisciplinario.

1.3. Declaración de Intención y metodología

Para elaborar estas Guías Clínicas, la Sociedad Chilena de Reumatología a petición del MINSAL designó un grupo de trabajo que definió los alcances y objetivos de la misma y determinó los aspectos necesarios de abordar. Como metodología se siguieron las indicaciones para realización de guías clínicas basados en criterios de evaluación (AGREE) y una combinación de criterios de medicina basada en la evidencia y consenso de expertos. La búsqueda bibliográfica se basó en la búsqueda de respuesta para 13 preguntas seleccionadas, respecto a: Niveles de atención y criterios de derivación (2) Abordaje general (5) Principales compromisos graves del LES (4). Situaciones especiales (2) (Tabla 1) Para cada pregunta se estableció una recomendación basada en la evidencia y opiniones de expertos. (Ver: Recomendaciones claves en página 9) La evidencia se estableció usando una escala tradicional (Anexo 2)

Esta guía no pretende establecer estándares absolutos para casos individuales, ya que para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del LES, es necesaria la competencia en la obtención e interpretación de la información clínica y de los exámenes complementarios.

Estos parámetros podrían cambiar en la medida que avance el conocimiento científico, las tecnologías y según evolucionen los patrones de atención. Es necesario hacer notar que la adherencia exacta a las recomendaciones de la guía no asegura absolutamente un desenlace exitoso en cada paciente individual.

No obstante, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones emitidas sean debidamente fundamentadas y documentadas en los registros de los pacientes. Cabe hacer notar que en algunos casos las recomendaciones no están avaladas por estudios poderosos, ya que estos no han sido necesarios o son considerados éticamente inaceptables; lo que no invalida su eficacia clínica ni es argumento para limitar su utilización o financiamiento.

2. OBJETIVOS

Definir niveles de atención, criterios de derivación según gravedad del LES y elaborar recomendaciones para el manejo (diagnóstico, tratamiento y seguimiento) de los principales compromisos del LES, aplicando metodología de desarrollo de guías clínicas y una combinación de medicina basada en la evidencia y consenso de expertos.

3. PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación.

¿Cuál es el rol del médico general o no especialista y cuáles son los criterios de derivación de los pacientes con sospecha o diagnóstico de LES?

Por la diversidad de formas de inicio del LES, un paciente puede consultar primeramente a un médico general, de atención primaria o a otro de cualquier disciplina. Además en algún momento de su evolución, el paciente puede necesitar la participación de cualquiera de ellos. El rol del médico general, médico de atención primaria o médico no especialista en LES puede darse en dos contextos diferentes.

A. Paciente sin diagnóstico previo de LES.

Si el médico general o no especialista sospecha o diagnostica un LES debe derivar el paciente al reumatólogo. La sospecha se basa principalmente en criterios clínicos y de laboratorio (**Ver recomendación 3: Sospecha y diagnóstico precoz de LES**)

La derivación debe ser precoz y con diferentes niveles de urgencia según la actividad o gravedad de la enfermedad al momento de la evaluación.

1. Derivación normal

Si sospecha LES y el enfermo está clínicamente estable con función normal de órganos o sistemas y sin compromiso vital (LES leve a moderado) aunque el diagnóstico no esté totalmente establecido, se debe solicitar hora al reumatólogo a través del conducto regular.

2. Derivación de urgencia

El médico debe gestionar una pronta evaluación por el reumatólogo en el policlínico regular o mediante una hospitalización directa en un servicio de medicina o de urgencia de un centro que cuente con reumatólogo o especialista adecuado, en aquellos pacientes en que presenten o existan sospechas de enfermedad activa grave (LES grave⁷) con compromiso vital o de la función de órganos o sistemas. Se incluyen los siguientes compromisos: insuficiencia renal aguda, convulsiones o psicosis, anemia hemolítica severa, trombocitopenia severa, hemorragia, trombosis, síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) insuficiencia cardíaca, compromiso multiorgánico o cualquier otro compromiso que pueda comprometer rápidamente la vida del paciente o la vitalidad de un órgano⁸. Esta derivación debe hacerse efectiva dentro de las primeras 24-48 horas. (**Ver definición de LES grave y LES leve a moderado, en recomendación 4: Pronóstico y gravedad del LES**)

B. Paciente con diagnóstico previo de LES

Si el paciente con LES consulta a un médico no especialista por cualquier causa, este debe diferenciar si el motivo de consulta es secundario al LES o su tratamiento, en esos casos debe derivarlo al reumatólogo.

Si la consulta no es relacionada con el LES debe proceder como ante cualquier otro paciente; debe asegurarse de la adherencia del paciente a la terapia farmacológica y no farmacológica y a los controles programados por su lupus. Debe también educar al paciente respecto de: riesgos de la exposición al sol, uso de bloqueadores solares, alimentación equilibrada, actividad física y peso adecuado y de los riesgos derivados del incumplimiento de las indicaciones. **(ANEXO 3)**

Derivarlo al reumatólogo si ha perdido sus controles.

Recomendación 1.

Si un médico general o no especialista sospecha o diagnostica un LES debe derivarlo al reumatólogo o especialista, en forma urgente si tiene criterios de gravedad (LES grave) Si el paciente tiene diagnóstico previo de LES, debe diferenciar si el motivo de la consulta se relaciona con el LES o su tratamiento o es por otra causa no relacionada. Si existe sospecha de reactivación, complicaciones terapéuticas o pérdida de controles debe derivarlo al especialista. Siempre debe realizar educación respecto a medidas generales y adherencia. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)

2. Rol del reumatólogo

¿Por qué debe ser enviado al reumatólogo un paciente con sospecha o diagnóstico de LES?

Es recomendable y necesario que el paciente tenga un médico tratante o de cabecera con experiencia en diagnosticar, tratar y controlar pacientes con LES, este médico debería ser un reumatólogo (por su condición de especialista en medicina interna y sub.-especialista en enfermedades músculo esqueléticas y difusas del tejido conectivo) Este especialista debe asumir la responsabilidad de guiar, decidir y coordinar el manejo de la enfermedad.

El reumatólogo o el especialista en LES se constituirá en el médico tratante o de cabecera y cumplirá los siguientes propósitos:

1. Confirmación del diagnóstico.
2. Evaluación de la actividad y severidad de la enfermedad.
3. Establecimiento de un plan terapéutico general de la enfermedad activa.
4. Coordinación con otros especialistas según necesidad y compromiso específico.
5. Prevención, y manejo de toxicidad a drogas.
6. Evaluación del enfermo en circunstancias específicas como embarazo, cirugías, enfermedades intercurrentes (comorbilidad) y otras ^{7,8}.

7. Seguimiento, control y monitorización de la actividad del LES.

Es recomendable que el paciente mantenga sus controles por LES en el policlínico de reumatología. La frecuencia de los controles debería ser cada 3 ó 4 meses en el caso de LES leve a moderado y mensualmente, durante el primer año después del alta, de un LES grave. Estas frecuencias pueden variar según los casos individuales. En caso de imposibilidad de acceso al reumatólogo el médico de cabecera debería ser el especialista en Medicina Interna o el subespecialista relacionado con el compromiso más severo del paciente (nefrólogo, hematólogo, broncopulmonar, neurólogo, etc.) (Ver flujograma 1: Rol del médico no especialista y especialista en el enfrentamiento del paciente con LES)

Recomendación 2. El reumatólogo debería constituirse como el médico tratante o de cabecera del paciente con LES; debe confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y severidad de la enfermedad; realizar plan terapéutico, coordinar con otros especialistas y hacer el seguimiento del paciente. (GRADO DE RECOMENDACION: D)

3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y las alteraciones de laboratorio más importantes para sospechar y hacer un diagnóstico precoz de LES?

El LES es un desafío para los clínicos quienes deben sospecharlo y hacer un diagnóstico lo más precozmente posible^{9,10}. La presentación más típica es la de una mujer joven con compromiso del estado general, artralgias o artritis, fiebre, úlceras mucosas, alopecia y lesiones cutáneas diversas; siendo lo más característico la fotosensibilidad y el eritema sobre las mejillas y el dorso de la nariz. Puede a veces encontrarse hipertensión arterial, orinas espumosas, dolor pleurítico o dolor abdominal. Sin embargo, no siempre la presentación es típica; puede tratarse de un niño^{11,12}, un adulto mayor^{13,14} o de un varón y/o debutar con síntomas de mayor gravedad como compromiso de conciencia, accidente cerebrovascular, convulsiones o psicosis; o con compromiso neurológico medular o periférico, síndrome nefrítico o nefrótico, equimosis o anemia hemolítica.

En niños es más frecuente debutar con compromiso renal grave, encefalopatía o anemia hemolítica. En el adulto mayor (10-20%) puede dar síntomas inespecíficos de curso larvado; son menos frecuentes las manifestaciones cutáneas, fotosensibilidad, artritis y nefritis aguda y más frecuentes la serositis, el compromiso pulmonar, fiebre, fenómeno de Raynaud y síndrome seco.

También es necesario pensar en la posibilidad de LES en mujeres con abortos a repetición, trombosis arterial o venosa, flebitis o accidente vascular encefálico.

En suma, el LES puede tener una presentación heterogénea¹⁵ y caracterizarse inicialmente por síntomas inespecíficos. La presentación clínica tan variable, hace difícil el diagnóstico si no se tiene un alto grado de sospecha. Resulta muy útil preguntar en forma dirigida por antecedentes familiares de LES u otras enfermedades del tejido conectivo (ETC). Es muy necesario realizar un examen físico cuidadoso y solicitar estudio de laboratorio pertinente. Entre los exámenes de mayor utilidad en el diagnóstico están: 1. Hemograma (en busca de anemia crónica o de carácter hemolítico, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia) 2. Orina completa (para evidenciar proteinuria, hematuria especialmente con dismorfia, leucocituria, cilindros celulares) 3. Estudio de la función renal (compromiso reciente o rápidamente progresivo) 4. Complemento C3 y C4 (disminuidos en enfermedad activa) 5. VDRL o RPR falsamente positivo 6. Anticuerpos antinucleares (ANA) que están presentes sobre el 95% de los casos, por lo que son de mucha utilidad ante la sospecha inicial; pero son bastante inespecíficos, ya que pueden estar presentes en otras condiciones reumatológicas o en enfermedades infecciosas o post vacunación. Su presencia en el contexto clínico da gran probabilidad al diagnóstico. Si están positivos se deben estudiar anticuerpos más específicos para LES, como anti DNA y anti ENA.

El LES puede simular otras condiciones con las cuales hay que hacer diagnóstico diferencial: Enfermedades infecciosas: mononucleosis infecciosas, infección por Parvovirus B19 y HIV, hepatitis virales y endocarditis bacteriana. Muchas otras condiciones se pueden presentar con compromiso del estado general y dolor articular y/o muscular, entre ellas los síndromes paraneoplásicos, las artritis de otra causa, como las artritis virales, reactivas, otras ETC. La fibromialgia (FM) puede acompañar al LES y a veces es muy difícil diferenciar si el dolor en un paciente con LES es por una reactivación o por una FM secundaria. Dado los síntomas tan diversos, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha definido criterios para la clasificación de LES, para poder comparar pacientes de distintos centros y además distinguirlos de otras ETC¹⁶. (Ver flujograma 2: Pasos hacia el diagnóstico del LES)

Recomendación 3. En pacientes con manifestaciones clínicas de LES (fiebre, artralgiar/artritis, eritema malar, serositis, síndrome nefrótico, alteraciones neuropsiquiátricas y otras) simultáneas o aditivas se deben realizar exámenes complementarios como: hemograma en búsqueda de citopenias; examen de orina en búsqueda de proteinuria y signos de nefritis; y ANA en búsqueda de fenómeno autoinmune. En ese contexto, la presencia de ANA positivo hace muy sugerente el diagnóstico de LES e indica la pesquisa de auto-anticuerpos más específicos de esta enfermedad (anti-Dna, anti ENA) (GRADO DE RECOMENDACION: D)

4. Pronóstico y gravedad

¿Cuáles son las manifestaciones o condiciones que definen a un LES como: lupus leve a moderado o lupus grave?

El pronóstico del LES depende de sus manifestaciones y de los órganos comprometidos. En general, las manifestaciones cutáneas se relacionan con poco daño, menos incidencia de lupus neuropsiquiátrico y buen pronóstico^{17,18,19}. La artritis, en estudios retrospectivos se ha asociado con buen pronóstico¹⁸ pero un estudio prospectivo la asoció con lupus grave neuropsiquiátrico²⁰. Por el contrario, el compromiso renal en estudios prospectivos y retrospectivos ha demostrado ser de mal pronóstico en el LES, igualmente el compromiso neuropsiquiátrico^{21,22,23,24}.

Del punto de vista del laboratorio, la anemia grave se correlaciona con compromiso y falla renal y mortalidad en el LES²¹. La trombocitopenia <100.000 se asocia con enfermedad renal y compromiso neuropsiquiátrico, evolución desfavorable y disminución de la supervivencia^{17,25,26}. La leucopenia y linfopenia han sido asociadas con mala evolución^{19,27}. La presencia de anticuerpos anti DNA medido por método de Farr se ha asociado a compromiso renal^{24,28}, progresión a falla renal y disminución de la supervivencia^{5,21,29,30}. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha relacionado con daño del sistema nervioso central y compromiso renal grave^{30,31,32}. Los anticuerpos anti RNP se han relacionado con compromiso renal en algunos estudios³² pero en otros han demostrado una relación favorable con la nefritis^{24,33}. Los anticuerpos anti Ro/SSA se han relacionado con compromiso de piel y poco compromiso renal³⁴.

Hay varios estudios longitudinales retrospectivos que muestran asociación entre creatinina sérica y mal pronóstico en LES. En la cohorte LUMINA se encontró que creatinina >2.0mg/dl basal se relacionaba con mayor mortalidad^{5,35,36,37}. Bajos niveles de C3 y/o C4 se han relacionado con enfermedad renal, falla renal terminal^{24,29} y lupus neuropsiquiátrico¹⁸.

