Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico

NOTA:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Las recomendaciones que contiene han de ser consideradas con precaución teniendo en cuenta que está pendiente evaluar su vigencia.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud
Gobierno de Canarias

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud
Gobierno de Canarias

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Edición: 2015
Editan: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.
NIPO: 680-15-083-4

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Servicio Canario de la Salud, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Índice

Presentación **9**

Autoría y Colaboraciones **11**

Preguntas para responder **17**

Niveles de evidencia y grados de recomendación **23**

Recomendaciones de la GPC **25**

1. Introducción **49**

2. Alcance y Objetivos **51**

3. Metodología **55**

4. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico **59**

4.1. Detección precoz 59

4.1.1. Pronóstico 59

4.1.2. Síntomas de sospecha 63

4.2. Confirmación diagnóstica 78

4.2.1. Pruebas de laboratorio 78

4.2.2. Criterios diagnósticos y de clasificación 101

4.2.3. Pruebas de valoración inicial tras el diagnóstico 106

5. Manejo general del lupus eritematoso sistémico **123**

5.1. Seguimiento 123

5.1.1. Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias 123

5.1.2. Herramientas para evaluar la enfermedad 129

5.1.3. Factores predictivos de brote o aumento de actividad de la enfermedad 133

5.2. Abordaje terapéutico general 136

5.2.1. Objetivos terapéuticos 136

5.2.2. Indicaciones de tratamiento 139

5.2.3. Efectos adversos y pautas de monitorización de los tratamientos inmunosupresores y biológicos. 165

5.2.4. Indicación de la aféresis terapéutica 169

5.2.5. Prevención de reactivación de la enfermedad 173

5.2.6. Tratamiento de la astenia asociada 178

5.3. Medidas de estilo de vida 185

5.4. Fotoprotección 194

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

5.5. Programas educativos a pacientes 193

6. Manejo de las manifestaciones clínicas específicas 203

6.1. Nefritis lúpica 203
6.1.1. Indicación de biopsia renal 203
6.1.2. Objetivos terapéuticos 206
6.1.3. Refractariedad 208
6.1.4. Tratamiento de inducción 211
6.1.5. Tratamiento de mantenimiento 227
6.1.6. Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica tipo V 235
6.2. Manifestaciones hematológicas 240
6.2.1. Objetivos terapéuticos específicos para cada citopenia 240
6.2.2. Tratamiento inmunosupresor 241
6.2.3. Tratamiento con agentes trombopoyéticos 245
6.3. Lupus neuropsiquiátrico 248
6.3.1. Diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas 248
6.3.2. Indicación de los inmunosupresores de alta intensidad 257
6.4. Artritis lúpica 260
6.4.1. Herramientas para la valoración 260
6.4.2. Tratamiento 261
6.5. Manifestaciones muco-cutáneas 267
6.5.1. Herramientas para la valoración del lupus cutáneo 267
6.5.2. Tratamiento tópico 270
6.6. Síndrome antifosfolípido 274
6.6.1. Anticuerpos antifosfolipido 274
6.6.2. Prevención y tratamiento de las complicaciones trombóticas 276

7. Salud sexual y reproductiva 281

7.1. Embarazo 281
7.1.1. Planificación del embarazo 281
7.1.2. Seguimiento del embarazo 284
7.1.3. Tratamiento con antipalúdicos 287
7.1.4. Prevención de complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido 289
7.2. Fertilidad y anticoncepción 293
7.2.1. Técnicas de reproducción asistida 293
7.2.2. Métodos anticonceptivos 295

8. Comorbilidad 299

8.1. Riesgo cardiovascular 299
8.1.1. Nivel de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular 299
8.1.2. Prevención de eventos cardiovasculares 310
8.1.3. Indicación de aspirina 313
8.1.4. Indicación de antihipertensivos 315
8.2. Infección 317
8.2.1. Cribado de infección latente 317
8.2.2. Vacuna antineumocócica 319
8.3. Cáncer 322

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

8.4. Osteoporosis 327
8.4.1. Indicación de densitometría ósea 327
8.4.2. Prevención de la osteoporosis esteroidea 330

9. Difusión e implementación 337

10. Líneas de investigación futura 339

Anexos 341
Anexo 1. Declaración de intereses 341
Anexo 2. Recomendaciones para favorecer una toma de decisión compartida 345
Anexo 3. Criterios clasificatorios de LES 347
Anexo 4. Otras manifestaciones mayores en pacientes con LES 351
Anexo 5. Autoanticuerpos como marcadores serológicos en el LES: técnicas de detección y significado clínico 353
Anexo 6. Clasificaciones histopatológicas de la nefritis lúpica y su repercusión clínica 355
Anexo 7. Herramientas disponibles más empleadas para evaluar el estatus de la enfermedad 358
Anexo 8. Medidas de prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con LES 365
Anexo 9. Clasificación, propiedades y efectos secundarios de los filtros solares 366
Anexo 10. Corticoides tópicos 369
Anexo 11. Necesidades y prioridades de salud de las personas con LES 370
Anexo 12. Información para pacientes 372
Anexo 13. Glosario de términos 411
Anexo 14. Abreviaturas, siglas y acrónimos 425

Bibliografía 431

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla, han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), "conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes".

Entre las prioridades del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se encuentra consolidar la elaboración de GPC, coordinada desde GuíaSalud, en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Es en este contexto en el que se enmarca la presente Guía de Práctica Clínica sobre el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

El LES es una enfermedad autoinmune de carácter sistémico cuyas manifestaciones clínicas, curso y pronóstico son muy heterogéneos y que obliga a involucrar a un elevado número de especialistas en el proceso asistencial. Es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, con una prevalencia en nuestro país estimada en 9 por cada 10.000 habitantes.

Esta GPC sobre LES responde a preguntas clínicas concernientes a esta enfermedad, a su diagnóstico y al manejo de las manifestaciones clínicas, tanto generales como específicas por órgano. Además aborda la salud sexual y reproductiva y las comorbilidades que padecen los pacientes con esta enfermedad, tratando de disminuir la variabilidad en la práctica clínica.

Se dirige, principalmente, a los profesionales implicados en la asistencia sanitaria de pacientes con LES con el objetivo de dotarles de las herramientas apropiadas de abordaje y tratamiento de esta patología, así como de facilitarles la coordinación entre el ámbito de Atención Primaria y Hospitalaria.

Esta guía es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo de profesionales sanitarios pertenecientes a distintas especialidades y representantes de varias Sociedades Científicas implicadas en esta enfermedad.

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación agradecemos a todas estas personas el trabajo realizado y esperamos que pueda ayudar a profesionales y pacientes en la toma de decisiones, mejorando la adecuación de los tratamientos y la calidad de vida de la población afectada por LES.

JOSÉ JAVIER CASTRODEZA SANZ
Director General de Salud Pública, Calidad e Innovación

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Autoría y Colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre Lupus Eritematoso Sistémico

Inmaculada Alarcón Torres. Médico especialista en Inmunología, Hospital Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Jaime Calvo Alén. Médico especialista en Reumatología, Hospital Sierrallana, Cantabria.

Mª José Cuadrado Lozano. Médico especialista en Reumatología, Saint Thomas Hospital, Londres.

Tasmania Mª del Pino Sedeño. Investigadora, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Miguel Ángel Frutos Sanz. Médico especialista en Nefrología, Hospital Carlos Haya, Málaga.

Silvia García Díaz. Enfermera, Hospital Moises Broggi, Barcelona.

Isidro Jarque Ramos. Médico especialista en Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Mª Adoración Martín Gómez. Médico especialista en Nefrología, Hospital del Poniente, Almería.

Mª Teresa Martínez Ibáñez. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad Docente de MFyC, Gran Canaria.

Noemí Martínez López de Castro. Farmacéutica hospitalaria, Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo.

Pritti M. Melwani. Médico especialista en Dermatología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.

Pilar Pazos Casal. Paciente, presidenta de la Federación Española de Lupus (FELUPUS), Galicia.

José María Pego-Reigosa. Médico especialista en Reumatología, Hospital Meixoeiro, Vigo.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa. Médico especialista en Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Guillermo Ruíz Irastorza. Médico especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

Pedro Serrano Aguilar. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS),El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

José Mario Sabio Sánchez. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Virgen de Las Nieves, Granada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

Mª del Mar Trujillo Martín. Investigadora, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Coordinación

Coordinación Clínica

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa. Médico especialista en Reumatología, Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Guillermo Ruíz Irastorza. Médico especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

Coordinación Metodológica

Mª del Mar Trujillo Martín. Investigadora, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Pedro Serrano Aguilar. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Colaboración

Desarrollo estrategia de búsqueda bibliográfica y consulta en bases de datos

Leticia Cuellar Pompa. Documentalista, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Revisión bibliográfica

Begoña Bellas Beceiro. Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Juan José Bethencourt Baute. Médico especialista en Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

Isabel del Cura González. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Apoyo a la Investigación. Gerencia de Atención Primaria de Madrid, Madrid. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Lorena Expósito Pérez. Médico interno residente de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

Iván Ferraz Amaro. Médico especialista Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

María Galindo Izquierdo. Médico especialista en Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Javier García Alegría. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella.

María García González. Médico interno residente de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

Laura García Hernández. Médico interno residente de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Nª Sra de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Ana Isabel González González. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Apoyo a la Investigación, Gerencia de Atención Primaria de Madrid, Madrid. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Carolina Guerra Marrero. Enfermera y fisioterapeuta, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Renata Linertová. Economista de la salud, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Juan Antonio López Rodríguez. Médico interno residente de Medicina Familiar y Comunitaria, C.S. Las Calesas, Madrid.

Jaime Nogueiras Pérez-Santamarina. Médico interno residente de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Josefina Panetta Monea. Médico interno residente de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Ana Mª de Pascual y Medina. Enfermera, Servicio de Evaluación y Planificación del SCS, El Rosario, Tenerife.

Jeannette Pérez Ramos. Psicóloga, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

María Prieto Blanco. Farmacéutica de Atención Primaria. Subdirección de Asistencia Sanitaria. Organización Central de Osakidetza-Servicio vasco de salud. Vitoria-Gasteiz.

Raúl Quirós López. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Ricardo Rodríguez Barrientos. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Apoyo a la Investigación, Gerencia de Atención Primaria de Madrid, Madrid. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Mª Dolores Rodríguez Huerta. Enfermera, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Carlos Romero Gómez. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella.

Pedro Serrano Pérez. Médico interno residente de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

María Terol Claramonte. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y en Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Gregorio Marañon, Madrid.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Mª José Torijano Castillo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y médico interno residente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Gregorio Marañon, Madrid.

Elisa Trujillo Martín. Médico especialista en Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

María Ángel Valcárcel de la Iglesia. Psicóloga y médico interno residente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Clínico de San Carlos, Madrid.

Cristina Valcarcel Nazco. Estadística, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Revisión bibliográfica experiencia pacientes

Hugo Saavedra. Sociólogo, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Consulta a pacientes

Abraham Pérez de la Rosa. Estadístico, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Colaboración experta

Ignacio Abaitúa Borda. Médico especialista en Medicina Interna, IIER, Madrid.

Francisco Javier Acosta Artiles. Médico especialista en Psiquiatría, Servicio de Salud Mental de la Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud, Las Palmas de Gran Canarias. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

María Delia Almeida González. Farmaceútica especialista en Inmunología y en Análisis Clínicos, Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Isabel Arceo Fernández. Paciente, presidenta de la Asociación Galega de Lupus (AGAL), Santiago de Compostela.

Amelia Carbonell. Enfermera, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante.

Loreto Carmona Otels. Epidemióloga y médico especialista en Reumatología, Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid.

María Paz Carrillo Badillo. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

Ricard Cervera Segura. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Clinic, Barcelona.

Antonio Fernández-Nebro. Médico especialista en Reumatología, Hospital Carlos Haya, Málaga.

María Galindo Izquierdo. Médico especialista en Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Rafael García Rodríguez. Médico especialista en Neurología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas De Gran Canaria.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Manuel Hens. Médico especialista en Neurología, IIER, Madrid.

Juan Jiménez Alonso. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

Francisco Javier López Longo. Médico especialista en Reumatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Manuel Posada de la Paz. Epidemiólogo y médico especialista en Medicina Interna, IIER, Madrid.

María Prieto Blanco. Farmacéutica de Atención Primaria, Servicio Vasco de Salud, Vitoria-Gasteiz.

Antonia Rodríguez Hernández. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Servicio Canario de la Salud, Las Palmas de Gran Canaria.

Revisión externa

Graciela S. Alarcón. Médico especialista en Reumatología, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, EEUU y Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Luis Caminal Montero. Médico especialista en Medicina Interna, Unidad Consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.

Gerard Espinosa Garriga. Médico especialista en Medicina Interna, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clinic, Barcelona.

Nélida Gómez Corzo. Paciente, presidenta de Asociación Lúpicos de Asturias (ALAS) y vicepresidenta de FELUPUS.

Norberto Ortego Centeno. Médico especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

Daniel Pacheco Rodriguez. Médico especialista en Reumatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile.

Lucio Pallarés Ferreres. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Angel Robles Marhuenda. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Amaia Ugarte Núñez. Médico especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

Agradecimientos

El grupo de trabajo agradece a las siguientes personas su participación en la guía:

Dácil Carballo González. Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y están pendientes su actualización.

Rosa Mª Da Costa Hernández. Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud, El Rosario, Tenerife.

José Francisco Ferraz Jerónimo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Servicio Canario de la Salud, La Palma.

Carlos González Rodríguez. Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Francisco Javier Hernández Díaz. Servicio Atención Especializada, Dirección General de Programas Asistenciales, Servicio Canario de la Salud, Tenerife.

Thayli León Plasencia. Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Juan Antonio Sánchez. Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Sociedades Colaboradoras

Sociedad Española de Reumatología (SER)

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Sociedad Española de Nefrología

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Academia Española de Dermatología y Venereología

Sociedad Española de Neurología (SEN)

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)

Sociedad Científica Española de Enfermería (SCELE)

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría, colaboración experta y revisión externa de la GPC.

Declaración de interés: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 1.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Preguntas para responder

DIAGNÓSTICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Detección precoz

1. ¿La detección precoz y el tratamiento temprano mejoran el pronóstico y la supervivencia de las personas con lupus eritematoso sistémico?
2. ¿Cuáles son los principales síntomas y signos que deben hacer sospechar un lupus eritematoso sistémico?

Confirmación diagnóstica

3. ¿Cuál es la técnica de elección para detectar anticuerpos antinucleares?
4. ¿Cuál es la validez de las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico?
5. ¿Cuáles son los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico? ¿Se deberían emplear los nuevos criterios de clasificación propuestos por el grupo SLICC 2012 como criterios diagnósticos?
6. Tras la confirmación del diagnóstico, ¿qué pruebas se deben llevar a cabo para la valoración inicial de todo paciente con lupus eritematoso sistémico?

MANEJO GENERAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Seguimiento

7. ¿Cuál es el protocolo de seguimiento clínico más recomendable para las personas con lupus eritematoso sistémico?
8. ¿Qué pruebas complementarias deberían realizarse y con qué periodicidad, a las personas con lupus eritematoso sistémico, en las consultas de seguimiento y control? ¿Cuáles son los biomarcadores de actividad de la enfermedad más efectivos y coste-efectivos para el seguimiento del lupus eritematoso sistémico? ¿Se deberían monitorizar los niveles de 25 (OH) vitamina D como marcador de actividad del LES?
9. ¿Son efectivas las herramientas estandarizadas disponibles para evaluar la enfermedad en la práctica clínica? ¿Se deben utilizar en la práctica clínica habitual?
10. ¿Cuáles son los marcadores biológicos o analíticos predictivos de brote de enfermedad o qué factores se han asociado a un aumento de la actividad del lupus eritematoso sistémico?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Abordaje terapéutico general

11. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos en las personas con lupus eritematoso sistémico?
12. ¿Qué tratamientos inmunosupresores no biológicos son efectivos en lupus extrarrenal?
13. ¿Está indicado el uso de antipalúdicos en todas las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Cuál es la efectividad, coste-efectividad y seguridad de estos fármacos en la prevención de brotes? ¿Tienen otros efectos beneficiosos adicionales que justifiquen su empleo generalizado?
14. ¿Cuál es la dosis de glucocorticoides recomendada para mantener controlada la enfermedad con un riesgo de efectos adversos asumible?
15. ¿Qué terapias biológicas son efectivas y seguras en personas con lupus eritematoso sistémico?
16. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las inmunoglobulinas en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico?
17. ¿Cuáles son las complicaciones y efectos adversos de los tratamientos inmunosupresores y biológicos más habituales del lupus eritematoso sistémico? ¿Cuáles son las pautas de monitorización más aconsejables?
18. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aféresis terapéutica en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico?
19. ¿Qué medidas son efectivas para prevenir la reactivación del lupus eritematoso sistémico?
20. ¿Cuáles son las opciones terapéuticas eficaces para ayudar a las personas con astenia asociada al lupus eritematoso sistémico?

Medidas de estilo de vida

21. ¿Qué medidas referentes al estilo de vida deben aconsejarse en las personas con lupus eritematoso sistémico?

Fotoprotección

22. ¿Está indicada la fotoprotección en todas las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Cuáles son las medidas eficaces de fotoprotección?

Programas educativos

23. ¿Son efectivos los programas educativos estructurados desde enfermería dirigidos a personas con lupus eritematoso sistémico?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

MANEJO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Nefritis lúpica

24. ¿Cuáles serían los criterios para recomendar una biopsia renal?
25. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos específicos?
26. ¿Qué circunstancias definen una pauta terapéutica como ineficaz/refractario a tratamiento?
27. ¿Cuál debe ser el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa?
28. ¿En qué condiciones el tratamiento de inducción con micofenolato aportaría ventajas sobre otros fármacos?
29. ¿Cuál debe ser el tratamiento de inducción en la nefritis lúpica con insuficiencia renal?
30. ¿Cuál es el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa?
31. ¿Cuándo y cómo se ha de suspender un tratamiento de mantenimiento?
32. ¿Cuál debe ser la estrategia terapéutica inmunosupresora de primera elección para la nefritis lúpica tipo V?

Manifestaciones hematológicas

33. ¿Cuál es el tratamiento inmunosupresor de primera línea para las citopenias graves?
34. ¿Cuándo se debe tratar una trombocitopenia?
35. ¿Cuáles son las indicaciones de los agentes trombopoyéticos?

Lupus neuropsiquiátrico

36. ¿Cuál es la utilidad de determinados autoanticuerpos para el diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas?
37. ¿Cuales son las técnicas de imagen de elección en el proceso diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico?
38. ¿Se deben realizar test neuropsicológicos a todo paciente con sospecha de lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico?
39. ¿Cuándo están indicados los inmunosupresores de alta intensidad en personas con lupus neuropsiquiátrico?

Artritis lúpica

40. ¿Se debe usar una herramienta estandarizada para la valoración del estado de la artritis? Si es así, ¿cuál sería la más aconsejable?
41. ¿Qué tratamientos son eficaces y seguros para la artritis lúpica?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Manifestaciones muco-cutáneas

42. ¿Se debe usar una herramienta estandarizada para la valoración del status de enfermedad? Si es así, ¿cuál sería la más aconsejable?
43. ¿Cuál es la efectividad, seguridad y coste-efectividad de las terapias tópicas en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico con manifestaciones cutáneas? ¿En qué situaciones estarían indicadas?