Hay estudios de series de casos que han mostrado relación entre alteraciones de la RNM cerebral y gravedad de manifestaciones neuropsiquiátricas^{38,39}. La presencia de nefritis en la biopsia renal en estudios prospectivos y retrospectivos, utilizando la clasificación de la OMS y criterios de actividad y cronicidad, ha mostrado ser un predictor de incremento de la creatinina sérica, falla renal terminal y muerte^{30,40}.

De acuerdo a los factores antes mencionados y con fines prácticos se ha clasificado al LES en dos grupos según la gravedad de sus manifestaciones:

Lupus leve a moderado: Se consideran como manifestaciones leves del LES a las manifestaciones generales, fiebre, compromiso mucoso y cutáneo (alopecia, fotosensibilidad, eritema agudo, subagudo y crónico) compromiso articular, serositis, fenómeno de Raynaud y a

las manifestaciones hematológicas menores como anemia no hemolítica, leucopenia y trombocitopenia leve (>50.000 plaquetas) La pesquisa de un lupus leve a moderado amerita una derivación normal al reumatólogo. Considerando estas manifestaciones y factores evolutivos o terapéuticos la ACR considera las siguientes características como las de un LES leve⁷:

1. Diagnóstico confirmado o altamente posible.
2. Enfermedad clínicamente estable.
3. Ausencia de compromiso vital.
4. Función normal o estable en los sistemas u órganos que son blancos probables del LES (riñón, piel, articulaciones, sistema hematológico, pulmón, corazón, sistema gastrointestinal, sistema nervioso central)
5. Ausencia de toxicidad de la terapia.

Lupus grave: Se definirá como aquel que tiene compromisos que denotan mal pronóstico a corto o largo plazo, ya sea por comprometer uno o varios órganos que pueden llevar a daño irreversible con compromiso de la función o disminución de la sobrevida⁸. La pesquisa de un lupus grave amerita una derivación de urgencia. Dentro de ellos se incluyen los siguientes ejemplos de compromisos⁷:

Renal:	Glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis persistente, síndrome nefrótico.
Neuropsiquiátrico:	Convulsiones, accidente vascular encefálico, mielitis transversa, síndrome desmielinizante, mono y polineuritis, neuritis óptica, coma, psicosis, estado confusional agudo.
Hematológico:	Anemia hemolítica, leucopenia severa (leucocitos <1.000/mm ³) trombocitopenia severa (<50.000/mm ³) púrpura trombocitopénica trombótica.
Cardiovascular:	Enfermedad coronaria, endocarditis de Libman-Sacks, miocarditis, pericarditis con taponamiento cardíaco, hipertensión arterial maligna.
Pulmonar:	Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, pulmón encogido (<i>shrinking lung</i>) neumonitis, fibrosis intersticial.
Gastrointestinal:	Vasculitis mesentérica, pancreatitis.
Piel:	Compromiso dérmico generalizado con ulceraciones o ampollas.
SAF:	Trombosis arterial o venosa, infartos, SAF catastrófico (SAFC)
Misceláneas:	Vasculitis localizada o sistémica, miositis.

Recomendación 4.

Evaluar simultáneamente el cuadro clínico y de laboratorio para definir el pronóstico y gravedad del LES. Considerar como lupus leve o moderado a las manifestaciones generales, músculo-esqueléticas y/o mucocutáneas, en un paciente con estabilidad clínica y sin complicaciones terapéuticas; y como lupus grave, a las que comprometen la función de órganos o suponen compromiso vital. Esta diferenciación influye en la urgencia de la derivación y en el manejo de la enfermedad. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)

5. Evaluación de actividad y daño en el LES.

¿Cómo se puede detectar la actividad y las recaídas del LES?

El LES tiene un curso crónico intercalado con exacerbaciones o recaídas que varían en intensidad. Es muy importante determinar el efecto del lupus sobre el paciente, y evaluar si la enfermedad está activa, y por lo tanto tiene un compromiso reversible susceptible de terapia, o en cambio tiene daño residual permanente e irreversible. La distinción entre actividad de la enfermedad y daño permanente tiene importantes implicancias para el pronóstico y el tratamiento apropiado para cada paciente^{41,42}. Desde la década pasada se han desarrollado y validado distintos índices de actividad global y órgano-específicos en el contexto de estudios de largo plazo, que han mostrado la capacidad de reflejar cambios en la actividad de la enfermedad o ser fuertes predictores de daño y mortalidad^{42,43,44}. Es así como un comité de expertos de la ACR analizó seis instrumentos de medición para ver su sensibilidad ante los cambios de actividad del LES en cuanto a mejoría, empeoramiento o mantención o (estabilidad) la enfermedad⁴³. Éstos son: *BILAG: British Isles Lupus Assesment Group*. *SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*. *SLAM-R: Revised Systemic Lupus Activity Measure*. *ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measure*. *SELENA-SLEDAI Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment*. *RIFLE: Responder Index for Lupus Erythematosus*. Estos 6 instrumentos de medición de actividad mostraron propiedades discriminativas calificadas entre buenas a excelentes^{43,44,45}. El *ECLAM* y especialmente el *SLEDAI* y el *BILAG*^{42,45,46,47,48,49,50} son los más utilizados. El *SLDAI* tiene 24 condiciones clínicas y de laboratorio que de estar presentes determinan actividad con una ponderación individual de actividad entre 1 y 8⁵⁰ con un *score* final entre 0-105 puntos. Ocho puntos de actividad: convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, compromiso visual, compromiso de nervios craneanos, cefalea lúpica, accidente cerebro vascular y vasculitis. Cuatro puntos: artritis miositis, alteración sedimento urinario (cilindros celulares, hematuria o piuria), proteinuria en orina de 24 horas, eritema malar, alopecia, úlceras mucosas, pleuresía y pericarditis. Dos puntos: disminución del complemento sérico, presencia o aumento de anti DNA (técnica de Farr) Un punto: fiebre, trombocitopenia o leucopenia.

El *BILAG*^{46,47,48,49} incluye un total de 86 ítems en 8 órganos o sistemas: general, mucocutáneo, neurológico, músculo esquelético, cardiovascular, respiratorio, vasculitis, renal y

hematológico. Cada ítem es registrado como presente o ausente en los meses previos siempre que sea debido al LES y no a comorbilidad.

Las puntuaciones que componen el BILAG, tienen valores numéricos asignados: A=9 Enfermedad más activa. B= 3 Actividad intermedia. C= 1 Actividad mínima o enfermedad estable. D= 0 Enfermedad inactiva. E= 0 Enfermedad nunca activa. Lo anterior resulta en una suma potencial entre 0 y 72 puntos, lo que ha sido validado siendo demostrado que un *score* de 9 (A) representa una reactivación.

Se considera que la actividad del LES debería ser analizada con escalas cuantitativas, con criterios de respuesta definidos *a priori*, constituyendo instrumentos de evaluación muy valiosos de medición de actividad global de la enfermedad y de los órganos en forma individual. Tendrían especial indicación en trabajos controlados de terapias y también clínicos ^{43,44,45}.

El *SLICC/ACR Damage Index (SDI)* es un instrumento validado en forma específica para medir daño residual en el LES. El daño irreversible, es definido como un compromiso clínico continuamente presente al menos 6 meses. Se consideran como eventos irreversibles el infarto al miocardio o un ataque cerebrovascular.

Daño es definido para 12 órganos o sistemas: ocular (0-2) neuropsiquiátrico (0-6) renal (0-3) pulmonar (0-5) cardiovascular (0-6) vascular periférico (0-5) gastrointestinal (0-6) músculo esquelético (0-7) piel (0-3) endocrino (diabetes) (0-1) gonadal (0-1) y neoplasias (0-2) El daño en el tiempo sólo puede mantenerse estable o aumentar, teóricamente con un máximo de 47 puntos.

Aunque estos instrumentos de actividad y daño no han sido evaluados en estudios *randomizados* se sugiere el uso de al menos uno de ellos para monitorizar la actividad de la enfermedad; por otra parte en guías europeas de LES ^{44,51} se ha establecido que muchas de las alteraciones clínicas y de laboratorio incluidos en estos índices como:

lesiones en piel, artritis, serositis, manifestaciones neurológicas, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, alteraciones del sedimento de orina, proteinuria, caídas del complemento sérico y elevación de niveles de anticuerpos anti DNA; tienen evidencias respecto a su utilidad en la monitorización de la actividad y recaídas del LES.

Estas evaluaciones son necesarias y según el cuadro clínico, algunas de ellas se deberían realizar cada 1-2 meses en los LES graves; ya que se ha demostrado que una actividad persistente y elevada de la enfermedad junto con el número de recaídas, son los mejores predictores de daño residual y mortalidad ⁴¹. **(Nivel de evidencia 2)**

Recomendación 5.

La actividad y recaídas del LES pueden detectarse observando la presencia o reaparición de sus manifestaciones clínicas y/o midiendo cambios en algunas pruebas de laboratorio general e inmunológico; los que han sido incluidos en instrumentos de evaluación global validados para hacerlos más objetivos. Es conveniente evaluar periódicamente el grado de actividad o de recaídas en el LES y el daño residual o persistente de la función de órganos. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).

6. Patología asociada al LES (Comorbilidad)

¿Hay mayor riesgo de comorbilidad (enfermedad cardiovascular, osteoporosis, infecciones, neoplasias y otras) asociadas al LES o su terapia?

El pronóstico de supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado significativamente en las últimas décadas. La tasa de mortalidad estandarizada para la cohorte de Toronto se redujo más de un 70%, de 12,6 a 3,46 en 36 años de seguimiento. No obstante, la tasa de mortalidad en el LES persiste elevada, y fluctuó entre 2,17 y 3,81 en estudios realizados en la última década^{52, 53}. Si bien, se ha reducido mortalidad asociada a la actividad del LES, han emergido otras causas de mortalidad, relacionadas con su comorbilidad o complicaciones del tratamiento. Por tal razón, cobra especial importancia la prevención, detección precoz y manejo de estas condiciones, como son: enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias, entre otras⁵⁴. Existen en la literatura guías clínicas recientes que analizan la frecuencia del problema, hacen recomendaciones y definen indicadores de calidad en el manejo del LES y su comorbilidad^{55,56}.

Enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales aparecen precozmente en el curso de la enfermedad y en pacientes jóvenes. En la cohorte de J. Hopkins, 53% de los pacientes tenían 3 o más FRCV a una edad promedio de 38,3 años. De modo similar, en el registro SLICC un 33% de los pacientes presentaron hipertensión arterial y 36% hipercolesterolemia a 6 meses del diagnóstico, con una edad promedio de 34,5 años⁵⁷. La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con LES fluctuó entre 18% y 32,4% en 7 estudios, incluyendo información de Brasil con 20% y Argentina con 28,6%⁵⁸.

El riesgo de infarto al miocardio en mujeres con LES puede ser tan elevado como 52,4 veces entre los 35 y 44 años y 4,2 veces entre los 55 y 64 años, comparado a personas sin LES⁵⁹.

Según el Programa Nacional de Educación en Colesterol y al Panel de Tratamiento del Adulto (NCEP ATP III), los FRCV tradicionales son: hipercolesterolemia y bajos niveles de HDL, hipertensión arterial, tabaquismo, historia familiar de ECV prematura, edad y diabetes mellitus. Adicionalmente, los pacientes con LES tienen otros FRCV, no tradicionales: Uso de

corticosteroides, insuficiencia renal, síndrome metabólico, deficiencia de folatos de vitamina B12 e hiper homocisteinemia, disfunción endotelial, autoanticuerpos (anti-fosfolípidos, anti-oxLDL), aumento de reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno) y aumento de citokinas pro-inflamatorias (TNF α , IL-6) ⁵⁷.

Técnicas no invasivas permiten cuantificar precozmente la enfermedad aterosclerótica (AE) subclínica. La prevalencia de placa AE carotídea, evaluada por ecografía fue 3 veces más frecuente en pacientes con LES que en controles ⁶⁰.

Diferentes estudios destacan del rol protector de la terapia con antimaláricos en la enfermedad del LES ⁶¹.

Hay evidencia que bajos niveles de Vitamina D se asocian a mayor prevalencia de: hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, ECV, infarto al miocardio y accidentes vasculares cerebrales en el LES ⁶².

En un paciente con LES deberían evaluarse al inicio, y al menos una vez al año, sus factores de riesgo cardiovascular, incluyendo: Hábito tabáquico, actividad física, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo, historia familiar y personal de eventos vasculares, cardíacos o cerebrales, presión arterial, índice de masa corporal, glicemia y colesterol, incluyendo: COT, HDL, LDL y TG ^{55,56,57}. **(Nivel de Evidencia 2. GRADO DE RECOMENDACION: B).**

Osteoporosis en Pacientes con LES

El uso corticosteroides provoca una pérdida acelerada de masa ósea, dosis y tiempo dependiente y más acentuada en los primeros 6 meses. También la actividad inmunológica en el LES, por la acción de citokinas pro-inflamatorias, induce pérdida de masa ósea. Adicionalmente, los pacientes pueden tener otros factores de riesgo como son: sedentarismo, deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal y menopausia precoz ^{63,64}. La prevalencia de osteoporosis puede elevarse entre 20% y 48,8% de los pacientes y la prevalencia de osteopenia puede alcanzar 68,7%, en diferentes estudios ^{63,65}. En todo paciente con LES debería evaluarse: Hábitos de actividad física y tabaquismo, ingesta de calcio y vitamina D, riesgo de osteoporosis, ya sea por guías de: Ser mujer post-menopáusicas, o b) Ser paciente usuario de corticoides ^{66,67,68}. **(Nivel de Evidencia 4. GRADO DE RECOMENDACION: C) ⁵⁵.**

Infecciones en Pacientes con LES

Las infecciones son responsables de aproximadamente un 25% de las muertes en el LES. Los factores de riesgo más comunes asociados a la terapia son el uso y la dosis de corticosteroides, inmunosupresores, especialmente ciclofosfamida y terapias biológicas. Los gérmenes con mayor impacto en las hospitalizaciones y muertes son patógenos comunes como *Streptococcus n.* y *Haemophylus i*, para los cuales existen vacunas eficaces y

Staphylococcus a., la infección por diferentes especies de *Salmonella* es también frecuente. Entre las infecciones virales, la más frecuente es *Varicela zoster*, y menos habitual *Citomegalovirus*.