Síndrome antifosfolípido

44. ¿Cuáles son los tipos y combinaciones de anticuerpos antifosfolípido que aumentan el riesgo de trombosis en personas con lupus eritematoso sistémico?
45. ¿Cuáles son las medidas preventivas y de tratamiento para las complicaciones trombóticas en personas con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolípido?

SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Embarazo

46. ¿Cuál sería la planificación del embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico que maximice las posibilidades de éxito?
47. ¿Qué monitorización específica y con qué frecuencia se debería llevar a cabo en pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico?
48. ¿Se deben mantener los antipalúdicos si se produce un embarazo? ¿Cuál sería el de elección?
49. ¿Cuál es la prevención de las complicaciones obstétricas en personas con anticuerpos antifosfolípido?

Fertilidad y anticoncepción

50. ¿Son los procedimientos de reproducción asistida seguros y eficaces en el lupus eritematoso sistémico? ¿Es segura la estimulación ovárica en mujeres con lupus eritematoso sistémico?
51. ¿Qué métodos anticonceptivos son seguros en mujeres con lupus eritematoso sistémico?

COMORBILIDAD

Riesgo cardiovascular

52. ¿Tienen las personas con lupus eritematoso sistémico mayor riesgo cardiovascular? ¿Es este riesgo similar en las diferentes etnias? ¿Se debe evaluar el riesgo cardiovascular en las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Cómo se debe hacer y con qué frecuencia?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

53. ¿Existen evidencias sobre dianas específicas de cifras de colesterol, o solo podemos trasladar las recomendadas para otras patologías de alto riesgo cardiovascular como la diabetes?
54. ¿En qué personas con lupus eritematoso sistémico está indicado el uso de aspirina?
55. ¿Hay evidencias que favorezcan el uso de determinados antihipertensivos como los bloqueantes de la angiotensina en personas con lupus eritematoso sistémico?

Infección

56. ¿Cuál debe ser el protocolo de cribado de infección latente para las personas con lupus eritematoso sistémico (tuberculosis, VHC, VHB, citomegalovirus…)?
57. ¿Cuál es la seguridad y eficacia de la vacunación antineumocócica en personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Se debe administrar esta vacuna a todos los pacientes?

Cáncer

58. ¿Son algunos tipos de cánceres más frecuentes en personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Se debería hacer un cribado específico para este tipo de pacientes?

Osteoporosis

59. ¿Se debe realizar densitometría ósea a todas las personas con lupus eritematoso sistémico? Si es así, ¿cuál debería ser la periodicidad?
60. ¿Qué medidas se deben tomar para prevenir la osteoporosis esteroidea en personas con lupus eritematoso sistémico?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).[1]

Niveles de evidencia científica	
1++	Meta-análisis (MA) de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	MA bien realizados, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un MA, RS o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo

√*	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

* *En ocasiones, el grupo elaborador encuentra aspectos prácticos importantes que es necesario destacar y para los cuales no se ha encontrado ninguna evidencia científica. En general, estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento que nadie cuestionaría habitualmente y son valorados como puntos de «buena práctica clínica».*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Niveles de evidencia y grados de recomendación para preguntas sobre diagnóstico

Adaptación del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) de los niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence Based Medicine y del Centre for Reviews and Dissemination.[2]

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	RS con homogeneidad de estudios nivel 1.
Ib	Estudios de nivel 1.
II	Estudios de nivel 2. RS de estudios de nivel 2.
III	Estudios de nivel 3. RS de estudios nivel 3.
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen: • Comparación enmascarada con una prueba de referencia (gold standard) válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan solo uno de estos sesgos: • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia ("patrón oro") inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). • Comparación no enmascarada. • Estudios casos-control.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Recomendaciones de la GPC

Recomendaciones claves

Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico

Detección precoz

Pronóstico

D	No se recomienda el cribado del LES en la población general asintomática.
C	Se sugiere la determinación precoz de anticuerpos antinucleares (anti-ADNdc, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP) y antifosfolípido en individuos con sintomatología sugestiva de LES, de cara a detectar formas tempranas y menos graves de la enfermedad.
C	Se recomienda el tratamiento temprano con hidroxicloroquina en las personas con formas incompletas de LES (entendidas como las que no cumplen criterios clasificatorios) portadores de autoanticuerpos sugestivos, para retrasar el desarrollo de la enfermedad y el desarrollo de afectación renal.

Síntomas de sospecha

B	Se recomienda monitorizar clínicamente a las mujeres menores de 50 años que debutan con artritis o bien artralgias asociadas a lesiones cutáneas, fotosensibilidad, Raynaud o síntomas sistémicos, especialmente si existen alteraciones hematológicas (citopenias) o del sedimento urinario, teniendo presente el LES en el diagnóstico diferencial. En ellas puede estar indicada la determinación de anticuerpos antinucleares y, en su caso, de anticuerpos específicos.

Confirmación diagnóstica

Pruebas de laboratorio

A	Como norma general, no se recomienda realizar la prueba de detección de anticuerpos antinucleares si no existen al menos dos manifestaciones clínicas sugestivas de LES.
A	El método de elección para la detección de anticuerpos antinucleares en el proceso diagnóstico del LES es la inmunofluorescencia indirecta por su elevada sensibilidad.
B	La prueba de detección de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta debe realizarse preferentemente con sustrato celular epitelial humano

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	HEp-2.
A	En el caso de utilizar un método ELISA para la detección de anticuerpos antinucleares, con técnica convencional o basada en microesferas antigénicas de probada sensibilidad similar o superior a la inmunofluorescencia indirecta, el resultado positivo siempre debe confirmarse mediante inmunofluorescencia indirecta.
B	Para fijar el punto de corte e interpretar el título de anticuerpos antinucleares se recomienda disponer de los niveles de anticuerpos antinucleares de referencia en la población general del entorno de aplicación, sin enfermedades relacionadas con anticuerpos antinucleares.
A	Los títulos de anticuerpos antinucleares detectados a través de inmunofluorescencia indirecta por debajo de 1:40 (<5 UI/ml) deben considerarse negativos.
B	Se recomienda considerar clínicamente relevante un título de anticuerpos antinucleares detectado por inmunofluorescencia indirecta igual o superior a 1:160 (≥20 UI/ml) en la población caucásica de nuestro entorno y proseguir en la cascada de confirmación diagnóstica a través de la detección de autoanticuerpos específicos anti-ADNdc y anti-ENA (fundamentalmente anti-Sm).
A	Se recomienda interpretar un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares en el contexto clínico del paciente ya que, por si sola, no establece en absoluto el diagnóstico de LES.
C	En personas con clínica sugestiva de LES y resultado persistentemente negativo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta, se sugiere realizar la detección de anticuerpos antinucleares mediante una técnica ELISA que incluya reactivos antigénicos Ro (SSA) o la determinación directa de anti-Ro (SSA).
B	Se recomienda evaluar el patrón de fluorescencia obtenido en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia indirecta para disponer de información adicional útil en el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades autoinmunes sistémicas.
D	Se sugiere que el informe de resultado de la prueba de detección de anticuerpos antinucleares incluya la técnica de detección utilizada, el título de dilución positivo o concentración de autoanticuerpos en UI/ml, junto con el porcentaje de individuos sanos o sin enfermedades asociadas a anticuerpos antinucleares que presentan el mismo título en la población de referencia, así como la intensidad y los patrones de fluorescencia nucleares, citoplasmáticos y/o mitóticos identificados.
A	En personas con síntomas o signos relacionados con el LES y prueba de anticuerpos antinucleares positiva, se recomienda la determinación de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad tipo IgG y anticuerpos anti-Sm para confirmar el diagnóstico de LES.
A	Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en pacientes con prueba de anticuerpos antinucleares positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ADNdc mediante inmunofluorescencia indirecta con sustrato de Crithidia luciliae.
A	Un título elevado de anticuerpos anti-ADNdc en personas con clínica sugerente y prueba de anticuerpos antinucleares positiva debe hacer considerar el LES como primera opción diagnóstica.
B	Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en personas con prueba de anticuerpos antinucleares positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Sm con ID, IB, CIE, ELISA o inmunoensayo simultáneo múltiple con microesferas antigénicas.
A	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-RNP con fines diagnósticos en personas con clínica sugerente de LES.
B	En personas con síntomas o signos relacionados con el LES, prueba de anticuerpos antinucleares positiva y anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad, anti-Sm y anti-nucleosoma negativos, la determinación de anticuerpos anti-RibP podría ser de utilidad para el diagnóstico de LES.
C	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La con finalidad diagnóstica de LES, excepto en ausencia de otros autoanticuerpos en personas con clínica sugestiva.
C	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-histona solo ante sospecha de personas con LES inducido por fármacos.

Criterios diagnósticos y de clasificación

√	Se recomienda que el diagnóstico de LES se base en el juicio clínico experto, reuniendo características clínicas sugestivas con la confirmación serológica correspondiente.
√	Los criterios de clasificación no deben ser utilizados con propósito diagnóstico; sin embargo, los criterios de clasificación de SLICC pueden proporcionar una orientación útil para el diagnóstico.
B	Se recomienda utilizar los criterios de clasificación del LES del ACR 1982-1997 y/o los de SLICC 2012 para la selección de pacientes homogéneos en los estudios de investigación clínica y epidemiológica.