Un problema especial es el riesgo de reactivación TBC latente asociada a la terapia inmunosupresora, que debe evaluarse individualmente⁶⁹.

La infección por *Pneumocystis jirovesii*, no obstante su gravedad es infrecuente y la indicación de profilaxis con cotrimoxazol está limitada a pacientes con factores de riesgo específicos⁷⁰.

En todo paciente con LES debe evaluarse: Serología de VIH, VHB y VHC según factores de riesgo del paciente. Riesgo de tuberculosis latente, según las guías locales **(Nivel de Evidencia 4. GRADO DE RECOMENDACION: C)**⁵⁵

Debe realizarse regularmente vacunación para Influenza y Neumococo. (GRADO DE RECOMENDACION: D)⁵⁵. Monitoreo Regular de Neutropenia o Linfopenia <500 células/mm³. Monitoreo Regular de IgG <500 mg/dl. **(Nivel de Evidencia 2. GRADO DE RECOMENDACION: B)**⁵⁵ Profilaxis para *Pneumocystis Jirovesii* en pacientes con: Leucopenia, linfopenia, hipocomplementemia, insuficiencia renal, SLEDAI elevado y corticosteroides en dosis elevadas **(Nivel de Evidencia 3. GRADO DE RECOMENDACION: B)**

Neoplasias en Pacientes con LES

Estudios en diferentes cohortes han evidenciado que los pacientes con LES tienen hasta un 25% de mayor riesgo para desarrollar algunas neoplasias, con una tasa estandarizada de riesgo entre 1,15 y 1,25 Especialmente linfoma no Hodgkin, con una prevalencia tres veces mayor a la población general. Otras neoplasias de mayor representación en pacientes con LES son el cáncer pulmonar, cáncer hepatobiliar y el cáncer cervicouterino⁷¹. En todo paciente con LES debe evaluarse: Riesgo de cáncer según las guías de la población general, incluyendo determinación de Papanicolaou. **(Nivel de Evidencia 4. GRADO DE RECOMENDACION: C)**⁵⁵

Recomendación 6.

El paciente con LES tiene mayor riesgo de algunas patologías asociadas a su propia enfermedad o su tratamiento; estas incluyen enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias, entre otras comorbilidades. Se recomienda la evaluación periódica de estos riesgos; la aplicación de medidas profilácticas y el tratamiento precoz de cada una de ellas. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: B y C)

7. Fármacos que se utilizan en el LES y su toxicidad.

¿Cuáles son las indicaciones y principales efectos adversos de los fármacos más frecuentemente utilizados en el LES?

El LES es una enfermedad crónica con episodios de actividad y remisión para la que no existe tratamiento curativo, los casos de remisión completa y mantenida son excepcionales. El clínico que trata pacientes con LES deberá enfrentar y controlar los episodios de la enfermedad aguda y planear estrategias que supriman los síntomas a un nivel aceptable para el enfermo, y que prevenga a la vez el daño de órganos^{7,72}. Los pacientes en este proceso pueden experimentar algún efecto adverso a los fármacos utilizados. La elección de los medicamentos dependerá de: a) Si la manifestación lúpica se juzga tal que amenaza la vida o a un órgano blanco, que justifique el uso de terapias potentes pero agresivas. b) Si esta manifestación se juzga potencialmente reversible. c) La evaluación de cómo balancear el tratamiento de la enfermedad con la prevención de las complicaciones tanto del lupus como la de los medicamentos⁷³.

En el LES, debido a su evolución incierta, no existen recomendaciones terapéuticas absolutas. Sin embargo hay algunas fuertemente basadas en estudios de medicina basada en evidencias con comprobada eficacia en estudios aleatorios, doble ciego, etc. y otras basadas en la vasta experiencia o recomendaciones de expertos en el uso de medicamentos en esta patología⁷⁴.

Terapia del lupus leve.

Manifestaciones como la fatiga, el compromiso del estado general y el dolor se tratan al suprimir otros síntomas de LES. Así, agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs)⁷⁵ y antimaláricos^{76,77}

se indican para tratar las artralgiyas y artritis. Sin embargo, hay que señalar que los pacientes con LES presentan mayor riesgo que la población general con el uso de AINEs: meningitis aséptica, elevación de enzimas hepáticas, hipertensión arterial y una mala función renal. Los antimaláricos (cloroquina/hidroxicloroquina) son muy útiles en reducir la dermatitis, artritis, fatiga, el número de brotes de actividad y el daño residual acumulado por el LES^{78,79} por lo que se considera fundamental su uso permanente **(Nivel de Evidencia 1b)**. Los antimaláricos pueden producir toxicidad retinal, por lo que se deben controlar con estudios oftalmológicos periódicos⁸⁰; aún así se considera que se pueden mantener de por vida en pacientes con LES^{81,82}. El metotrexato^{81,82,83} y la leflunomida⁸⁴ pueden utilizarse en ocasiones especialmente para las manifestaciones articulares del LES **(Nivel de Evidencia 1b)**. El tratamiento con corticoesteroides sistémico en dosis bajas (menores de 0,5 mg/kg/ día) es necesario en la mayoría de los casos de lupus leve^{30,85,86} **(Nivel de Evidencia 1b)**

Terapia de lupus grave. Manifestaciones graves del LES, como las definidas en Recomendación 4. Pronóstico y gravedad del LES; suelen requerir dosis altas de esteroides por vía intravenosa u oral, acompañadas de medicamentos inmunosupresores o citotóxicos como la ciclofosfamida endovenosa u oral^{87,88,89}, **(Nivel de Evidencia 1a y 1b)** el micofenolato de mofetil^{90,91,92,93}, **(Nivel de Evidencia 1a y 1b)** la azatioprina^{18,19,94} **(Nivel de Evidencia 2a)** y excepcionalmente otros inmunosupresores, como la ciclosporina⁹⁵ o el tacrolimus⁹⁶.

Si la respuesta no fuere buena, es decir, si el LES es refractario a la terapia convencional (por ejemplo falta de remisión de la nefritis en tres a seis meses) se han intentado diferentes esquemas de terapias de rescate o excepcional, como la terapia con inmunoglobulinas⁹⁷, la plasmaféresis⁹⁸ o el uso de medicamentos biológicos. Entre estos están los que tienen por blanco receptores de linfocitos B, como el rituximab un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20⁹⁹ y el belimumab¹⁰⁰.

Entre los efectos adversos importantes de la terapia inmunosupresora, que incide en la morbimortalidad del LES está el aumento de la susceptibilidad a infecciones por gérmenes habituales y oportunistas y el aumento de la frecuencia de algunos cánceres. En general, se debe evitar la asociación de citotóxicos pues pueden presentar efectos muy intensos con complicaciones aún mayores que pueden ser fatales.

Medicamentos utilizados frecuentemente en el LES. Dosis, indicaciones y principales efectos adversos.

Medicamento	Dosis	Indicaciones frecuentes	Efecto adverso frecuente
AINEs, analgésicos	Dosis límite superior.	Artralgia, artritis, serositis.	Gastrointestinales, renales cardiovasculares, alergias.
Corticoides tópicos	1 aplicación 3v/día.	Lupus cutáneo.	Atrofia, despigmentación, infección, foliculitis.
Protector solar	FPS >30-3v/día.	Lupus cutáneo.	Dermatitis de contacto.
Prednisona o Prednisolona	0,1-1 mg/kg/día	Artritis, serositis, compromiso de órganos (lupus leve o grave)	Cushing, infecciones, HTA, diabetes, acné, glaucoma necrosis ósea, osteoporosis, insuficiencia cardiaca.
Metilprednisolona	1gr-IV/día/3días.		

Hidroxicloroquina	200-400 mg/día	Artritis, serositis, lupus piel, (lupus leve o grave)	Daño retina, agranulocitosis Anemia, miocardiopatía, neuropatía, convulsiones.
Cloroquina	250 mg/día.		
Metotrexato	7,5-25 mg/semana.	Artritis, lupus cutáneo.	Teratogenia, citopenias, fibrosis pulmonar, infección supresión medular, toxicidad hepática.
Leflunomida	20 mg/día.	Artritis, nefritis.	Teratogenia, infecciones, toxicidad hepática, fibrosis.
Ciclofosfamida	Oral: 1,5-3 mg/kg/día. IV:0,5-1gr/mt ² /mes/6 meses. Considerar MESNA.	Compromiso renal, neuropsiquiátrico hematológico, lupus grave.	Teratogenia, cistitis, cáncer supresión médula, infección citopenias, esterilidad.
Micofenolato de mofetil	2-3 gr/día.	Compromiso renal, hematológico, lupus grave.	Teratogenia, diarrea, tos, infección, edema, fiebre.
Azatioprina	2-3 mg/kg/día.	Compromiso renal, hematológico, lupus grave.	Teratogenia, citopenia, supresión medular, infección, pancreatitis.
Rituximab	1gr/semana/2v/6- 12/meses.	Terapia de excepción, refractoriedad en lupus grave.	Infección, citopenias, leucoencefalopatía.
Inmunoglobulinas IV	400-1000 mg/kg/día 2-5/días.	Compromiso hematológico o neuropsiquiátrico grave, SA lupus grave refractario.	Sobrecarga de volumen

Una manera de minimizar los riesgos de los efectos adversos es realizar exámenes de pesquisa antes de comenzar la terapia y durante el tratamiento con una frecuencia que suele ser entre 1 y 3 meses.

Por otra parte, en los enfermos con lupus se presenta frecuentemente comorbilidad, que puede formar parte del LES o del daño de órganos asociado con la enfermedad como por ejemplo anemia crónica, hipertensión arterial, distintos grados de insuficiencia renal, trombosis, osteoporosis, osteonecrosis, miopatías, dislipidemias, aterosclerosis acelerada, fenómeno de Raynaud, cuadros de depresión o de ansiedad, convulsiones entre otros, todos cuadros que deben ser tratados precoz e intensamente^{7,47} (Ver recomendación 6 y flujograma 3)

Recomendación 7.

Los fármacos que se utilizan en el LES son variados y su elección depende del grado de actividad y severidad de la enfermedad. En el LES leve a moderado se pueden utilizar corticoides en dosis bajas, antimaláricos y metotrexato (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A) en los paciente con LES grave se pueden utilizar corticoides en dosis altas, hidroxiclороquina e inmunosupresores como ciclofosfamida (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A) azatioprina (GRADO DE RECOMENDACIÓN: B) o micofenolato de mofetil. GRADO DE RECOMENDACIÓN: A) y ocasionalmente terapias de rescate. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: D) Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos adversos de estas terapias

8. Diagnóstico de nefropatía lúpica.

¿Cuáles son las bases del diagnóstico de la nefropatía lúpica?

El compromiso renal es una de las manifestaciones más graves del LES. Su prevalencia es de alrededor de 50%¹⁰¹ y si no se trata puede causar insuficiencia renal terminal en el lapso de 5 a 10 años¹⁰². En la mayoría de los casos se presenta en pacientes con LES activo¹⁰³. La presentación más habitual es con signos de nefritis: proteinuria, hematuria microscópica, cilindruria (**Nivel de Evidencia 2a**) e hipertensión arterial. Como síndrome nefrótico se presenta hasta en 30 a 40 % y como nefritis rápidamente progresiva en cerca de 10 %¹⁰⁴; en algunos pacientes puede ser subclínica. Los factores de riesgo para desarrollar nefritis lúpica son: serositis¹⁰⁵, anemia severa¹⁰⁵, trombocitopenia²⁹, presencia de anticuerpos anti DNA, hipocomplementemia²⁴ y los factores de riesgo de insuficiencia renal: Magnitud de la proteinuria^{5,106}, anemia severa¹⁰⁷, trombocitopenia¹⁰⁸, anti-DNA²² creatinina basal^{29,109}.

Tipos de compromiso renal por Lupus

Existen diferentes subtipos histopatológicos en la nefritis lúpica y el tratamiento varía según ellos¹¹⁰. Puede haber sobreposición de subtipos y no es rara la evolución de un subtipo a otro, en forma espontánea o por efecto de la terapia¹⁰⁷. La clasificación actual, basada en características de la microscopía óptica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica, se divide en seis subtipos¹¹¹.

Clase I:	Nefritis mesangial mínima
Clase II:	Nefritis mesangial proliferativa
Clase III:	Nefritis focal
Clase VI:	Nefritis difusa segmentaria o global
Clase V:	Nefritis membranosa
Clase IV:	Esclerosis avanzada

Utilidad de la biopsia renal ⁴⁴:

La biopsia renal en el LES permite confirmar la etiología lúpica del compromiso renal; identificar compromiso más grave “enfermedad proliferativa” detectar el daño glomerular y tubular; detectar lesiones microtrombóticas asociadas a antifosfolípidos; diferenciar entre lesiones inflamatorias activas y lesiones crónicas o daño ya establecido **(Nivel de Evidencia 2a)**.

Recomendación 8.

Para lograr una detección precoz de nefritis lúpica se deben hacer análisis de orina, medir proteinuria y realizar estudios de función renal en forma regular. Se debería practicar una biopsia renal fundamentalmente a los pacientes que presenten alteraciones significativas, sugerentes de actividad, refractariedad o recaídas no explicadas por otra causa. (GRADO DE RECOMENDACIÓN B)

9. Tratamiento de la nefropatía lúpica.

¿Cuáles son los principales esquemas terapéuticos para la nefropatía lúpica?

Los objetivos del tratamiento de la nefropatía lúpica son inducir una respuesta rápida, reducir la insuficiencia renal terminal (IRT) y la mortalidad, prevenir recaídas, tener mínimos efectos secundarios. Además debe estar disponible y tener una buena relación costo/beneficio.

La terapia depende del tipo patológico:

- Nefropatía Clase I. No requiere terapia específica ¹¹²
- Nefropatía Clase II. La Clase II es de compromiso mesangial. Su presentación más frecuente es como una nefropatía silente¹¹³. El pronóstico es bueno y sólo 1 de cada 4 evoluciona hacia una nefropatía evidente¹¹⁴. La necesidad de terapia y el tipo de tratamiento son controvertidos.
- Nefropatías Clase III y IV (proliferativas)

Si bien el pronóstico es peor para la clase IV, en ambos casos existe posibilidad de progresión hacia insuficiencia renal, por lo que la terapia será considerada en conjunto. Se acepta que el tratamiento debe incluir una fase de inducción con terapia inmunosupresora intensiva, seguida por un período denominado fase de mantención ⁴⁴.