Pruebas de valoración inicial tras el diagnóstico

B	Para la valoración inicial de los pacientes diagnosticados de LES, se recomienda la cuantificación de los diferentes anticuerpos específicos como marcadores de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	actividad y pronóstico de la enfermedad.
A	No se recomienda la utilización aislada de anticuerpos anti-ADNdc para diagnosticar un brote de LES.
C	Se recomienda la evaluación conjunta del título de anticuerpos anti-ADNdc y los niveles de complemento C3 y C4 como apoyo para la evaluación de actividad.
A	No se recomienda la determinación aislada ni la monitorización de niveles de anticuerpos anti-Sm ni anti-RNP para valorar la actividad global o el riesgo de nefropatía del LES.
B	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ribosomales P como marcadores pronósticos de episodios neuropsiquiátricos o de actividad general del LES, ni en la evaluación inicial del paciente diagnosticado de LES ni en su curso evolutivo.
B	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La en todas las mujeres con LES antes de planificar el embarazo o tan pronto se reconozca un embarazo no planificado.
C	Por su valor predictivo de trombosis y complicaciones obstétricas, se sugiere la determinación periódica combinada de anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-β2-glicoproteina I) de cara a determinar su persistencia (en caso de ser positivos) o su positivización con el curso de la enfermedad (en caso de ser negativos).
B	No se recomienda utilizar la velocidad de sedimentación globular como marcador de actividad del LES.
C	Se sugiere realizar sedimento urinario, cociente proteínas/creatinina en muestra orina de primera hora de la mañana, proteinuria en orina de 24 horas y creatinina sérica, tanto en el momento del diagnóstico del LES como en las visitas médicas sucesivas, para predecir la presencia y evolución de la nefropatía lúpica.
D	Se sugiere realizar hemogramas de forma rutinaria para valorar la existencia de anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, tanto en el momento del diagnóstico del LES como en las visitas médicas sucesivas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Manejo general del lupus eritematoso sistémico

Seguimiento

Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias

√	Se sugiere realizar una evaluación integral, clínica y analítica en el momento de la confirmación del diagnóstico del LES.
√	En el protocolo de seguimiento de las personas con LES, se sugiere monitorizar la actividad de la enfermedad, el daño orgánico, las comorbilidades (incluyendo la presencia de factores de riesgo vascular) y la posible toxicidad del tratamiento farmacológico. Para ello se utilizará la entrevista clínica, la exploración física, la toma de tensión arterial y determinaciones analíticas básicas que incluyan hemograma, bioquímica con perfil renal y análisis de orina, complemento y la determinación de antiADNdc.
√	En las personas con LES activo, los intervalos de seguimiento deben estar ajustados a las situación clínica y son, por tanto, variables.
√	Si la enfermedad está en remisión clínica y analítica, se sugiere un seguimiento cada 6-12 meses, dependiendo del tiempo de evolución de enfermedad y la intensidad del tratamiento.
C	En pacientes clínicamente quiescentes con criterios analíticos de actividad mantenidos, se sugiere un seguimiento más estrecho, cada 3-4 meses, al menos durante los primeros años.
D	Se sugiere determinar periódicamente los niveles de 25 (OH) vitamina D en las personas con LES, sobre todo en caso de presencia de factores de riesgo de fractura osteoporótica.
D	Se sugiere el empleo regular de biomarcadores de actividad como los niveles C3 y C4 y de anti-ADNdc en las personas con LES, particularmente en aquellos con afectación renal.

Herramientas para evaluar la enfermedad

√	Las personas con LES precisan una monitorización lo más estandarizada y objetiva posible de su enfermedad, por lo que se sugiere el uso de instrumentos validados para cuantificar el grado de actividad, daño acumulado y calidad de vida.

Factores predictivos de brote o aumento de actividad de la enfermedad

B	En el seguimiento de las personas con LES, se recomienda utilizar determinaciones periódicas de C3, C4 y anti-ADNdc como predictores de enfermedad activa.
C	Aunque los anticuerpos anti C1q y antinucleosoma probablemente sean más sensibles y específicos como marcadores de nefritis lúpica, la falta de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	estandarización actual desaconseja su uso rutinario con este propósito.

Abordaje terapéutico general

Objetivos terapéuticos

B	Se recomienda que se fije como objetivo terapéutico principal en personas con LES controlar la actividad lúpica clínica percibida o constatable, evitando el daño irreversible secundario tanto a la propia enfermedad (particularmente daño renal, neurológico y eventos cardiovasculares) como a sus tratamientos, sobre todo a los glucocorticoides (osteonecrosis, fracturas osteoporóticas, diabetes mellitus, cataratas, etc.) y minimizar el impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.
B	Se recomienda minimizar el riesgo de infecciones.

Indicaciones de tratamiento

Tratamientos inmunosupresores no biológicos

B	Se recomienda la ciclofosfamida intravenosa como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento del LES y de las manifestaciones no renales graves.
A	Se recomienda el metotrexato como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento del LES no renal con actividad moderada, particularmente en aquellos casos con manifestaciones cutáneas y articulares.
√	Como alternativa para el tratamiento del LES no renal, se sugiere el uso de otros inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina A, leflunomida o micofenolato.

Antipalúdicos

B	Se recomienda que los antipalúdicos constituyan el tratamiento de base de todos los pacientes con LES que no tengan contraindicaciones para su administración.
B	Se recomienda mantener el tratamiento con antipalúdicos de forma indefinida por sus efectos sobre la actividad, el daño, las trombosis, las infecciones y la supervivencia a largo plazo.
B	Por su mayor seguridad, se recomienda la hidroxicloroquina como antipalúdico de elección frente a la cloroquina.
D	Se sugiere la combinación de tratamiento antipalúdico con mepacrina e hidroxicloroquina en pacientes con actividad lúpica refractaria, sobre todo cutánea, ya que puede producir efectos sinérgicos.
D	En pacientes con toxicidad retiniana por antipalúdicos, se sugiere la sustitución de hidroxicloroquina o cloroquina por mepacrina (no está comercializada en España).

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

D	Se sugiere la vigilancia activa de toxicidad retiniana en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina o cloroquina.
D	Se sugiere, al menos, una exploración ocular basal durante el primer año de tratamiento y anualmente tras cinco años de tratamiento, si bien el control debe iniciarse más tempranamente en pacientes con maculopatía de otro origen o con factores de riesgo adicionales.
D	Se sugiere incluir, al menos, una de las técnicas más sensible: tomografía de coherencia óptica dominio espectral (SD-OCT), autofluorescencia retiniana o electroretinograma multifocal junto con campo visual automatizado 10-2.

Glucocorticoides

B	Se sugiere no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica. Sin embargo, la dosis debe ser individualizada.
√	Se recomienda en general no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en el resto de manifestaciones de LES. Sin embargo, la dosis debe ser evaluada individualmente en cada paciente.
B	En brotes graves, se recomienda el tratamiento coadyuvante con pulsos de metil-prednisolona.
C	Se sugiere una rápida reducción de la dosis de glucocorticoides (prednisona) con el objetivo de llegar a los 5 mg/día, como muy tarde, antes de los seis meses, procurando su retirada completa lo antes posible.
B	En caso de ser necesaria en tratamiento de mantenimiento, se recomienda que la dosis de prednisona no sea superior a 5 mg/día.
√	Se sugiere la utilización de pulsos de metil-prednisolona inferiores a 1000 mg, si bien no se puede recomendar una dosis específica.

Terapias biológicas

A	Se recomienda el tratamiento con belimumab en personas con LES activo que no hayan respondido al tratamiento estándar y que su actividad no se deba de forma fundamental a afectación renal o neurológica.
B	Se sugiere que se consideren candidatos a tratamiento con belimumab aquellas personas con LES activo y ausencia de respuesta tras al menos tres meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y al menos un inmunosupresor a dosis adecuada, o necesidad de prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunosupresor, o contraindicación para la utilización de los inmunosupresores indicados clínicamente por toxicidad.
C	Se sugiere administrar rituximab en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica grave que no responda al tratamiento inmunosupresor de primera línea.
√	A día de hoy, no existe indicación aprobada para el uso de otros agentes biológicos en el LES. Sin embargo, en determinadas situaciones en las que han fracasado o no se pueden utilizar las medidas terapéuticas habituales (incluyendo el uso de belimumab y rituximab) se podría plantear la utilización de alguno de los siguientes agentes: infliximab (en artritis y nefritis refractarias), etanercept (artritis y serositis), abatacept (especialmente en artritis) y tocilizumab (en pacientes con mal control de su actividad clínica).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

*CARTA DE SEGURIDAD de La Roche Ltd., de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (27 de Junio de 2019)

Se han observado casos graves de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia (algunos de ellos requirió trasplante), en pacientes tratados con tocilizumab. La frecuencia de aparición de casos de hepatotoxicidad grave asociados a la administración de este medicamento es muy baja.

Para más información consulte:
https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

Inmunoglobulinas

D	El uso de inmunoglobulinas intravenosas estaría justificado en trombocitopenia inmune grave con riesgo vital por sangrado activo o cuando se requiera una intervención quirúrgica o procedimiento de riesgo hemorrágico.
D	Se sugiere tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo de toxicidad: velocidad de infusión adecuada, evitar preparados con alto contenido en sacarosa, descartar deficiencia de inmunoglobulina A y sopesar cuidadosamente el balance riesgo-beneficio. Se sugiere considerar el uso de tromboprofilaxis con heparina en caso de presencia de factores de riesgo de trombosis y garantizar una adecuada hidratación. Asimismo, en pacientes con factores de riesgo de fracaso renal asociado, se sugiere vigilancia de función renal en los días siguientes a la infusión.
√	Las inmunoglobulinas intravenosas podrán también ser empleadas en personas con alta actividad y compromiso de órgano mayor en presencia o sospecha de infección grave que contraindique o limite sustancialmente el tratamiento inmunosupresor.
√	Se sugiere administrar la dosis de inmunoglobulinas intravenosas de 0,4 g/kg/día durante cinco días consecutivos. Sin embargo, dosis inferiores (por ejemplo, 0,5 g/kg un día) también pueden ser eficaces, salvo en caso de trombocitopenia.
√	No se recomienda el uso de inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento de mantenimiento en ninguna de las manifestaciones del LES, ya que se dispone de otras alternativas terapéuticas de eficacia más establecida y de menor coste.