Fase de inducción. Varios estudios y metanálisis han demostrado que el uso de ciclofosfamida (CFF) asociada a corticoides es mejor que el solo uso de corticoides solos ^{115,116}.

El uso de ciclofosfamida en pulsos mensuales intravenosos por 6 meses demostró ser superior a la ciclofosfamida oral ⁸⁷. **(Nivel de Evidencia 1)**

La terapia prolongada disminuye la tasa de recaída, pero mantiene una alta tasa de falla ovárica e infecciones⁸⁸.

Para disminuir los efectos secundarios se desarrolló una terapia con ciclofosfamida acortada y en dosis más bajas, seguida por azatioprina hasta completar 30 meses (Euro-Lupus)⁸⁹. Se comparó terapia con dosis altas de CFF (0,5 g/m²) hasta un máximo de 1500 mg/pulso en dosis mensual por 6 meses y luego 1 pulsos cada 3 meses (completando un año) con pulsos quincenales de 500 mg de CFF por 3 meses (6 pulsos) posteriormente se continuó con azatioprina (AZA) 2 mg/kg/día hasta completar 30 meses. En pacientes europeos la efectividad es similar con ambos esquemas, pero la tasa de infecciones disminuye con el esquema de dosis bajas de CFF. **(Nivel de Evidencia 1)**

El Micofenolato mofetil (MMF) es otro inmunosupresor que se ha utilizado en la terapia de inducción. Varios estudios aleatorizados de corto plazo muestran una eficacia igual a CFF en inducir remisión, con menos efectos secundarios^{90,91,117} pero con mayor frecuencia de recaídas. **(Nivel de Evidencia 1b)**

Los corticoides han sido usados en altas dosis (1 mg/kg/día de prednisona) en la fase inicial (4 a 6 semanas) con una disminución progresiva hasta llegar a 5 a 10 mg/día en el lapso de unos 3 meses y en la etapa de mantención.

Fase de mantención. Diversos estudios y un meta-análisis han comparado las terapias inmunosupresoras a largo plazo¹¹⁸. La tasa de recaída con CFF en la mantención ha demostrado ser superior y además presentar más efectos secundarios que el uso de AZA o MMF hasta por 3 años. **(Nivel de Evidencia 1a)**

Otras drogas: Rituximab, se ha usado en pacientes con nefropatía lúpica severa que no han respondido a terapia habitual de inducción, con resultados satisfactorios, aunque su uso en esta indicación todavía no ha sido aprobado por las agencias regulatorias de EEUU o Europa¹¹⁹.

- Nefropatía Clase V o membranosa.

Representa alrededor del 20 % de las nefritis lúpicas. Se presenta como proteinuria, frecuentemente síndrome nefrótico y sólo ocasionalmente evoluciona hacia insuficiencia renal, pero su pronóstico es muy variable. Además presenta comorbilidades producto del síndrome nefrótico^{120,121}. Hasta la fecha no se ha determinado cuál es el tratamiento óptimo a seguir¹²². Para disminuir la proteinuria se usan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o inhibidores ARA II¹²³. En casos graves se debe considerar el uso de inmunosupresores¹²⁴ como la ciclofosfamida y tacrolimus asociado a glucocorticoides.

Seguimiento: Se recomiendan controles médicos mensuales durante la fase de inducción, asegurar un buen control de la hipertensión arterial y la evolución de exámenes como

hemograma, VHS, perfil bioquímico, creatinina, C3 y C4 y examen de orina completa. Durante la fase de mantención realizar controles cada tres meses. Una rápida respuesta, definida por disminución de la creatinina y proteinuria <1 g/día a los 6 meses, predice una buena respuesta a largo plazo¹²⁵.

Insuficiencia renal terminal. Cerca del 10 % de los pacientes llega a insuficiencia renal terminal, tasa que se ha mantenido en los últimos 15 años¹²⁶. Para disminuir esta progresión se han utilizado inhibidores IECA y ARA II en las nefropatías proliferativas y membranosa¹²³. La supervivencia de los pacientes en diálisis y la de los pacientes sometidos a trasplante renal es similar a los con otras causas de IRT. La supervivencia de los pacientes trasplantados es mejor que la de los en diálisis^{127,128,129}. **(Nivel de Evidencia 3)**

Recomendación 9.

El tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa (clases III y IV) incluye una fase de inducción con corticoides en dosis altas, combinados con inmunosupresores como ciclofosfamida en pulsos por vía endovenosa mensual, o micofenolato mofetil; y una fase de mantención, con corticoides en dosis decrecientes e inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetil o ciclofosfamida (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A). La ciclofosfamida parece tener mayor efectividad pero mayor frecuencia de efectos adversos que micofenolato de mofetil en la inducción. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A) Los pacientes con falla renal terminal pueden ser sometidos a trasplante renal con mejores expectativas de vida que con la diálisis. (GRADO DE RECOMENDACION: B)

10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES

¿Cuáles son las bases del diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES?

El sistema nervioso central y el periférico pueden ser blanco de ataque del LES secundarios a mecanismos inflamatorios y vasculares. Existen múltiples formas de presentación, ordenadas en la Clasificación de las Manifestaciones Neuropsiquiátricas del LES (MNPLES) propuesta por ACR en 1999¹³⁰. Se presentan entre el 30-40% de los pacientes, habitualmente al inicio de la enfermedad y como parte de un cuadro de actividad generalizada.

El estudio de un paciente con sospecha de MNPLES se inicia con la historia clínica y examen físico (HyE) y frecuentemente es necesaria la participación de neurólogos o psiquiatras para optimizar la formulación diagnóstica. A través de una HyE rigurosos, el clínico se puede aproximar al diagnóstico de causas que simulan actividad del LES, descartar complicaciones de este o de su terapia y detectar otras causas de compromiso neurológico independientes del LES como encefalopatía hipertensiva, infección del SNC, influencia de sustancias tóxicas, trastornos endocrinos, metabólicos; o alteraciones neurológicas primarias (esclerosis múltiple,

epilepsia, enfermedad de Parkinson) o psiquiátrica (esquizofrenia, bipolaridad) o una reacción adversa a fármacos ¹³¹. **(Grado de Evidencia 1c)**

Frente a un paciente con MNPLES, se debe diferenciar si la etiología es la actividad inflamatoria de la enfermedad o la presencia de un fenómeno vascular secundario a un síndrome antifosfolípido (SAF) asociado. Esta complicación se ve en cerca del 14,5% y las manifestaciones más frecuentes son cefalea, trastornos del ánimo, convulsiones, disfunción cognitiva, AVE, psicosis y estado confusional agudo. Así también las menos prevalentes son plexopatía, disautonomía, afección de nervios craneales, síndrome de Guillain Barre y fenómenos desmielinizantes¹³². Otras manifestaciones asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípido son amaurosis *fugax*, trombosis de senos cerebrales, corea, demencia, cefalea, migraña y mielitis transversa¹³³. Para la mayoría de las MNPLES los factores de riesgo son la actividad y el daño producido por el LES y los eventos neuropsiquiátricos previos¹³⁴. Para los AVE, los factores de riesgo son los mismos que para la enfermedad aterosclerótica, que son modificables por hábitos de vida saludable ^{135,136,137,138,139,140}

Existen esfuerzos para sistematizar el estudio de las MNPLES, uno de ellos, las recomendaciones EULAR, hacen una extensa y profunda búsqueda y análisis de datos¹⁴¹. Inicialmente se debe contar con exámenes generales, como hemograma y VHS para evaluar presencia de infección o actividad del LES, medición de electrolitos plasmáticos, función hepática y renal, niveles de vitaminas y niveles de las hormonas tiroideas. Enseguida, la determinación de auto anticuerpos, como anti DNA y los niveles de complemento (C3, C4) ayudan a determinar actividad del LES. Los anticuerpos anti proteína P ribosomal tienen un uso limitado debido a su baja sensibilidad y escasa disponibilidad. Los anticuerpos anti neuronales también son de utilidad limitada, pero pueden ayudar en casos de cefalea o convulsiones con RNM alterada^{142,143}. Los anticuerpos antigangliósidos¹⁴⁴ y otros anticuerpos no están disponibles para su uso en clínica.

Por otra parte, la evaluación cognitiva con pruebas validadas permiten calificar el trastorno y evaluar la terapia ¹⁴⁵ por lo que son necesarias tanto en disfunción cognitiva como en los estados confusionales agudos y enfermedad psiquiátrica **(Grado de Evidencia 1c)**

El estudio de líquido cefalorraquídeo está indicado para descartar infecciones del SNC pero no permite distinguir entre los diferentes tipos de MNPLES ni diferenciar de otras causas no lúpicas. En caso de cuadros desmielinizantes es obligatorio el análisis de bandas oligoclonales ^{146,147}. El electroencefalograma solo ha demostrado ser de utilidad en casos de manifestaciones convulsivas, con sensibilidad y especificidad sobre el 80%, pero tiene índices muy inferiores en casos de manifestaciones focales ¹⁴⁸, puede encontrarse anormal en un 60 a 70% y ayuda a evaluar las recurrencias y a monitorizar la terapia anticonvulsivante ^{149,150}. La

electromiografía y velocidad de conducción tiene indicación en los casos de neuropatías periféricas y para distinguir neuropatías desmielinizantes de las axonales¹⁴⁰.

La ecografía transcraneana ha sido útil para la detección de micro émbolos, con sensibilidad y especificidad de alrededor de 93%, sin embargo su utilidad disminuye en casos de AVE agudos o en convulsiones^{151,152}. La resonancia nuclear magnética tradicional es el examen de elección en MNPLES, con mejores resultados que la tomografía axial computarizada. Su mayor utilidad está en descartar infección, tumores, abscesos y eventos focales o difusos; su sensibilidad decae en eventos agudos¹³⁸. **(Nivel de Evidencia 1c)**

Las lesiones de tamaño mediano, múltiples y bi-hemisféricas tienen una mayor especificidad en MNPLES, pero no son patognomónicas. Hallazgos compatibles con atrofia cerebral son frecuentes en pacientes con MNPLES (15 a 40%) aunque su especificidad es baja; tiene correlación positiva con factores de riesgo como edad, duración de la enfermedad, HTA, valvulopatías y SAF y con la dosis acumulativa de glucocorticoides^{153,154}

La secuencia DWI puede mejorar la sensibilidad mostrando alteraciones en pacientes con RNM convencionales normales. Puede detectar tempranamente lesiones isquémicas agudas y discriminar entre lesiones recientes y antiguas¹⁵⁵.

Los resultados de la RMN también se pueden mejorar con la espectroscopia, que aumenta la sensibilidad y la posibilidad de cuantificar la magnitud de las lesiones¹⁵⁶

Estudios funcionales como el SPECT permiten detectar déficits en regiones frontales, parietales y temporales, tanto focales como difusas.

La realización de PET/FDG si bien puede mejorar la sensibilidad de RNM detectando déficit de perfusión y déficit metabólicos, tiene un costo mayor, tiene altas dosis de radiación, por lo que su uso es excepcional¹⁵⁷.

El tratamiento de una MNPLES es un desafío y puede ser diferente según su naturaleza trombótica o inflamatoria. Así si la MNPLES se debe a un fenómeno inflamatorio como: meningitis aséptica, neuritis óptica, mielitis transversa, neuropatía periférica, convulsiones, psicosis y estado confusional agudo; la intervención mejor evaluada son los glucocorticoides, especialmente la metilprednisolona EV con o sin otro inmunosupresor como azatioprina o ciclofosfamida^{158,159}. **(Nivel de Evidencia 1b)** En aquellos caso más severos podría intentarse intervenciones como plasmaferesis, inmunoglobulina intravenosa o rituximab^{160,161,162}. En aquellas MNPLES de origen trombótico, relacionadas a SAF se recomiendan los antiagregantes plaquetarios (aspirina) y la anticoagulación. En las otras manifestaciones asociadas a SAF como corea, neuritis óptica isquémica y mielopatía refractaria han sido usadas ambas^{163,164,165}. **(Nivel de Evidencia 2a)** Si bien no hay datos provenientes de estudios prospectivos, datos obtenidos de cohortes sugieren un potencial beneficio de los antiagregantes

plaquetarios en los pacientes lúpicos con títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos sin las manifestaciones del SAF ^{166,167,168}.

En la revisión Cochrane de 2011 se analizó el efecto de ciclofosfamida y corticoides en MNPLES, se demostró que los sujetos del grupo de ciclofosfamida lograba a los 24 meses mejoría significativa en *score* SLEDAI, número de convulsiones, EEG, retiro de glucocorticoides y adherencia al tratamiento. El número pequeño de estudios y el reducido tamaño muestral no permitieron extraer conclusiones definitivas ¹⁶⁹.

Recomendación 10.

El diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES debe incluir un adecuado abordaje clínico y el uso de exámenes de laboratorio, pruebas cognitivas y de imágenes, como la RNM (GRADO DE RECOMENDACION: A) Si la causa de la manifestación es inflamatoria, el tratamiento con corticoides e inmunosupresores es beneficioso (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A) Si la causa es trombótica, la anticoagulación y los antiagregantes plaquetarios son de utilidad (GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)

11. LES y síndrome antifosfolípido (SAF)

¿Cuáles son las bases para sospechar, diagnosticar y tratar el SAF secundario a LES?

El SAF es una condición protrombótica adquirida, mediada por autoanticuerpos que puede acompañar al LES en cerca de un 30% de los casos y amerita consideraciones especiales de diagnóstico y tratamiento. En la mitad de los casos el SAF coexiste con otra enfermedad, especialmente con LES, denominándose SAF secundario; pero también puede existir como entidad única, lo que se denomina SAF primario.

Se han establecido criterios de clasificación basados en el cuadro clínico y en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (ac-AFL) (Criterios revisados de Sydney) ¹⁷⁰

Criterios de clasificación para SAF ¹⁷⁰

Criterios clínicos:

1. Trombosis: Uno o más episodios de trombosis venosa o arterial o de vaso pequeño, en cualquier órgano o tejido. Confirmada por criterios objetivos y validados.
2. Morbilidad de embarazo:
 - a. Una o más muertes fetales con más de 10 semanas de gestación; con morfología fetal normal.
 - b. Uno o más nacimientos prematuros, antes de 34 semanas de gestación, de un niño morfológicamente normal, debido a eclampsia/pre-eclampsia o insuficiencia placentaria.

- c. Tres o más abortos espontáneos consecutivos de causa no explicada, antes de 10 semanas de gestación; habiéndose excluido alteraciones cromosómicas en ambos padres y alteraciones anatómicas u hormonales en la madre.

Criterios de laboratorio:

- a. Presencia de anticoagulante lúpico en el plasma, en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas.
- b. Presencia de anticuerpos anticardiolipinas clase IgG y/o IgM, en suero o plasma, en títulos moderados u altos, en dos o más ocasiones, separadas por 12 semanas.
- c. Presencia de anticuerpo anti beta2 glicoproteína I clase IgG u IgM en suero o plasma, en títulos mayores al percentil 99%, presentes en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas.

Las detecciones deben ser realizadas con técnicas y/o criterios estandarizados.

Consideraciones para la clasificación

1. Debe cumplirse al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.
2. No clasificar como SAF si hay menos de 12 semanas o más de 5 años, entre la prueba de laboratorio positiva y la manifestación clínica.
3. La presencia de otros factores de trombofilia, heredados u adquiridos no descartan el diagnóstico.

Los pacientes con SAF pueden tener además manifestaciones clínicas, que no están incluidas en los criterios de clasificación ^{171,172}; *livedo reticularis*, ulceraciones cutáneas, lesiones cutáneas que semejan vasculitis, trombocitopenia, enfermedad cardíaca (insuficiencia/estenosis mitral y/o aórtica; engrosamiento valvular) manifestaciones neurológicas no trombóticas (migraña, epilepsia, mielitis transversa) manifestaciones renales (microangiopatía trombótica de arteriolas o capilares glomerulares) Otra forma de expresión es el SAF catastrófico (SAFC) que es una entidad grave de alta mortalidad, debida a trombosis simultanea o que ocurren en el plazo de días en diferentes órganos y con falla multiorgánica sistémica.

En ciertos casos puede ser difícil diferenciar SAF secundario de SAF primario¹⁷³ ya que existen manifestaciones clínicas que les son comunes, como: proteinuria, pleuritis, trombocitopenia, anemia hemolítica y convulsiones. A su vez, los ANA pueden estar presentes en el SAF primario, pero no así los anticuerpos anti ENA ni los anti DNA.

La persistencia en el tiempo de los ac-AFL es importante para el diagnóstico, ya que otras situaciones, como algunas infecciones, pueden dar positividad en forma transitoria. La frecuencia de ac-AFL en el LES varía entre 16 y 55% en las distintas series; algunos autores recomiendan determinarlos en forma rutinaria; a veces pueden estar asociados a la actividad de la enfermedad. También pueden presentarse sin la existencia de fenómenos trombóticos

aparentes. Para muchos autores la presencia de ac-AFL, principalmente anti beta 2 GPI se asocia a futura trombosis y aterosclerosis prematura, por lo que sería de beneficio usar en ellos aspirina en dosis bajas y terapia con estatinas.

El SAF puede tener efecto en la expresión del LES, pueden exacerbar por ejemplo, una glomerulonefritis lúpica por agregar complicaciones como infarto renal, trombosis de arteria o vena renal. Los ac-AFL también parecen contribuir a las manifestaciones neurológicas del LES como convulsiones, accidentes vasculares y mielitis transversa; y a la hipertensión pulmonar del LES. De los SAF reportados, la mitad tiene LES o *Lupus like*, que estando inactivos, han sido gatillados por alguna infección o cirugía; este grupo de pacientes tiene una alta mortalidad.

El tratamiento del SAF^{166,167,168,174} tiene dos pilares fundamentales: antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. No se usan corticoides ni inmunosupresores en el SAF primario; sí, en el secundario a LES.

La prevención primaria de trombosis en pacientes con ac-AFL positivos persistentes, es aún tema de debate. Sin embargo la mayoría de autores preconizan uso de dosis bajas de aspirina (81- 100mg/d)¹⁶⁷ **(Nivel de Evidencia 2)** y/o hidroxiquina en LES. También hay que considerar en la prevención primaria la corrección de otros factores de riesgo de trombosis como uso de anticonceptivos, hipertensión arterial, diabetes mellitus, elevación de LDL colesterol, disminución de colesterol HDL, tabaquismo, sobrepeso, sedentarismo, entre otros.

En la prevención secundaria de trombosis, se utiliza anticoagulación prolongada, muchas veces de por vida ¹⁷⁴ **(Nivel de Evidencia 1a)**. El INR adecuado es también motivo de discusión. Se sugiere un INR >2,5 siempre, e INR >3 en casos de trombosis arterial y trombosis recurrentes y a veces asociado a aspirina. También está indicada la profilaxis en periodos de riesgo como las intervenciones quirúrgicas o la inmovilización prolongada.

La prevención de la recurrencia de muerte fetal en pacientes con historia previa es con aspirina en dosis bajas y heparina, preferentemente de bajo peso molecular ¹⁷⁴. **(Nivel de Evidencia 1a)** Pacientes previamente anticoaguladas que se embarazan deben reemplazar warfarina por heparina, durante el primer trimestre. En pacientes embarazadas o con historia de aborto espontáneo de un embarazo menor de 10 semanas, hay debate, pero la mayoría indica aspirina en dosis bajas. (Nivel de Evidencia

En SAF se usa anticoagulación, corticoides, plasmaferesis^{175,176} gammaglobulina endovenosa¹⁷⁷, y en forma anecdótica rituximab o trasplante de células madre¹⁷⁸.

Recomendación 11.

Sospechar y estudiar un SAF en todas las pacientes con LES que presenten trombosis, abortos a repetición, mortinatos o partos prematuros. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, sin cuadro clínico de SAF se puede usar bajas dosis de aspirina. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: B) En pacientes con SAF y trombosis aguda se debe iniciar heparina, posteriormente cambiar a warfarina; la duración del tratamiento es indefinida (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A) En pacientes embarazadas con SAF se debe usar aspirina y heparina. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)

12. LES y embarazo

¿Está contraindicado el embarazo en una paciente lúpica y cuáles son los riesgos para la madre y el feto?

Se considera que la fertilidad en la mujer con lupus es normal, por lo que un embarazo es probable. Sin embargo, es necesario que este sea planificado ya que existen mayores riesgos para la embarazada con lupus y el feto^{179,180,181}. **(Nivel de evidencia 2a)**

Las condiciones básicas para planificar un embarazo en la paciente lúpica son:

- Información adecuada para una decisión responsable.
- Evaluación y seguimiento multidisciplinario.
- Inactividad del LES a lo menos seis meses, idealmente un año.
- Función renal normal o solo discretamente alterada: creatinina ≤ 1.50 mgr%, clearance de creatinina \geq a 50 ml/m y albuminuria ≤ 3 gr/24 horas.
- Ausencia de compromiso neurológico.
- Determinación de anti DNA y C3/C4
- Determinación de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína I).
- Determinación de anticuerpos anti Ro y anti La por la implicancia que tienen en el lupus neonatal.
- Mantención de terapia esteroidal según cuadro clínico.
- Mantención de la hidroxicloroquina.

Dificultades en el manejo de la embarazada con LES.

1. Influencia del embarazo sobre el LES.

a. Reactivación del LES.

En el embarazo el LES puede reactivarse, lo que se ha relacionado al grado de actividad de la enfermedad previo al embarazo. La reactivación puede aparecer en cualquier momento, especialmente en el primer trimestre y puerperio^{182,183}.

b. Diagnóstico diferencial con pre-eclampsia/eclampsia (Pre-E)

Es difícil diferenciar entre actividad lúpica y Pre-E ya que comparten manifestaciones; además la Pre-E es más frecuente en el LES que en la población general, especialmente si existe nefropatía ^{184,185}. **(Nivel de Evidencia 2a)** En la actividad lúpica puede aparecer proteinuria, hematuria, leucocituria, cilindruria (celulares) disminución de C3/C4, positivización o elevación de anticuerpos anti DNA; convulsiones y otras manifestaciones clínicas de actividad lúpica con o sin HTA; en la Pre-E aparece HTA y puede haber convulsiones, proteinuria pura, no se aprecian cilindros en la orina, no responde a la terapia del LES y remite después del parto ¹⁸⁷.

2. Influencia del LES sobre el embarazo.

a. Pérdida fetal.

La frecuencia de abortos es mayor en el lupus que en la población general y se relaciona con la actividad lúpica, SAF, compromiso renal y antecedentes de abortos previos ^{182,183}. **(Nivel de Evidencia 2a)**

b. Parto prematuro.

Se relaciona con la actividad lúpica, la actividad serológica y también con la HTA, pre-eclampsia, *distress* fetal y la rotura prematura de membranas ¹⁸³.

c. Lupus neonatal.

Se relaciona con la presencia en la madre de anticuerpos anti Ro y anti La. Se caracteriza principalmente por bloqueo aurículo ventricular completo (BCC) o parcial, *rash* discoide, fotosensibilidad, citopenias, hepatoesplenomegalia, miocarditis, pericarditis.

Manejo del embarazo y LES.

Se considera importante realizar:

- a. Monitorización de la actividad del LES y monitorización del crecimiento fetal con Ecografía cada 4 u 8 semanas según la paciente individual.
- b. Tratamiento farmacológico del LES según su actividad y la clasificación de seguridad de *Food and Drug Administration* (FDA) ¹⁸⁶ equilibrando el riesgo de la actividad del LES y del fármaco utilizado para la madre y el feto, con el eventual beneficio del medicamento para ambos, utilizando las dosis mínimas necesarias. **(Anexo 4)** Categorías para el uso de fármacos en el embarazo)

Principales fármacos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Riesgo B.

Pueden usarse durante los dos primeros trimestres, pero evitarlos en el tercero porque inhiben el cierre del *ductus arteriosus* ¹⁸⁷. La aspirina ≤ 100 mgr/día, no interfiere la agregación plaquetaria fetal o flujo sanguíneo en el *ductus* ¹⁸⁸. **(Nivel de Evidencia 1c)**

La mayoría de los AINEs pueden usarse durante la lactancia, pero tienen asociación con ictericia o *kernicterus*¹⁸⁹. Preferir los de vida media corta.

Glucocorticoides. Riesgo B.

Son más seguros aquellos metabolizados en la placenta: prednisona, prednisolona, metil prednisolona, hidrocortisona. Aún así, se deben evitar dosis equivalentes >20 mg/día de prednisona por el riesgo de pre-eclampsia o diabetes gestacional¹⁸⁷. **(Nivel de evidencia 1c)**

La dexametasona y betametasona atraviesan la barrera placentaria, actuando sobre el feto, y están indicados en miocarditis y pericarditis fetal del lupus neonatal.

La concentración de los corticoesteroides en la leche materna es baja. Se consideran seguras dosis equivalentes <20 mgr/día de prednisona¹⁹⁰.

Antimaláricos. Riesgo C.

La hidroxiquina se considera segura durante el embarazo ya que disminuye el riesgo de reactivación del LES y mejora el pronóstico de la nefritis¹⁸³. El riesgo de su suspensión es mayor que el riesgo hipotético para el feto¹⁸⁹. **(Nivel de Evidencia 1c)** Se la considera segura durante la lactancia.

Azatioprina. Riesgo D.

Puede provocar parto prematuro, bajo peso al nacer, ictericia y distress respiratorio. Solo se podría utilizar cuando es indispensable. Evitar su uso durante la lactancia^{182,183,189}.

Ciclofosfamida. Riesgo D.

Contraindicada durante el embarazo salvo riesgo materno vital y ausencia de terapia alternativa. Puede provocar disminución del crecimiento fetal, cierre prematuro de las suturas craneales, anomalías auditivas, alteración del número y forma de los dedos y anomalías de los vasos coronarios^{189,191}. Se excreta por la leche materna. No usar durante la lactancia.

Micofenolato de mofetil. Riesgo D.

Evitarla durante el embarazo. Se describen malformaciones fetales de cuerpo calloso y dedos^{183,189}. No usar durante la lactancia.

Ciclosporina A. Riesgo D.

Poca experiencia en su uso, se ha descrito que provoca disminución del crecimiento fetal^{182,189}. Evitarla durante el embarazo. No usar durante la lactancia

Inmunoglobulina intravenosa. Riesgo C.

Puede ser útil en el compromiso hematológico y renal severo. No se han descrito malformaciones congénitas en humanos¹⁸³.

Rituximab. Riesgo C.

Escasas comunicaciones sobre su uso en embarazo lúpico.

Se han descrito casos de linfopenia neonatal transitoria. No se aconseja su uso. Indicar solo si no hay otra opción¹⁸⁹. No usar durante la lactancia.

Metotrexato (MTX) Riesgo X.

Contraindicado su uso. Tiene efecto teratogénico. Medidas anticonceptivas durante su uso y suspender al menos 4 meses antes de la concepción^{189,192}.
Contraindicado en la lactancia.

Leflunomida. Riesgo X.

Su uso está contraindicado con similares reparos que el MTX¹⁸⁹. En caso de uso previo y reciente, podría eliminarse utilizando colestiramina.

Situaciones especiales o críticas.

1. Embarazo no planificado en presencia de actividad lúpica. Evaluar actividad del LES, especialmente la función y actividad renal. Solicitar anticuerpos antifosfolípidos, anti Ro y La. Control en conjunto con ginecoobstetra y si es necesario con nefrólogo.
2. Embarazo en presencia de anticuerpos anti Ro y La. En un 2 a 5% de los casos puede aparecer lupus neonatal, la posibilidad sube a 20% en el embarazo siguiente¹⁹³. Conducta: Ecografía semanal entre las semanas 16 a 24 para pesquisar aparición de BCC. Flujometría *doppler* feto placentaria: la ausencia de flujo diastólico es de mal pronóstico. Perfil biofísico: movimientos, respiración, líquido amniótico. Si el bloqueo es reciente o se asocia a miocarditis, falla cardíaca congestiva o *hidrops* fetal se puede usar dexametasona la que no es metabolizada por la placenta y actúa a nivel fetal. En casos de *hidrops* fetal severo se preconiza el uso de plasmaféresis^{193,194}.
3. Embarazo en presencia de hipertensión arterial y proteinuria. Los antihipertensivos de elección son la alfametildopa y el labetalol a dosis habituales. Están contraindicados los inhibidores de ECA. Si es necesario, pueden ser usados nifedipina y diuréticos de asa. Los betabloqueadores han sido asociados con disminución del crecimiento intrauterino¹⁹⁵.
4. Embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos. (Ver Recomendación 9)

Parto y cuidados obstétricos hacia el final del embarazo.