Efectos adversos y pautas de monitorización de los tratamientos inmunosupresores y biológicos

B	Para la monitorización de la toxicidad hematológica y hepática de los inmunosupresores, se recomienda realizar hemograma y bioquímica hepática en intervalos de uno a tres meses.
B	En pacientes tratados con ciclofosfamida, se recomienda la vigilancia activa de cáncer vesical mediante análisis de orina con el fin de detectar microhematuria. Está vigilancia no debería cesar tras la suspensión del tratamiento.
D	Se recomienda determinar la actividad de la enzima tiopurina metil transferasa o sus polimorfismos antes del inicio del tratamiento con azatioprina.

Indicación de la aféresis terapéutica

A	No se recomienda la plasmaféresis como tratamiento de primera o segunda línea en personas con LES, ni de forma general ni en aquellas con nefritis.
C	En casos graves refractarios a otras terapias, se sugiere considerar el uso de la plasmaféresis de manera individualizada.

Prevención de reactivación de la enfermedad

A	Para prevenir las reactivaciones del LES, se recomienda el tratamiento prolongado con antipalúdicos, incluso durante el embarazo.
A	Debido al desfavorable balance entre el efecto beneficioso observado y la potencial toxicidad asociada al exceso de tratamiento con glucocorticoides, no se recomienda la administración preventiva de prednisona a pacientes con actividad serológica sin manifestaciones clínicas asociadas.
B	No se recomienda que los pacientes con LES clínicamente quiescente y serológicamente activo reciban tratamiento inmunosupresor para prevenir brotes más allá de su tratamiento de base o del tratamiento de mantenimiento de remisión de una nefritis lúpica.
C	Aunque no se recomienda la suplementación con vitamina D con el único objetivo de prevenir brotes de actividad, se sugiere corregir el déficit de vitamina D por sus efectos desfavorables sobre la masa ósea y la astenia, no descartándose un efecto beneficioso en el control de la actividad lúpica.
C	Además de por su impacto nocivo sobre otros aspectos de la enfermedad y de la salud general, se sugiere evitar el consumo de tabaco por su posible efecto sobre la actividad lúpica, especialmente a nivel cutáneo.

Tratamiento de la astenia asociada

B	En personas con LES estable, se recomiendan sesiones graduales de ejercicio físico aeróbico domiciliario controlado por personal sanitario (caminar, bicicleta estática, natación) por su efecto global de mejora sobre un conjunto de medidas autopercibidas por las personas con LES.
B	Se deberá ofrecer apoyo psico-educativo a las personas con LES para mejorar el conocimiento y comprensión de la enfermedad, reestructurar creencias, mejorar el afrontamiento y soporte social.
√	No se recomienda la suplementación con vitamina D a pacientes con astenia con niveles normales de 25 (OH) vitamina D.
√	No se recomienda la administración de belimumab con el único objetivo de mejorar la astenia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Medidas de estilo de vida

√	Se recomienda la adopción de medidas activas de cara a conseguir el abandono del hábito tabáquico en todos los pacientes con LES. Este objetivo es de particular importancia no sólo por el efecto del tabaco sobre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida, sino por su asociación causal con el incremento del riesgo de ECV, infección y cáncer.
B	Se recomienda la promoción del ejercicio físico regular en las personas con LES estable con actividad de la enfermedad baja o moderada.
C	Se sugiere evitar el sobrepeso y el sedentarismo en todas las personas con LES.
C	Se sugiere recomendar a las personas con LES una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3.

Fotoprotección

A	Se recomienda el uso regular de fotoprotectores de amplio espectro con alto índice de fotoprotección solar que deben ser aplicados en cantidad adecuada (2 mg/cm^2) uniformemente en todas las áreas fotoexpuestas entre 15 y 30 minutos antes de la exposición y reaplicados cada dos horas y/o después de la inmersión y sudoración.
√	Se sugiere informar y educar sistemáticamente a las personas con LES, particularmente aquellos con lupus cutáneo o que refieren una historia de fotosensibilidad, sobre las medidas de fotoprotección y la importancia de su uso para un mejor control de su enfermedad y evitar la aparición de otros síntomas.

Programas educativos a pacientes

C	Se sugiere la realización de programas educativos estructurados por profesionales de enfermería dirigidos a personas con LES.

Manejo de manifestaciones clínicas específicas

Nefritis lúpica

Indicación de biopsia renal

B	Se recomienda la realización de biopsia renal a todas las personas con LES que presenten proteinuria confirmada ≥ 0,5 g/día, especialmente en presencia de sedimento activo y/o insuficiencia renal aislada sin explicación alternativa.
C	El estudio histopatológico renal debería informar además de la clase, el grado de actividad, cronicidad y presencia de lesiones vasculares e intersticiales.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

C	No se recomienda la repetición rutinaria de la biopsia renal, que quedaría limitada a pacientes refractarios o con recidiva renal en los que se considere que el resultado pueda determinar un cambio terapéutico.

Objetivos terapéuticos y refractariedad

D	Los principales objetivos terapéuticos para la NL son: 1.- Preservar a largo plazo la función renal. 2.- Prevenir las recidivas. 3.- Evitar el daño secundario al tratamiento. 4.- Mejorar la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud.
C	Para aumentar las probabilidades de remisión, se recomienda tratamiento adyuvante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina de cara a un buen control tensional y para disminuir la proteinuria
D	Se sugiere considerar como refractarios a aquellos pacientes que no alcancen la remisión al menos parcial tras seis meses de tratamiento.
D	En pacientes con nefritis lúpica refractaria se sugiere, como primera medida, asegurar un correcto cumplimiento terapéutico y verificar que las lesiones renales son reversibles.
D	A los pacientes con nefritis refractaria al tratamiento con ciclofosfamida o micofenolato se sugiere el cambio al otro fármaco de primera línea (micofenolato o ciclofosfamida)
D	En casos de nefritis refractaria sin respuesta satisfactoria al cambio de tratamiento de primera línea (ciclofosfamida y micofenolato), se sugiere utilizar rituximab, anticalcineurínicos, inmunoglobulinas, belimumab o combinaciones de fármacos.

Tratamiento de inducción

<u>Tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa</u>

A	Se recomienda que todos los pacientes que presenten nefritis lúpica proliferativa sean tratados con inmunosupresores además de corticoterapia.
A	La estrategia terapéutica recomendada debe incluir una fase de inducción de respuesta y una fase de mantenimiento de dicha respuesta con menor dosis de fármacos.
A	El fármaco inmunosupresor de elección que se recomienda para la fase de inducción de un primer brote de nefritis lúpica es la ciclofosfamida en pulsoterapia o el micofenolato oral.
A	No se recomienda azatioprina para tratamiento de inducción.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

C	En pacientes hispanos procedentes de Latinoamérica o afroamericanos, se sugiere la administración de micofenolato en lugar de ciclofosfamida.
A	La dosis recomendada de ciclofosfamida intravenosa para la inducción es de 0,5 g/2 semanas (3 meses) o 0,75-1 g/m^2/mes (6 meses).
B	La dosis recomendada para micofenolato mofetilo en inducción es de 2-3 g/día o el equivalente de micofenolato sódico.
C	En mujeres mayores de 30 años o con riesgo de insuficiencia ovárica, se sugiere usar dosis mínima de ciclofosfamida (pauta ELNT) o elegir micofenolato tanto en inducción como en mantenimiento.
C	En mujeres en edad fértil que hayan recibido ciclofosfamida alcanzando una dosis acumulada de más de 8 g (o de 5 g en las mayores de 30 años), se sugiere micofenolato (o azatioprina) de primera elección como mantenimiento en el episodio actual y como inducción y mantenimiento en episodios sucesivos.
√	Se sugiere la pulsoterapia con metil-prednisolona en los casos más graves (síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal), con síndromes nefrótico y/o insuficiencia renal y como ahorrador de prednisona oral.
C	Se sugiere en general, comenzar con dosis de prednisona oral no mayor de 30 mg/día.
C	El ritmo de descenso de prednisona debe ser rápido hasta dosis ≤5 mg/día, recomendándose que se hayan alcanzado los 5 mg/día alrededor de los tres meses y nunca después de los 6.
√	Se sugiere pulsoterapia con ciclofosfamida en lugar de micofenolato en casos de sospecha de incumplimiento terapéutico.
C	Se sugiere terapia con anticalcineurínicos como tratamiento de inducción alternativo, con vigilancia en los niveles alcanzados del fármaco para reducir el riesgo de nefrotoxicidad.

Tratamiento de inducción de la nefritis lúpica con insuficiencia renal

C	Tanto en casos de insuficiencia renal aguda leve-moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min/1,73m^2) como grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min/1,73m^2), se sugiere usar ciclofosfamida o MFM como tratamiento inmunosupresor de inducción
√	Se sugiere ajustar la dosis de ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal según el filtrado glomerular estimado y en aquellos en tratamiento renal sustitutivo con diálisis.
√	Se sugiere pulsoterapia corticoidea en todos los casos de NL con insuficiencia renal aguda, a menos que exista contraindicación.
D	En lesiones de NL asociadas a glomerulonefritis necrotizante ANCA+, se sugiere tratamiento de inducción con CFM.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Tratamiento de mantenimiento

Tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa

A	Se recomienda micofenolato oral o azatioprina para la terapia de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa.
B	Como alternativa a ellos, se sugiere la ciclofosfamida intravenosa en pulsos trimestrales o la ciclosporina A.