El embarazo planificado debe llegar a su término normalmente. La vía de parto es un criterio obstétrico ya que el LES no es indicación de cesárea¹⁸⁴.

Lactancia.

Contraindicada solo si se usan agentes citotóxicos, AINEs de vida media larga o altas dosis de corticoides.

Terapia de reemplazo hormonal

Terapia de reemplazo hormonal (TRH). Ponderar su uso con el riesgo potencial, aunque bajo, de reactivación lúpica ^{196,197,198}. Contraindicada en presencia de ac-AFL, SAF, tromboembolismo, síndrome nefrótico, obesidad o tabaquismo.

Anticoncepción.

Preferir los métodos de barrera. Los dispositivos intrauterinos deberían evitarse por el riesgo de infecciones y meno-metrorragias. Pueden prescribirse anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos o solo progestágenos. Están contraindicados si hay actividad, presencia de ac-AFL, antecedentes de trombosis, SAF o síndrome nefrótico ¹⁸².

Recomendación 12.

El embarazo en el LES no está contraindicado si la enfermedad está inactiva por más de 6 meses y no existe compromiso renal severo, aunque puede haber mayor riesgo para la madre y el feto como pre-eclampsia y abortos GRADO DE RECOMENDACIÓN: B) El uso de hidroxicloroquina, prednisona y aspirinas en dosis bajas es aceptable en la embarazada lúpica. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A) El uso de inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida debe evitarse; aunque excepcionalmente puede considerarse su utilización evaluando el riesgo-beneficio de su uso, determinado por la gravedad de la enfermedad y el riesgo de daño al feto (GRADO RECOMENDACIÓN: D)

13. LES en niños.**¿Cuáles son las consideraciones más importantes para el diagnóstico y tratamiento de un niño con LES?**

El LES en niños o LES pediátrico (LESp) es una de las afecciones autoinmunes más frecuentes, después de la Artritis Idiopática Juvenil. Sus manifestaciones clínicas son semejantes a la de los adultos, aún cuando, algunos trabajos señalan que al comienzo hay un mayor compromiso renal, presencia de fiebre, corea, linfadenopatía y anticuerpos anticardiolipina. La edad promedio de inicio de la enfermedad fluctúa entre los 10-12 años y suele comenzar con compromiso del estado general, eritema malar y artralgias/artritis. Sin embargo, algunas manifestaciones no habituales como gastrointestinales (peritonitis, pancreatitis, vasculitis mesentérica) anemia hemolítica y/o púrpura trombocitopénico idiopático pueden ocurrir con frecuencia. La presencia de compromiso renal severo (30-60%) constituye uno de los principales marcadores de morbilidad y mortalidad en niños con LESp ^{199,200}.

La heterogeneidad clínica del LESp hace difícil su sospecha en un comienzo, razón por la cual la Academia Americana de Reumatología (ACR) ha establecido criterios que pueden ser útiles para que el pediatra sospeche esta enfermedad y pueda derivarlo al reumatólogo infantil¹⁵. Estos criterios se refieren fundamentalmente a la enfermedad en adultos, por lo que su validación en niños no está suficientemente establecida; salvo una publicación que corrobora su utilidad en pediatría²⁰¹.

El tratamiento del LESp depende de la gravedad de sus manifestaciones clínicas, por lo que el médico debe identificar si está en presencia de un LESp leve a moderado o ante un cuadro severo con compromiso de órganos vitales. En el caso de los cuadros leves, los corticoides en dosis bajas (0,25-0,50 mg/kg/día) junto con hidroxicloroquina es muy recomendable ya que esta además disminuye algunas comorbilidades²⁰². La fotoprotección y la suplementación de calcio son fundamentales.

En los casos de compromiso renal, se debe recurrir a corticoides en dosis altas (1-2 mg/kg/día) a pesar de sus efectos adversos, combinados a agentes inmunosupresores, manteniéndose por ahora el esquema clásico de ciclofosfamida en bolos mensuales y luego trimestrales por un plazo de 2 años, previa biopsia renal. De existir recaídas, otros inmunosupresores, como azatioprina o ciclosporina pueden ser utilizados. El uso en niños de micofenolato de mofetil y la introducción reciente del rituximab para aquellos casos refractarios, se encuentran en fase de evaluación⁸⁷.

Es de suma importancia el manejo adecuado de comorbilidades, tales como la hipertensión arterial, dislipidemia, depresión, entre otras, razón por la cual es necesaria la atención por un equipo multidisciplinario, que incluya a reumatólogo infantil, nefrólogos, psiquiatras, etc.

Los niños con LESp leve a moderado deben ser evaluado por lo menos cada 3 meses, en tanto, los casos severos deberían ser controlados inicialmente cada 30 días. Los controles deberán considerar tanto los aspectos clínicos como los de laboratorio. Es de suma importancia que fuera de evaluar la serología para el LESp, también se realicen mediciones para descartar compromiso de órganos (riñón, pulmón, corazón) y/o daño relacionado con la terapia. La sobrevida de los pacientes con LESp ha mejorado sustancialmente, pero hay que tener en cuenta que probablemente llegarán a la edad adulta con un rango de daño orgánico importante²⁰³.

Recomendación 13.

El pediatra debe sospechar LES frente a un niño con artralgias/artritis, nefropatía, decaimiento sin otra causa aparente, lesiones cutáneas o fotosensibilidad. El paciente debe ser derivado a un reumatólogo/inmunólogo pediatra para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento. El abordaje debe ser multidisciplinario, en un centro experimentado. (GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)

4. DESARROLLO DE LA GUÍA

4.1 Grupo de trabajo

El Comité de MINSAL y Sociedad Chilena de Reumatología para la confección de esta Guía clínica de LES, estuvo integrado por los siguientes especialistas en Reumatología y Medicina Interna o Pediatría *.

Nombre	Dependencia
Daniel Pacheco Rodríguez. (Coordinador)	Facultad de Medicina Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja-Arriarán.
Aurelio Carvallo Valenzuela	Facultad de Medicina Universidad de Chile. Hospital San Juan de Dios.
Lilian Soto Sáez	Facultad de Medicina, Universidad de Chile Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
Francisco Radrigán Araya	Hospital Dr. Sótero del Río Pontificia Universidad Católica de Chile.
Oscar Neira Quiroga	Facultad de Medicina Universidad de Chile. Hospital del Salvador.
Patricia Abumohor Gidi	Facultad de Medicina Universidad de Chile Clínica Las Condes.
Loreto Massardo Vega	Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.
Sonia Kaliski Kriguer	Facultad de Medicina Universidad de la Frontera.
Benito González Martín *	Facultad de Medicina Universidad de Chile Hospital Luis Calvo Mackenna.
Carmen Hernández Vásquez.	Facultad de Medicina Universidad de Concepción Hospital Regional Concepción.

4.2 Declaración de conflicto de intereses

Los autores no manifiestan tener conflicto de intereses.

4.3 Revisión Sistemática de la literatura

Para la elaboración de estas guías el grupo de trabajo realizó reuniones de organización en las que se definieron los temas y recomendaciones. Posteriormente se designaron responsables en los temas fijados. Cada responsable o autor realizó una revisión sistemática de la literatura del tema designado mediante una estrategia de búsqueda común y con palabras claves de acuerdo al

tema. La búsqueda se realizó en trabajos publicados hasta junio de 2011. Además de la revisión bibliográfica, se revisaron las siguientes guías clínicas:

1. EULAR recommendations for the management of systemic Lupus erythematosus (SLE) Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) Ann Rheum Dis 2008; 67: 195-205.
2. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Arthritis Rheum 1999;42(9):1785-96.
3. EULAR recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1269-1274.
4. Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Lupus Eritematoso Sistémico, 2011: 1-70

4.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones se realizaron de acuerdo a la evidencia encontrada por cada encargado, a través de comunicación vía electrónica y en reuniones de consenso del grupo de trabajo.

4.5 Validación de la guía

Se midió el grado de acuerdo respecto de las recomendaciones por el grupo de trabajo (10) y por un grupo de pares independientes (**6**) pertenecientes a la Sociedad Chilena de Reumatología y que además forman parte de unidades universitarias con programas acreditadas en la formación de reumatólogos. Para la medición se utilizó una escala de 0 a 10 puntos. El promedio de estos resultados se pueden observar en la Tabla 3.

Reumatólogos que participaron en la validación de la Guía.

Dr. Francisco Ballesteros Jaña. Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Dr. Carlos Fuentealba Pérez. Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Dra. Paula Pozo Lagos. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Universidad de Chile.

Dra. Cecilia Rojas Sepúlveda. Hospital San Juan de Dios.

Dra. Cecilia Trejo Rojas. Hospital San Juan de Dios.

Dra. Pamela Wurmman Kiblsky. Hospital Clínico JJAA. Universidad de Chile.

4.5.6 Vigencia y actualización de la guía

El plazo estimado de vigencia: Tres años, desde el momento de su publicación.

Tabla 1. Preguntas Seleccionadas para realización de la búsqueda Bibliográfica

NIVEL DE ATENCIÓN
<p>1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación. ¿Cuál es el rol del médico general o no especialista y cuáles son los criterios de derivación de los pacientes con sospecha o diagnóstico de LES?</p> <p>2. Rol del reumatólogo. ¿Por qué debe ser enviado al reumatólogo un paciente con sospecha o diagnóstico de LES?</p>
ABORDAJE GENERAL
<p>3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y las alteraciones de laboratorio más importantes para sospechar y hacer un diagnóstico precoz de LES?</p> <p>4. Pronóstico y gravedad. ¿Cuáles son las manifestaciones o condiciones que definen a un LES como lupus leve a moderado o lupus grave?</p> <p>5. Evaluación de actividad y daño en el LES. ¿Cómo se puede detectar la actividad y las recaídas del LES?</p> <p>6. Patología asociada al LES (Comorbilidad) ¿Hay mayor riesgo de comorbilidad (enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, infecciones, neoplasias y otras) asociadas al LES o su terapia?</p> <p>7. Fármacos que se utilizan en el LES y su toxicidad. ¿Cuáles son las indicaciones y principales efectos adversos de los fármacos más frecuentemente utilizados en el LES?</p>
PRINCIPALES COMPROMISOS GRAVES DEL LES
<p>8. Diagnóstico de la nefropatía lúpica. ¿Cuáles son las bases del diagnóstico de la nefropatía lúpica?</p> <p>9. Tratamiento de la nefropatía lúpica. ¿Cuáles son los principales esquemas terapéuticos para la nefropatía lúpica?</p> <p>10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. ¿Cuáles son las bases del diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES?</p> <p>11. LES y síndrome antifosfolípido (SAF) ¿Cuáles son las bases para sospechar, diagnosticar y tratar el SAF secundario a LES?</p>
SITUACIONES ESPECIALES
<p>12. LES y embarazo. ¿Está contraindicado el embarazo en una paciente lúpica y cuáles son los riesgos para la madre y el feto?</p> <p>13. LES en niños. ¿Cuáles son las consideraciones más importantes para el diagnóstico y tratamiento de un niño con LES?</p>

Tabla 2. Recomendaciones y enunciados. Grado de Recomendación según evidencia y grado de acuerdo (0-10) de expertos

	Grado de Recomendación	Grado de acuerdo (N)	
		Autores (10)	Pares (5)
1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación.	D	9,6	9.0
2. Rol del reumatólogo.	D	9,8	10
3. Sospecha y diagnóstico precoz.	D	9,5	9,4
4. Pronóstico y gravedad.	D	9,4	10
5. Evaluación de actividad y daño en el LES.	B	9,6	9,8
6. Patología asociada al LES y su tratamiento (Comorbilidad)	B, C	9,6	10
7. Fármacos que se utilizan en el LES.	A, B, D	9,6	9,2
8. Diagnóstico de la nefropatía lúpica.	B	9,3	9,2
9. Tratamiento de la nefropatía lúpica.	A, B	9,8	9,4
10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.	A, B	9,7	10
11. LES y síndrome antifosfolípido	A, B	9,3	9,2
12. LES y embarazo.	A, B, D	9,4	9.0
13. LES en niños.	D	9,7	9,3
Grado de acuerdo global.	-	9,62	9,53

Anexo 1. Abreviaturas y Glosario de Términos

ACR	Academia Americana de Reumatología
AINES	Agentes antiinflamatorios no esteroideos
ANA	Anticuerpos antinucleares
AZT	Azatioprina
CFF	Ciclofosfamida
DWI	Diffusion weighted Imaging
EA	Enfermedad aterosclerótica
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
FRCV	Factores Riesgo Cardiovascular
FDA	Food and Drug Administration
GLADEL	Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus
HCQ	Hidroxicloroquina.
LES	Lupus eritematoso
LESp	Lupus eritematoso pediátrico
MFM	Micofenolato de mofetil
MTX	Metotrexato
NCEP ATP III	Programa Nacional de Educación en Colesterol y al Panel de Tratamiento del Adulto
OMS	Organización Mundial de la Salud
SAF	Síndrome antifosfolípido
SNC	Sistema Nervioso Central
SAF	Síndrome antifosfolípido

Anexo 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Universidad de Oxford

1a	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (EnCAs) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables en la misma dirección)
1b	EnCAs individuales con intervalos de confianza (IC) estrechos
1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica pero no por la experimentación
2a	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
2b	Estudios de cohortes individuales o EnCAs de mala calidad (seguimiento <80%).
2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos
3a	Revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
3b	Estudios de casos y controles individuales
4	Series de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad
5	Opiniones de expertos sin valoración crítica explícita

De acuerdo a lo anterior se originan los siguientes grados de recomendación:

GRADO A = Estudios tipo 1a, 1b, 1c.