Suspensión del tratamiento de mantenimiento

B	Se recomienda prolongar este tratamiento de mantenimiento durante 2-3 años como mínimo.
C	Se sugiere que en los casos que se plantee la retirada total del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, no se haga antes de un periodo de quiescencia clínico-analítica inferior a 12 meses.
√	En pacientes con frecuentes recidivas sin causa justificable, o con factores de riesgo para recidiva renal se sugiere prolongar el tratamiento de mantenimiento al menos durante cinco años.
C	Se sugiere que la suspensión total del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento sea lenta y progresiva.
C	Se sugiere mantener el tratamiento con hidroxicloroquina a largo plazo, siempre que no existan contraindicaciones o efectos secundarios de la misma.

Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica tipo V

A	Se recomienda el tratamiento inmunosupresor en todos los pacientes con nefritis lúpica membranosa.
√	Como en otras clases de nefritis, se sugiere no superar inicialmente los 30 mg/día de prednisona, con reducción posterior lo antes posible hasta 5 mg/día.
B	En el tratamiento de inducción para pacientes con glomerulonefritis lúpica tipo V y proteinuria nefrótica, se recomienda como tratamiento de elección MFM y glucocorticoides. Como alternativa y con misma eficacia en inducción aunque con más efectos adversos, se recomienda ciclofosfamida en pulsos intravenosos.
A/ B	Para pautas de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica membranosa, se recomienda tratamiento con micofenolato (A) o azatioprina (B).
B	Se recomienda el uso de anticalcineurinicos en nefritis lúpica membranosa lúpica cuando se busquen fármacos alternativos a micofenolato o ciclofosfamida.
√	Se sugiere la terapia combinada con micofenolato y anticalcineurinicos en caso de no alcanzar remisión completa o de persistencia de proteinuria significativa.
C	Se sugiere utilizar rituximab asociado a micofenolato y pulsos de metil-prednisolona cuando se considere particularmente importante evitar los glucocorticoides orales.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Manifestaciones hematológicas

Tratamiento inmunosupresor

Tratamiento de primera línea para las citopenias graves

D	Se sugiere la corticoterapia como tratamiento inmunosupresor de primera línea para las citopenias graves del LES.
√	Si bien la prednisona oral se considera de primera línea en el tratamiento de las citopenias inmunes, no hay datos que sustenten el empleo de dosis altas frente a dosis menores. Se sugiere la utilización de pulsos intravenosos de metil-prednisolona y la asociación de inmunosupresores, lo que permitiría el uso inicial de dosis de prednisona diaria más bajas y el descenso rápido hasta dosis no superiores a 5 mg/día.
√	Se sugiere el tratamiento con dexametasona a altas dosis por vía oral (40 mg/día durante cuatro días), combinado o no con rituximab, como pauta alternativa que consigue similar tasa de remisiones con respuesta probablemente más rápida y duradera en citopenias idiopáticas.

Tratamiento de trombocitopenia

√	En la trombocitopenia, la decisión de iniciar el tratamiento se basa, fundamentalmente, en la presencia de manifestaciones hemorrágicas y, en determinadas ocasiones, en el recuento de plaquetas inferior a 20-30x10^9/L.
√	Los pacientes con recuentos de plaquetas entre 20-30 y 50x10^9/L y un curso estable, sin complicaciones hemorrágicas, no son candidatos a recibir tratamiento, excepto los que presenten hemorragia o vayan a ser intervenidos quirúrgicamente.
√	Se sugiere que el tratamiento con recuentos de plaquetas superiores a 50x10^9/L se reserve para pacientes en situaciones de alto riesgo de sangrado.
√	A pesar de que las transfusiones de plaquetas pueden ser necesarias antes de procedimientos potencialmente sangrantes en pacientes con trombocitopenia grave (plaquetas < 10–30x10^9/L), como norma la transfusión debe evitarse si se sospecha un mecanismo inmune.

Tratamiento con agentes trombopoyéticos

√	Se sugiere considerar el uso de agentes trombopoyéticos de forma transitoria solo en pacientes con trombocitopenia grave sintomática seleccionados que no respondan al tratamiento estándar inicial.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Lupus neuropsiquiátrico

Diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas

Utilidad de determinados anticuerpos

B	No existe ninguna determinación de autoanticuerpos que permita realizar un diagnóstico de confirmación de LES neuropsiquiátrico.
B	El diagnóstico del LES neuropsiquiátrico continúa siendo de exclusión y fundamentalmente clínico. No obstante, la determinación de autoanticuerpos séricos o en líquido cefalorraquídeo podría apoyar la presunción clínica de LES neuropsiquiátrico.
B	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-NMO en caso de sospecha de neuromielitis óptica asociada al LES.

Técnicas de imagen

A	Se recomienda la realización de resonancia magnética a personas con LES neuropsiquiátrico agudo que involucre al sistema nervioso central principalmente como herramienta de diagnóstico diferencial, particularmente cuando aparece focalidad neurológica.
A	Se recomienda la realización de la resonancia magnética en secuencias T2 para aumentar la sensibilidad de la técnica.
C	En caso de que no se encuentre explicación a la clínica que presenta el paciente, se sugiere la realización de otras modalidades de resonancia magnética u otros tipos de técnicas de imagen como la SPECT.
C	Se sugiere la realización de resonancia magnética potenciadas en difusión o de angio-RM cuando se intente identificar la etiología de las lesiones detectadas en resonancia magnética convencional y también cuando exista sospecha la naturaleza isquémica, con la finalidad de establecer si son agudas o no.

Indicación de test neuropsicológicos

B	Se recomienda utilizar la entrevista estructurada para la evaluación neuropsicológica de las personas con LES.
C	Se sugiere utilizar la batería de test neuropsicológicos propuesta por el ACR cuando se requiera evaluar las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, especialmente si se trata del deterioro cognitivo.
C	Se sugiere utilizar test neuropsicológicos validados y disponibles en castellano para monitorizar las consecuencias neuropsiquiátricas de la progresión del LES, así como para evaluar los efectos de las intervenciones aplicadas.

Indicación de los inmunosupresores de alta intensidad

D	Se sugiere restringir el tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores para el LES neuropsiquiátrico a aquellos síndromes que son manifestación de un

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	proceso inflamatorio subyacente (síndrome orgánico cerebral, meningitis aséptica, mielitis, neuropatías craneales y periféricas y psicosis) una vez excluidas otras causas no relacionadas con el LES.
A	Se recomienda considerar la ciclofosfamida como tratamiento inmunosupresor de primera línea para el LES neuropsiquiátrico grave.
C	En aquellas personas con LES neuropsiquiátrico en los que esté contraindicado el uso de la ciclofosfamida, se sugiere emplear el micofenolato como alternativa.
C	El rituximab puede emplearse como segunda línea en personas con LES neuropsiquiátrico refractario a ciclofosfamida intravenosa.

Artritis lúpica

Herramientas de valoración

√	Se sugiere utilizar el índice DAS-28 para valorar el estado de la artritis en las personas con LES únicamente en aquellos casos con artritis de más de 6 semanas de evolución.

Tratamiento

A	El metotrexato y los antipalúdicos son los fármacos de elección en las manifestaciones articulares del LES.
C	Existe escasa evidencia en el uso de otros fármacos para el tratamiento específico de la artritis lúpica. La indicación concreta de cada uno de ellos, por tanto, dependerá de la clínica acompañante, la potencial toxicidad (incluyendo la posibilidad de embarazo) y consideraciones económicas.
√	Se recomienda hidroxicloroquina con o sin dosis bajas de glucocorticoides (o pulsos de 125 a 250 mg de metil-prednisolona) en pacientes con: artralgias inflamatorias, artritis intermitente o artritis de menos de seis semanas de evolución
√	Los pacientes que no responden al tratamiento, precisan > 5mg de prednisona (o equivalente) para su control, con síntomas que duran más de seis semanas o en los que aparecen erosiones o deformidades, deben tratarse como crónicos. El tratamiento de la artritis crónica se recomiendan las siguientes pautas: Metotrexato como fármaco de elección Si a dosis plenas y subcutáneas no se obtiene respuesta satisfactoria en tres meses añadir (o cambiar) a otro fármaco modificador de la enfermedad sintético (leflunomida, azatioprina, ciclosporina A o micofenolato) teniendo en cuenta las demás manifestaciones del LES y la toxicidad de cada fármaco modificador de la enfermedad sintético Si no responde en tres meses, se recomienda añadir terapia biológica, en concreto, debería empezarse por belimumab. Si en seis meses no se logra la remisión, podrían utilizarse rituximab, abatacept, etanercept, tocilizumab u otros fármaco modificador de la enfermedad biológicos, si bien, a diferencia del belimumab, ninguno de ellos tiene indicación autorizada en LES.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

*CARTA DE SEGURIDAD de La Roche Ltd., de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (27 de Junio de 2019)

Se han observado casos graves de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia (algunos de ellos requirió trasplante), en pacientes tratados con tocilizumab. La frecuencia de aparición de casos de hepatotoxicidad grave asociados a la administración de este medicamento es muy baja.

Para más información consulte:
https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/

Manifestaciones muco-cutáneas

Herramientas de valoración

√	En pacientes donde predomine la afectación cutánea, se sugiere usar un índice estandarizado de actividad cutánea.
D	Se sugiere utilizar el CLASI para evaluar la actividad, el daño y evolución de las lesiones cutáneas en personas con LES.

Tratamiento tópico

√	En el lupus cutáneo, se sugiere el empleo inicial de glucocorticoides tópicos de alta potencia.
√	En casos refractarios, se sugiere emplear tratamientos tópicos con anticalcineurínicos (tacrolimus o pimecrolimus).

Síndrome antifosfolípido

Anticuerpos antifosfolípido

C	Se recomienda la determinación regular de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, aCL y anti-β2-GPI) como marcador de riesgo trombótico en las personas con LES.