GRADO B = Estudios tipo 2a, 2b, 2c, 3^a, 3b.

GRADO C = Estudios tipo 4

GRADO D = Estudios tipo 5

ANEXO 3. Educación al Paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Sugerencias de temas que el médico especialista o no especialista (APS) debe enseñar al paciente

Respecto a la causa del LES.

Es una enfermedad en la que influyen muchos factores, los principales son los hereditarios, los ambientales y los inmunitarios. El daño final se produce porque la inmunidad (defensas contra infecciones y el cáncer) provoca daño al propio organismo; por lo que el LES se considera una "enfermedad auto-inmunitaria"

Respecto a las manifestaciones del LES.

Afecta más frecuentemente a mujeres de edad media, aunque puede presentarse en a cualquiera edad y en hombres. Existe un LES leve o moderado, que compromete principalmente piel y articulaciones; y un LES grave que además de lo anterior puede comprometer el riñón, cerebro, sangre, pulmón y otros órganos. La enfermedad evoluciona con períodos de normalidad y períodos de recaídas, por lo que no hay que confiarse si pasan períodos prolongados sin síntomas.

Respecto a la prevención del LES.

No existen formas de prevenir el LES, pero se recomienda que quienes tengan familiares cercanos con LES consulten al especialista si presentan síntomas relacionados: como fiebre prolongada, dolor o inflamación articular, sensibilidad al sol, aparición de manchas (eritema) en la cara, cuello o antebrazos con el sol. Además siempre deben entregar el dato de que tiene un familiar con LES. No es necesario realizarse estudios de laboratorio si no hay síntomas, ya que los exámenes alterados solo tienen significado si hay síntomas o signos de la enfermedad. Las personas que tienen el diagnóstico de LES deben evitar la exposición al sol ya que este puede inducir activación de la enfermedad, procurar una alimentación equilibrada y mantener un estado físico y peso adecuados.

Respecto al pronóstico del LES.

El LES es una enfermedad crónica, es decir se mantiene para toda la vida, aunque puede permanecer inactiva o "dormida" por mucho tiempo. Por eso, las personas con LES deben seguir tomando algunos medicamentos para siempre, aunque no tengan síntomas. En el caso de un LES leve, el pronóstico es en general muy bueno si se siguen los controles y terapia. El Lupus grave, en cambio, puede llegar a ser una enfermedad que comprometa la vida de la persona o la función de algún órgano, como el riñón (insuficiencia renal) el cerebro (infartos) u otro. Hay algunas enfermedades que pueden aparecer con mayor frecuencia en el paciente con LES, como por ejemplo enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, infecciones y otras, por lo que hay que estar pendiente para prevenirlas o diagnosticarlas tempranamente y tratarlas.

Respecto al tratamiento del LES.

La primera indicación para un paciente con LES es que evite la exposición al sol y luz ultravioleta, que pueden activar la enfermedad. Eso se logra con uso de ropa adecuada que cubra cuello y brazos, uso de sombreros y bloqueador solar al menos tres veces al día, aún en invierno. El tratamiento farmacológico depende de las manifestaciones clínicas. En el lupus leve a moderado se usan analgésicos, antiinflamatorios (AINEs) corticoides en dosis baja (prednisona) y medicamentos de fondo como la hidroxicloroquina (HCQ) que debe mantenerse en forma permanente y el metotrexato (MTX) Estos medicamentos son relativamente seguros usados en dosis adecuadas; pero pueden causar efectos adversos o laterales que aunque son infrecuentes pueden ser graves. Un ejemplo es la HCQ que puede provocar daño en la retina en algunos pacientes, por lo que se debe controlar con oftalmólogo con cierta frecuencia para evitar una toxicidad definitiva. En el lupus grave, se deben utilizar medicamentos denominados inmunosupresores, para detener el daño que la inmunidad le está haciendo al organismo. Entre ellos cabe mencionar a los corticoides (prednisona, metilprednisolona) en dosis altas, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetil y medicamentos biológicos (rituximab) Estos medicamento son muy activos y pueden provocar efectos adversos importantes en algunos pacientes, como infecciones, depresión de la médula ósea y otros.

Siempre hay que tener claro que el uso de medicamentos que potencialmente pueden producir efectos adversos, se justifica, porque la enfermedad puede ser tan grave que llegue a comprometer la vida del paciente o disminuir gravemente la función de órganos vitales como cerebro y riñón.

Respecto al embarazo en el LES.

El embarazo es posible en la paciente con LES, pero se recomienda que sea programado ya que si el embarazo aparece cuando la enfermedad está activa, hay mayor riesgo para la madre y el niño. Lo ideal es tener un año de inactividad de la enfermedad antes del embarazo. Al momento del embarazo o antes, debe haber un control reumatológico para realizar una evaluación clínica y exámenes de laboratorio que permitan estar preparado para eventuales complicaciones de la madre y el niño.

Respecto a métodos anticonceptivos.

El uso de anticonceptivos que tengan estrógenos pueden estar absolutamente contraindicados en algunas pacientes con LES. En otras se permiten solo en dosis muy bajas. Los mejores métodos son los de barrera (preservativo, diafragmas) ya que con los dispositivos intrauterinos hay mayor riesgo de infección.

Indicaciones generales.

Dado la evolución del LES con períodos de inactividad y crisis, los pacientes deben mantener su terapia sin realizar cambios no indicados por el médico y deben mantener sus controles en forma regular. Estos controles tienen el objetivo de pesquisar tempranamente una reactivación de la enfermedad o algún efecto adverso de los medicamentos.

Anexo 4: Categorías para el uso de Fármacos en el embarazo

Categorías FDA	Riesgo TERIS
A: estudios controlados en humanos no demuestran riesgo	N: Ninguno; N-Min: ninguno-mínimo
B: No hay evidencias de riesgos en humanos, pero no hay estudios controlados en humanos	Min: mínimo
C: Riesgo en humanos no establecido	U: indeterminado
D: Evidencia positiva de riesgo a humanos de estudios humanos o animales	Min-S: mínimo-pequeño
X: Contraindicado en embarazo	H: alto

Nota: No existe equivalencia FDA para los riesgos TERIS **S:** pequeño, **S-Mod:** pequeño-moderado y **Mod:** moderado.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Fessler BJ et al Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122(12):940-50.
- ² Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995;123(1):42-53.
- ³ Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, Silman A. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990;29(3):185-8.
- ⁴ Pons-Estel et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1.214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among hispanics. *Medicine* 2004; 83: 1-17.
- ⁵ Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, et al. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(1):1-11.
- ⁶ Abu-Shakra et al. *J Rheumatology* 1995;1259; Urowitz, Wallace Dubois 2001.
- ⁷ American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1785-1796.
- ⁸ Wallace DJ. Improving the prognosis of SLE without prescribing lupus drugs and the primary care paradox. *Lupus*. 2008;17(2):91.
- ⁹ Firestein: Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Edition Elsevier Inc Cap 98.
- ¹⁰ Rheumatology second Edition. John H. Klippel, Paul A. Dieppe . Systemic Lupus Erythematosus: Clinical features. Seventh Chapter, pág 1,2.
- ¹¹ Hedrich CM. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnosis, clinical presentation and treatment options. *Clinical Rheumatol*. 2011; 30(2):275-83.
- ¹² Muscal E. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* 2010;28(1):61-73.
- ¹³ Rovenska J. [Systemic lupus erythematosus in the elderly](#). *Autoimmun Rev* 2008; 7(3): 235-9
- ¹⁴ Lalani S. [Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study](#). *J Rheumatol* 2010; 37(1):38-44.

-
- ¹⁵ Smith PP. Systemic lupus erythematosus: clinical presentations. *Autoimmun Rev* 2010;10(1):43-5.
- ¹⁶ Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- ¹⁷ Mok CC, Lee KW, Ho CT et al. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(4):399-406.
- ¹⁸ Karassa FB, Ioannidis JP, Boki KA, et al. Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000;109(8):628-34.
- ¹⁹ Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol* 2000;27(8):1892-5.
- ²⁰ Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20(2):85-91.
- ²¹ Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(12):1555-60.
- ²² Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):299-308.
- ²³ Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J, et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):859-65.
- ²⁴ Manger K, Manger B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002;61(12):1065-70.
- ²⁵ Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22(7):1265-70.
- ²⁶ Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):37-48.
- ²⁷ Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28(4):766-71.

-
- ²⁸ MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology (Oxford)*
- ²⁹ Petri M. Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(2):199-213.
- ³⁰ Toloza SM, Roseman JM, Alarcon GS, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXII. Predictors of time to the occurrence of initial damage. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3177-86.
- ³¹ Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)* 1999;78(3):167-75.
- ³² Yamamoto AM, Amoura Z, Johannot C, et al. Quantitative radioligand assays using de novo synthesized recombinant autoantigens in connective tissue diseases: new tools to approach the pathogenic significance of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):689-98.
- ³³ Tapanes FJ, Vasquez M, Ramirez R, et al. Cluster analysis of antinuclear autoantibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti-extractable nuclear antibodies protective? *Lupus* 2000;9(6):437-44.
- ³⁴ Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Gonzalez CM, Grau R, Carreno L. Systemic lupus erythematosus: clinical expression and anti-Ro/SS-A response in patients with and without lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6(1):32-9.
- ³⁵ Lim CS, Chin HJ, Jung YC, et al. Prognostic factors of diffuse proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1999;52(3):139-47.
- ³⁶ Mosca M, Bencivelli W, Neri R, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002;61(4):1502-9.
- ³⁷ Illei G, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):995-1002.
- ³⁸ Taccari E, Sili Scavalli A, Spadaro A, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(1):23-8.
- ³⁹ Waterloo K, Omdal R, Sjolholm H, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol* 2001;248(7):595-602.
- ⁴⁰ Schwartz MM, Lan SP, Bonsib SM, Gephardt GN, Sharma HM. Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1989;13(4):273-83.

-
- ⁴¹ Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R and Isenberg D. Analysis of the relationship between disease activity and damage in Patients with systemic lupus erithematosus- a 5 year prospective study. *Rheumatology* 2004; 43 : 1039-1044.
- ⁴² Firestein. Activity and damage index in Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th Ed.
- ⁴³ The American College of Rheumatology Response Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. Measures of Overall Disease Activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3418-26.
- ⁴⁴ EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum. Dis.* 2008;67:195-205.
- ⁴⁵ Allen E, Farewell V, Isenberg D and Gordon C. A statistical analysis of the interrelationships between disease activity in different systems in systemic lupus erithematosus. *Rheumatology* 2006; 45: 308-313.
- ⁴⁶ Alarcón G, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, Uribe A, Toloza et al. LUMINA Study. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1168-1174.
- ⁴⁷ Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Stoll T, and Isenberg D. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology* 2003;42:1372-1379.
- ⁴⁸ Chee-Seng Yee, Farewell V, Isenberg D et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index. A Reliable Tool for Assessment of Systemic Lupus Erythematosus Activity. *Arth Rheum.* 2006;(54):3300-3305.
- ⁴⁹ Isenberg D, Rahman A, Allen E, Farewell V et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005;44:902-906.
- ⁵⁰ Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, Caron D, Chang D and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI : a disease activity index for lupus patients. *Arthr. And Rheum.* 1992; 35: 630-640.
- ⁵¹ Jiménez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C, Sabio Sánchez J et al. Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). *Lupus Eritematoso Sistémico* 2011: 1-70
- ⁵² Urowitz M, Gladman D, Toro B. et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol* 2008; 35: 152-158.

-
- ⁵³ Mok C, Kwok C, Ho L et al. Life Expectancy, Standardized Mortality Ratios, and Causes of Death in Six Rheumatic Diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011;63:1182-9.
- ⁵⁴ Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S72-79.
- ⁵⁵ Mosca M, Tani C, Aringer M et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-1274.
- ⁵⁶ Yasdany J, Panopalis P, Gillis J, et al. A Quality Indicator Set for Systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 370-377.
- ⁵⁷ Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5: 75-100.
- ⁵⁸ Parker B, Bruce I. The Metabolic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Amer* 2010; 36: 81-97.
- ⁵⁹ Manzi S, Meilahn E, Rairie J et al. Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus; Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-415.
- ⁶⁰ Salmon J, Roman J. Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* 2008 121; S3-S8.
- ⁶¹ [Shinjo S](#), [Bonfá E](#), [Wojdyla D](#), et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. [Arthritis Rheum](#) 2010;62:855-62.
- ⁶² Wu P, Rhew E, Dyer A, et al. 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Risk Factors in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1387-1395.
- ⁶³ Schmajuk G, Yelin E, Chakravarty E, et al. Osteoporosis Screening, Prevention, and Treatment in Systemic Lupus Erythematosus: Application of the Systemic Lupus Erythematosus Quality Indicators. *Arthritis Care Research* 2010;62:993-1001.
- ⁶⁴ Garcia M, Mendoza P, Escarcega R, et al. Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *IMAJ* 2009;11:486-491.
- ⁶⁵ Rodriguez R, Freire J, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics* 2010; 65: 1197-1205.

-
- ⁶⁶ Arriagada M, Arinovic R, Amaral H, et al. Guías de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. Sociedad Chilena de Reumatología y Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. 2006.
- ⁶⁷ Nacional Osteoporosis Society & Royal Collage of Physicians Guidelines Working Group for Bone and Thoot Society. Glucocorticoid-induced Osteoporosis: Guidelines for prevention and treatment. London. Royal College of Physicians 2002.
- ⁶⁸ Grossman J, Gordon R, Ranganath V, et al American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Tratment of GLucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Res.* 2010;62:1515-1526.
- ⁶⁹ Enberg M, Kahn M, Goity C et al. Infecciones en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Med Chile* 2009;137:1367-1374.
- ⁷⁰ Gupta D, Zachariah A, Roppelt H et al. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocistis jirovecii* pnemumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and review of the literature. *J Clin Rheumatol* 2008;14:267-272.
- ⁷¹ Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract Res Rheumatol* 2009;23:539-547.
- ⁷² Chambers S, Rahman A, Isenberg D. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:895.
- ⁷³ Klippel J. Systemic lupus erythematosus management. In: Klippel JH, Dieppe PA (Ed). *Rheumatology* 2th ed. London. Mosby Internacional 1998; pp. 7.1.
- ⁷⁴ Strand V. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(2):389.
- ⁷⁵ Lander S, Wallace D, Weisman M. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus.* 2002;11(6):340.
- ⁷⁶ Fessler B, Alarcon G, McGwin G, Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1473-80.
- ⁷⁷ Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96(3):254-9
- ⁷⁸ A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med* 1991;324(3):150-4.