Prevención y tratamiento de las complicaciones trombóticas

C	Se sugiere el uso de hidroxicloroquina para disminuir el riesgo de trombosis en las personas con LES, particularmente en aquéllos con anticuerpos antifosfolípido.
C	En personas con LES y anticuerpos antifosfolípido de alto riesgo (presencia de anticoagulante lúpico, solo o combinado con aCL o aCL persistentemente positivos a títulos medio-altos o triple positividad), se sugiere la administración de aspirina a dosis bajas para reducir el riesgo de trombosis.
B	En personas con LES y síndrome antifosfolípido con trombosis venosa se recomienda anticoagulación con INR entre 2 y 3.
C	En personas con LES y síndrome antifosfolípido con trombosis arteriales se sugiere anticoagulación con un INR diana > 3,0 o la combinación anticoagulantes con INR 2,0-3,0 + aspirina a dosis bajas.
C	En las personas con LES, síndrome antifosfolípido y episodios trombóticos se sugiere anticoagulación indefinida.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

√	Se sugiere una identificación precoz y un control estricto de los factores de riesgo vascular en personas con LES y síndrome antifosfolípido.

* NOTA INFORMATIVA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (20 de Mayo de 2019)

Se establecen nuevas recomendaciones de uso para los anticoagulantes orales directos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes personales de trombosis.

Para más información consulte:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-8-2019-anticoagulantes-orales.htm

Comentario de los coordinadores clínicos de la GPC:
"De acuerdo con las nuevas evidencias disponibles, como norma general se desaconseja el empleo de anticoagulantes orales directos en el SAF asociado al LES, dado que estos pueden proteger de forma insuficiente frente a los eventos trombóticos recurrentes, particularmente arteriales. Sólo en determinadas situaciones, como sería, por ejemplo, la alergia a los antagonistas de vitamina K, podrían plantearse como alternativa para pacientes con historia exclusiva de eventos venosos sin triple positividad de anticuerpos antifosfolípido (aCL, anti-beta2 GPI y anticoagulante lúpico)"

Para más información consulte: Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Svenungsson E, Wahl D, Tincani A, Ward MM. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 May 15.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Salud sexual y reproductiva

Embarazo

Planificación del embarazo

D	Se sugiere planificar el embarazo, incluyendo una consulta preconcepcional, para que la gestación se produzca en la situación clínica que minimice los riesgos para el feto y la madre. De no haberse planificado, se sugiere evaluar a la paciente tan pronto se reconozca el embarazo.
B	En la consulta pregestacional se recomienda estimar el perfil de riesgo materno en base a la actividad del LES, al grado de afección orgánica, al perfil de autoanticuerpos y al tratamiento recibido.
√	En la consulta preconcepcional se sugiere ajustar el tratamiento sustituyendo las medicaciones contraindicadas durante el embarazo por otras que sean seguras.
C	En embarazos planificados se debe conocer la positividad o negatividad de anticuerpos antifosfolípido y anti-Ro de cara a planificar el seguimiento de complicaciones específicas (bloqueo cardiaco, insuficiencia placentaria, preeclampsia).
√	Se sugiere posponer el embarazo tras un brote lúpico hasta al menos seis meses tras la remisión, especialmente si el brote ha afectado a órganos vitales.
B	Se recomienda desaconsejar el embarazo a mujeres con LES con hipertensión pulmonar o con daño orgánico grave (renal, cardiaco o pulmonar) por grave riesgo vital para la madre y el feto.

Seguimiento del embarazo

C	Se sugiere un manejo multidisciplinar de la embarazada con LES por parte del obstetra y el especialista en enfermedades autoinmunes, con la participación de otros especialistas si se considera necesario.
√	Desde el punto de vista médico, se sugiere realizar una visita en el primer trimestre, cada 4-6 semanas hasta la semana 26 de gestación y cada dos semanas desde la semana 27 hasta el parto, todo ello sujeto a modificaciones según criterios obstétricos y médicos.
√	En cada visita, se sugiere monitorizar el peso, la tensión arterial y la presencia de proteinuria, especialmente en mujeres con riesgo de nefritis lúpica y/o preeclampsia.
√	Se sugiere la determinación de C3 y C4 para monitorizar la actividad lúpica, si bien sus niveles se ven alterados por el propio embarazo.
√	No se recomienda la determinación repetida de anticuerpos antinucleares, anti-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	ENA y anticuerpos antifosfolípido.
√	Se sugiere que los anti-ADN se soliciten en función de la sospecha clínica de brote.
√	Se recomienda un esquema de exploraciones ecográficas similar al siguiente, siempre sujeto al criterio del obstetra: - Semana 8-9: ecografía de confirmación de embarazo. - Semana 12: ecografía para triple cribado de cromosomopatías. En esta semana se puede hacer un primer estudio Doppler de arterias uterinas para estimar la probabilidad de preeclampsia en mujeres de riesgo (las que son anticuerpos antifosfolípido positivo, con historia de nefritis, preeclampsia y/o hipertensión arterial). - Semana 20: ecografía de malformaciones. Si no se ha hecho el Doppler de arterias uterinas en la semana 12 o si era anormal, se recomienda hacerlo en esta semana. - Semana 24: se puede repetir el Doppler de arterias uterinas por última vez si era anormal, para ver si se ha normalizado. Si no, se da definitivamente como patológico. - A partir de la semana 24, ecografías de crecimiento y Doppler umbilicales según el criterio del obstetra.
√	Cuando la embarazada tenga anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos, se sugiere monitorización regular del corazón fetal con cálculo del intervalo PR ecográfico entre la semana 16 y 34, siempre de acuerdo a los criterios del obstetra y del especialista en cardiología fetal.

Tratamiento con antipalúdicos

B	Se recomienda mantener la hidroxicloroquina durante el embarazo.
√	Debido a que la hidroxicloroquina es más segura en el embarazo y ha sido más estudiada que la cloroquina, se sugiere utilizarla como antipalúdico de elección en esta situación.

Prevención de complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido

√	Se sugiere que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico e historia de abortos precoces (≤10 semanas) de repetición sean tratadas con aspirina, con o sin heparina asociada.
√	Se sugiere que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico e historia de muerte fetal (>10 semanas) o preeclampsia grave con insuficiencia placentaria sean tratadas con aspirina y heparina a dosis profilácticas.
	Se sugiere que las portadoras asintomáticas de anticuerpos antifosfolípido sean

Han transcurrido más de 2 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	tratadas con aspirina.
C	Se sugiere que la aspirina se inicie de manera preconcepcional.
√	Por su disponibilidad en España y su comodidad, se sugiere utilizar heparina de bajo peso molecular sobre heparina no fraccionada.
A	No se recomienda utilizar inmunoglobulinas intravenosas para el tratamiento de las manifestaciones obstétricas del síndrome antifosfolípido.
√	En casos refractarios, se puede utilizar prednisona a dosis ≤10 mg/día hasta la semana 14, si bien es una medida no exenta de riesgo.

Fertilidad y Anticoncepción

Técnicas de reproducción asistida

√	Se sugiere realizar una evaluación exhaustiva del riesgo cardiovascular y de la actividad de la enfermedad antes de iniciar procedimientos de reproducción asistida, incluyendo la estimulación ovárica, programándolos en situación de enfermedad controlada.
√	Se sugiere administrar tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular en aquellas pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivos.

Métodos anticonceptivos

√	Aunque los beneficios de la contracepción hormonal pueden superar a los riesgos en muchas mujeres con LES, se sugiere realizar una evaluación exhaustiva del riesgo cardiovascular y de la actividad de la enfermedad antes de iniciar tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados.
B	En mujeres con anticuerpos antifosfolípido positivos, se recomienda evitar los anticonceptivos hormonales combinados por tener un riesgo mayor de sufrir fenómenos trombóticos arteriales y venosos.
B	Por su seguridad, se recomienda tener en cuenta el uso del DIU (incluidos los dispositivos con progestágenos) o métodos de barrera dentro de los posibles métodos anticonceptivos en mujeres con LES, especialmente en mujeres con contraindicaciones para el uso de anticonceptivos estrogénicos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Comorbilidad

Riesgo cardiovascular

Nivel de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular

√	Se sugiere evaluar el riesgo cardiovascular con la frecuencia con que se recomienda para otras enfermedades de alto riesgo cardiovascular como la diabetes, usando los instrumentos disponibles para población general hasta disponer de instrumentos específicos y validados para el LES e individualizando la estimación en función de factores asociados a aumento de riesgo específicos del LES.

Prevención de eventos cardiovasculares

√	Se recomienda establecer las cifras de colesterol recomendadas para personas con riesgo cardiovascular aumentado como las deseables para las personas con LES.

Indicación de aspirina

A	En personas con LES que presenten anticuerpos antifosfolípido en valores medio-altos de forma persistente, se recomienda el tratamiento con dosis bajas de aspirina para la prevención primaria de trombosis.
D	Se sugiere el tratamiento con bajas dosis de aspirina en personas con LES y enfermedad cardiovascular previa en los mismos términos que para la población general.

Indicación de antihipertensivos

D	En los pacientes con nefritis con proteinuria se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptores de angiotensina II.
C	En pacientes lúpicos con hipertensión arterial se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por su posible valor añadido en la prevención primaria de la afectación renal.

Infección

Cribado de infección latente

√	No se puede recomendar de forma general la indicación ni la periodicidad de las evaluaciones repetidas de la infección latente por el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y la tuberculosis. Por tanto, éstas se deberán adecuar a la situación clínica y a los factores de riesgo particulares de cada paciente.
	Se sugiere examinar para el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y la tuberculosis a todos los pacientes que

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	vayan a ser sometidos a un tratamiento inmunosupresor, sobre todo con dosis altas de glucocorticoides o terapias biológicas, independientemente de la existencia de factores de riesgo.
D	A los pacientes con una primera prueba cutánea de la tuberculina negativa, se sugiere realizarles una segunda prueba una semana después para inducir memoria inmunológica (efecto *booster*), ya que los falsos negativos son más frecuentes en ancianos y en pacientes inmunosuprimidos.
√	La prueba cutánea de la tuberculina es la prueba de elección para la detección de la tuberculosis gracias a su sensibilidad en el diagnóstico de la tuberculosis en el punto de corte estándar (5 mm), sin embargo, la vacunación con BCG previa y/o inmunosupresión podría hacer del QFT-G una prueba más fiable para la detección de infección latente.