-
- ⁷⁹ Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998;7(2):80-5.
- ⁸⁰ Marmor M, Carr R, Easterbrook M, Farjo A, Mieler W. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109:1377-82.
- ⁸¹ Rahman P, Humprey-Murtos S, Gladman D, Urowitz MB. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 243-6.
- ⁸² Carneiro J, Sato E. Double blind randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 1275-79.
- ⁸³ Sánchez Y, Carvallo A. Uso de metotrexato en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Chile* 2004;132:195-201.
- ⁸⁴ Remer F, Weisman H, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus out patients. *Lupus* 2001;10Suppl.1:9.
- ⁸⁵ Bootsma H, Spronk P, Derksen R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995;345:1595-9.
- ⁸⁶ Denburg S, Carbotte R, Denburg J. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37(9):1311-20.
- ⁸⁷ Austin H, 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314(10):614-9.
- ⁸⁸ Boumpas D, Austin H, 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340(8822):741-5.
- ⁸⁹ Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2121-31.
- ⁹⁰ Ginzler E, Dooley M, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2219-28.
- ⁹¹ Mak A, Cheak A, Tan J, et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):944-52.

-
- ⁹² Pisoni C, Sanchez F, Karim Y, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 2005;32(6):1047-52.
- ⁹³ Riskalla M, Somers E, Fatica R, McCune W. Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(7):1508-12.
- ⁹⁴ Sharon E, Kaplan D, Diamond H. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azathioprine therapy. *N Engl J Med* 1973;288(3):122-4.
- ⁹⁵ Griffiths B, Emery P, Ryan V, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):723.
- ⁹⁶ Bao H, Liu ZH, Xie HL et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(10):2001.
- ⁹⁷ Maier W, Gordon D, Howard R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1233.
- ⁹⁸ Euler H, Schroeder J, Harten P, Zeuner R, Gutschmidt H. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1994;37(12):1784.
- ⁹⁹ Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Risselada A et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):330.
- ¹⁰⁰ Navarra S, Guzmán R, Gallacher A et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb;377(9767):721-31.
- ¹⁰¹ Dooley M. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Wallace D, Hahn B, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7th ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 2007:1112-30.
- ¹⁰² Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol*. 1994;42(2):71-8.
- ¹⁰³ Pisetsky D, Gilkeson G, St. Clair E. Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am*. 1997;81(1):113-28.
- ¹⁰⁴ Boumpas D, Austin H, Fessler B, Balow J, Klippel J, Lockshin M. Systemic lupus Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122(12):940-50.

-
- ¹⁰⁵ Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, 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(4):217-30.
- ¹⁰⁶ Donadio J, Hart G, Bergstralh E, Holley K. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995;4(2):109-15.
- ¹⁰⁷ Mercadal L, Montcel S, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1771-8.
- ¹⁰⁸ Esdaile J, Abrahamowicz M, MacKenzie T, Hayslett J, Kashgarian M. The time-dependence of long-term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(3):359-68.
- ¹⁰⁹ Rzany B, Coresh J, Whelton PK, Petri M. Risk factors for hypercreatinemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8(7):532-40.
- ¹¹⁰ Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;70:1403.
- ¹¹¹ Weening J, Agati V, Schwartz M et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250.
- ¹¹² Yokoyama H, Wada T, Hara A, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004;66(6):2382-8.
- ¹¹³ Zabaleta-Lanz M, Muñoz L, Tapanes F, Vargas-Arenas R, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(12):845-51.
- ¹¹⁴ Wada Y, Ito S, Ueno M, Nakano M, et al. Renal outcome and predictors of clinical renal involvement in patients with silent lupus nephritis. *Nephron Clin Pract* 2004;98(4):c105-11.
- ¹¹⁵ Flanc R, Robert M, Strippoli G, Chadban S, Kerr P, Atkins R. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004 Feb;43(2):197-208.
- ¹¹⁶ Flanc R, Robert M, Strippoli G, Chadban S, Kerr P, Atkins R. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD002922.
- ¹¹⁷ Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350(10):971-80.
- ¹¹⁸ [Lee Y](#), [Woo J](#), [Choi S](#), [Ji J](#), [Song G](#). Lee YH, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010;19(6):703-10.

-
- ¹¹⁹ Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas M, Brito-Zeron P, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011 Jun;40(3):159-69.
- ¹²⁰ Austin H, Illei G. Membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005;14(1):65-71.
- ¹²¹ Pastén R, Massardo L, Rosenberg H, Radrigán F, Roessler E, Valdivieso A, Jacobelli S. Curso clínico de la nefropatía membranosa lúpica pura. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 23-32.
- ¹²² Mok C. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009 Apr;5(4):212-20.
- ¹²³ Campbell R, Sangalli F, Peticucci E, et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003;63(3):1094-103.
- ¹²⁴ Mok C, Ying K, Lau C, et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):269-76.
- ¹²⁵ Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, et al. Early Response to Immunosuppressive Therapy Predicts Good Renal Outcome in Lupus Nephritis. Lessons From Long-Term Followup of Patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3934-40.
- ¹²⁶ Ward M. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol* 2009 Jan;36(1):63-7.
- ¹²⁷ Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;45(5):903-11.
- ¹²⁸ Kang S, Chung B, Choi S, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 2011 Mar;26(1):60-7.
- ¹²⁹ Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. Transplantation* 1998;66(8):1000-3.
- ¹³⁰ The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
- ¹³¹ Undermann A, Nolte J, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandmann-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in SLE: a meta analysis. *Semin Arth Rheum* 2010;19: 1-11.
- ¹³² Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Central nervous system involvement in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:200-13.

-
- ¹³³ Hanly J, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:1449-59.
- ¹³⁴ Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1555-60.
- ¹³⁵ Toloza S, Uribe A, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-57.
- ¹³⁶ Alarcon-Segovia D, Estanol B, Garcia-Ramos G, Villa AR. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. Clinical relevance in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1997;823:279-88.
- ¹³⁷ Gladman D, Urowitz M, Slonim D, et al. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2367-71.
- ¹³⁸ Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57:1461-72.
- ¹³⁹ Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990;17:34-7.
- ¹⁴⁰ Huynh C, Ho SL, Fong K, Cheung R, Mok C, Lau C. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:164-8.
- ¹⁴¹ Bersias G, Ioannidis J, Aringer M, Bolen E 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. *ARD* 2011;69:2074-82.
- ¹⁴² Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317:265-71.
- ¹⁴³ Yoshio T, Masuyama J, Ikeda M, et al. Quantification of antiribosomal P0 protein antibodies by ELISA with recombinant P0 fusion protein and their association with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:1681-7.
- ¹⁴⁴ Galeazzi M, Annunziata P, Sebastiani G, et al. Anti-ganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and HLA class II gene associations. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *J Rheumatol* 2000;27:135-41.
- ¹⁴⁵ Kozora E, Arciniegas D, Filley C, et al. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum* 2008;59:1639-46.

-
- ¹⁴⁶ West S, Emlen W, Wener M, Kotzin B. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153-63.
- ¹⁴⁷ Zhang X, Shu H, Zhang F, Tian X, Dong Y. Cell-ELISA detection of antineuronal antibodies in central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:530-2.
- ¹⁴⁸ Glanz B, Schur P, Khoshbin S. EEG abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Clin Electroencephalogr* 1998;29:128-31.
- ¹⁴⁹ Andrade R, Alarcon G, González LA, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV) *Ann Rheum Dis* 2008;67:829-34.
- ¹⁵⁰ Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2004;63:1808-12.
- ¹⁵¹ Specker C, Rademacher J, Sohngen D, et al. Cerebral microemboli in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1997;6:638-44.
- ¹⁵² Baizabal-Carvallo J, Cantu-Brito C, Garcia-Ramos G. Acute neurolupus manifested by seizures is associated with high frequency of abnormal cerebral blood flow velocities. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:348-54.
- ¹⁵³ Sibbitt W, Schmidt P, Hart BL, Brooks W. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1983-9.
- ¹⁵⁴ Kozora E, West S, Kotzin B, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:41-7.
- ¹⁵⁵ Hughes M, Sundgren P, Fan X, et al. Diffusion tensor imaging in patients with acute onset of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a prospective study of apparent diffusion coefficient, fractional anisotropy values, and eigenvalues in different regions of the brain. *Acta Radiol* 2007;48:213-22.
- ¹⁵⁶ Axford J, Howe F, Heron C, Griffiths J. Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:106-11.
- ¹⁵⁷ Castellino G, Padovan M, Bortoluzzi A, et al. Single photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation in SLE patients with and without neuropsychiatric involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:319-23.

-
- ¹⁵⁸ Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olgúin-Ortega L, et al Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 62-5.
- ¹⁵⁹ Feinglass E, Arnett F, Dorsch C, Zizic T, Stevens M. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:323-39.
- ¹⁶⁰ Bartolucci P, Bréchnignac S, Cohen P, et al Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 2007;16:817-22.
- ¹⁶¹ Milstone A, Meyers K, Elia J. Treatment of acute neuropsychiatric lupus with intravenous immunoglobulin (IVIG): a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24:394-7.
- ¹⁶² Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007;66:470-5.
- ¹⁶³ Ruiz-Irastorza G, Hunt B, Khamashta M. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487-95.
- ¹⁶⁴ Tarr T, Lakos G, Bhattoa H, et al Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007;16:39-45.
- ¹⁶⁵ Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-5.
- ¹⁶⁶ Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F, Taub N, Hunt B, Hughes G. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
- ¹⁶⁷ Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 antiphospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008;17:11-15.
- ¹⁶⁸ Erkan D, Harrison M, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the Antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007;56:2382-91.
- ¹⁶⁹ Trevisani M, Astro A; Ferreira N, Atallah A. Ciclofosfamida vs Methylprednisolone for Treating Neuropsychiatric Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2011.
- ¹⁷⁰ Miyakis S et al. International consensus statement on an update on classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.

-
- ¹⁷¹ Ostrowski R, Robinson J. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Autoimmune Diseases. Hematol Oncol Clin N Am 2008;22:53-65.
- ¹⁷² Baker W, Bick R. The Clinical Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. Hematol Oncol Clin N Am 2008;22:33-52.
- ¹⁷³ Shoenfeld Y. [Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale?](#) Curr Opin Rheumatol 2009;21(5):495-500.
- ¹⁷⁴ Erkan D, Lochshin M. New Treatments for Antiphospholipid Syndrome. Rheum Dis Clin N Am 2006;32:129-148.
- ¹⁷⁵ [Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. Arthritis Rheum 2006;54:2568.](#)
- ¹⁷⁶ [Szczepiorkowski Z, Bandarenko N, Kim H, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2007; 22:106.](#)
- ¹⁷⁷ Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, et al. European Forum on Antiphospholipid Antibodies Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2568.
- ¹⁷⁸ Statkute L, Traynor A, Oyama Y, Young K, et al. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2005;106(8):2700.
- ¹⁷⁹ Amigo CMC. Lupus y embarazo. Mitos y evidencias. An Med Asoc Med Hosp ABC 1999;44:183-91
- ¹⁸⁰ Wechsler B, Le Thi Huong Du, Piette J. Grossesse et lupus érythémateux systémique. Ann Med Interne 1999;150:408-18.
- ¹⁸¹ Carvallo A. Lupus y Embarazo. Consideraciones en relación a situaciones críticas. Reumatología 2006; 22: 48-51.
- ¹⁸² Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Reum Dis Clin N Am 1994;20:87-118
- ¹⁸³ Megan E, Clowse M. Lupus activity in pregnancy. Reum Dis Clin N Am 2007;33:237-52.
- ¹⁸⁴ De la Cuesta R, Iglesias E. Consideraciones obstétricas del lupus eritematoso sistémico. Actualidad Obstétrica Ginecológica 2002;14:77-86.

-
- ¹⁸⁵ Lockshin MD. Nephritis in pregnant lupus patient. In: Klippel JH, Dieppe PA (Ed.) *Rheumatology* 2th Edition. London. Mosby Internacional 1998; pp. 7-8.17.
- ¹⁸⁶ Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Lexi-Comp Drug ratings in pregnancy (US Food and Drug Administration) *Drug Information Handbook*, 20th Edition. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2011
- ¹⁸⁷ Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:227-35.
- ¹⁸⁸ Temprano K, Bandlamudi R, Moore T. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis and Rheum* 2005;35:112-21.
- ¹⁸⁹ Falcao S, Mourao A, Bravo Pimentao J, Branco J. Perfil de segurança fetal dos principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. *Acta Reum Port* 2007; 32: 323-31.
- ¹⁹⁰ Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004;13:746-50.
- ¹⁹¹ Clowse M, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005;14:593-97.
- ¹⁹² Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:51-6.
- ¹⁹³ Buyon J. Neonatal lupus. In: Klippel J, Dieppe P. (Ed.). *Rheumatology*. 2th Edition. London. Mosby Internacional 1998; pp 7-8.18.
- ¹⁹⁴ Buyon J, Clancy RM. Neonatal lupus: Basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:299-313.
- ¹⁹⁵ Witter F. Management of high-risk lupus pregnant patient. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 253-65.
- ¹⁹⁶ Nikpour M, Urowitz M, Gladman D. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 329-54.
- ¹⁹⁷ Arden N, Lloyd M, Spector T, Hughes G. Safety of hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994;3:11-3.
- ¹⁹⁸ Buyon J, Petri M, Kim M, Kalunian K, Grossman J, Hann B et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142: 953:62.
- ¹⁹⁹ Tucker L, Menon S, Scanner J, Isenberg D. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-872.

-
- ²⁰⁰ Lehman T, McCurdy D, Berstein B, King K, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989;83:235-239.
- ²⁰¹ Ferraz M, Goldenberg J, Hilario M et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(1):83-87.
- ²⁰² Borba E, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatology* 2001;28:780-785.
- ²⁰³ Gonzalez B, Hernandez P, Olguin H, Miranda M, Lira L, M Toso et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus* 2005;14:918-923.