Vacuna antineumocócica

√	Se sugiere administrar la vacuna antineumocócica a las personas con LES.
√	Se sugiere administrar la vacuna antineumocócica preferentemente en una fase estable de la enfermedad.
√	Para las mujeres con LES embarazadas, se sugiere seguir las recomendaciones existentes para la vacuna antineumocócica en mujeres embarazadas en población general si las hubiese. En caso negativo, se sugiere no vacunar hasta que no haya evidencia científica disponible.

Cáncer

C	Se sugiere extremar las medidas de detección precoz del cáncer en personas con LES de larga duración, daño orgánico y/o participación hematológica, especialmente en los pacientes tratados con altas dosis de ciclofosfamida.
D	Se sugiere que las pacientes con LES sean objeto de un programa de cribado de cáncer de cuello uterino más frecuente que las recomendadas para la población general, especialmente en presencia de factores de riesgo asociado como son el uso de inmunosupresores, una historia de cuatro o más parejas sexuales y/o un historial de infección previa por VPH o de displasia.

Osteoporosis

Indicación de densitometría ósea

D	Dada la ausencia de evidencia, no se recomienda realizar una DMO a todas las personas con LES.
√	En cuanto a la estimación del riesgo de fractura, incluyendo la DMO, se sugiere seguir las recomendaciones que aplican a población general, siendo especialmente diligentes en caso de factores de riesgo adicionales como el

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

	tratamiento crónico con glucocorticoides o la situación de menopausia.

Prevención de la osteoporosis esteroidea

B	No se recomienda el uso de calcio en monoterapia para prevenir la osteoporosis esteroidea.
C	Se sugiere evitar dosis mantenidas de prednisona superiores a 5 mg/día para disminuir el riesgo de osteoporosis esteroidea en el LES, recurriendo en caso necesario al uso de fármacos ahorradores de esteroides como los inmunosupresores.
√	Se sugiere recomendar una alimentación adecuada, ejercicios de resistencia, medición periódica de la DMO si se usa una dosis de prednisona superior a 5 mg/día o equivalente durante ≥ 2-3 meses, suplementos de calcio y vitamina D y evaluación de la necesidad de profilaxis farmacológica de osteoporosis con antiresortivos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

1. Introducción

El LES es una enfermedad autoinmune de carácter sistémico. Dentro de la rareza global de las enfermedades autoinmunes, el lupus es una de las más frecuentes.[3] En nuestro país, su prevalencia se ha estimado en nueve por cada 10.000 habitantes de acuerdo con el estudio poblacional EPISER.[4,5]

Aunque en nuestro entorno son frecuentes los casos leves o moderados, el LES constituye una enfermedad potencialmente fatal. Si bien el pronóstico vital de la enfermedad ha mejorado en los últimos años, el riesgo de muerte es aún de dos a tres veces el de la población general.[6,7] Además, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es claramente inferior al resto de la población.[8]

Aunque no se han llevado a cabo suficientes estudios de impacto económico de LES, esta enfermedad lleva aparejado un alto coste resultante de la asistencia médica, incluyendo las repetidas hospitalizaciones que suele conllevar, y de los costes indirectos derivados de la incapacidad. En el estudio multicéntrico europeo LUCIE (estudio de costes del manejo del lupus eritematoso sistémico en Europa), un estudio de costes asociados a la enfermedad, se calculó un coste de hasta 4.748 €/año en el caso de pacientes más graves para nuestro país. Así mismo, en torno al 50% de los pacientes en edad laboral estaban en situación de desempleo a consecuencia de su enfermedad.[9]

Las manifestaciones clínicas del LES, su curso y pronóstico son enormemente heterogéneos, circunstancia que, unida a su baja prevalencia, dificulta no sólo el adquirir experiencia clínica suficiente, sino también el estudio de la enfermedad en ausencia de esfuerzos colaborativos y de estandarización. Hasta hace muy poco tiempo, no se ha dispuesto de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, capaces de generar evidencia de calidad, y gran parte de las recomendaciones existentes se han basado en opiniones de expertos, con frecuencia fuera del marco de consensos desarrollados de forma sistemática. La aparición reciente de directrices emitidas por las principales sociedades científicas internacionales, *American College of Rheumatology* (ACR) y *European League Against Rheumatism* (EULAR) en aspectos concretos del LES, como es la nefritis lúpica (NL),[10–12] pone de manifiesto la urgente necesidad de disponer de guías, basadas en la evidencia y en metodología rigurosa de consenso de expertos, que consideren al LES globalmente, como enfermedad sistémica, e incluyan aspectos como la gestión asistencial y la opinión de los enfermos, con frecuencia no reflejados en las directrices disponibles.

Aunque no existen estudios específicos que aborden la variabilidad en la práctica clínica referente al LES en nuestro entorno, diferentes expertos internacionales se han pronunciado en este sentido, señalando la existencia de una importante variabilidad no deseada y la necesidad de desarrollar estrategias con el propósito de reducirla.[13] Entre estas estrategias, las GPC, basadas en la evidencia y consenso de expertos, ocupan sin duda un lugar prominente.[14] La complejidad de una enfermedad eminentemente sistémica como el LES, que obliga a involucrar a un buen número de especialistas en el proceso asistencial, hace necesario esfuerzos de coordinación e integración

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

multidisciplinar, resultando muy conveniente que éstos se plasmen en documentos como las GPC con recomendaciones basadas en la evidencia científica y en principios ampliamente aceptados.

Una ulterior justificación para la elaboración de una GPC nacional sobre LES es la reciente aprobación de terapias biológicas específicas, de elevado coste para el SNS y potencial toxicidad, en base a evidencias procedentes de ensayos clínicos de compleja interpretación. Esta circunstancia hace oportuno el concurso de expertos en el seno de una GPC, que lleven a cabo una adecuada evaluación de la evidencia y acerquen la misma a los clínicos implicados en el manejo del LES, facilitando la toma de decisiones y la adecuada selección de los pacientes candidatos a las mismas, así como la ineludible monitorización rigurosa de su eficacia, eficiencia y seguridad en situación de práctica clínica real.[15]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2. Alcance y Objetivos

Esta guía se ha desarrollado según los siguientes principios:

- Constituirse en instrumento útil para todos los profesionales implicados en la asistencia a personas con LES, sea cual sea su nivel asistencial.
- Considerar las perspectivas de las personas con LES y de sus cuidadores.
- Fundamentarse en los principios de la Medicina Basada en la Evidencia y en la metodología de consenso de expertos
- Delimitar las áreas de incertidumbre o controversia que necesitan más investigación.

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo general

Elaborar una GPC que sirva de instrumento para mejorar la atención integral a las personas con LES, estableciendo recomendaciones desarrolladas de forma sistemática y basadas en la evidencia científica, que ayuden a los profesionales y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas y eficientes a la hora de abordar su problema de salud, integrando de manera coordinada los diferentes dispositivos sanitarios del SNS implicados.

En ningún caso pretende sustituir el juicio clínico de los profesionales, sino proporcionar un instrumento útil para fundamentar lo mejor posible ese juicio.

2.1.2. Objetivos específicos

- Desarrollar una herramienta útil para estandarizar el diagnóstico y tratamiento del LES.
- Disminuir la variabilidad injustificada en la práctica clínica en la atención integral del LES, tanto en sus aspectos diagnósticos como en su manejo terapéutico.
- Fomentar una atención integral e integrada a la persona, familiares y a su entorno con una visión multidisciplinar.
- Facilitar la coordinación tanto entre los diferentes especialistas implicados en la asistencia a las personas con LES como entre los distintos niveles asistenciales, contribuyendo a avanzar en el manejo integrador de la enfermedad.
- Mejorar las habilidades clínicas de los profesionales sanitarios implicados en la atención de las personas con LES.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

- Proporcionar información útil sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de las diferentes técnicas de diagnóstico y opciones terapéuticas farmacológicas (específicas y sintomáticas) y no farmacológicas.
- Proporcionar información útil para la toma de decisiones a las personas afectadas, familiares y/o cuidadores y los profesionales de la salud relacionados con la atención del LES en alguno de sus aspectos.
- Contribuir a homogeneizar el lenguaje utilizado por los diferentes expertos, facilitando así la comunicación.
- Detectar necesidades de investigación y establecer recomendaciones para el desarrollo de investigación futura en LES.

2.2. Alcance

2.2.1. Población diana

Personas adultas, de ambos sexos, con LES, según criterio diagnóstico de médico experto, con independencia de la edad de inicio y gravedad. Se recogen sus manifestaciones más frecuentes, excluyéndose la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y las personas con LES e insuficiencia renal terminal, en situación de diálisis o trasplante renal. Asimismo, se consideran todas las situaciones de la enfermedad, bien activa, en remisión o clínicamente quiescente y serológicamente activa, paciente gestante, etc., adaptando las recomendaciones de manejo a cada una de las situaciones descritas.

2.2.2. Niveles asistenciales

La guía cubrirá la asistencia que los profesionales de atención primaria y de atención especializada del SNS proporcionan a los individuos con LES.

2.2.3. Proceso asistencial

Esta guía se centra en cuestiones clave que afectan a la atención de personas con LES y aborda cuestiones relacionadas con el diagnóstico, con la evaluación estandarizada de la situación de la enfermedad, con el tratamiento (específico y sintomático, farmacológico y no farmacológico) y de la comorbilidad), con la prevención de complicaciones, con el seguimiento clínico de los pacientes y con aspectos educacionales.

Debido a la limitada disponibilidad de estudios coste/beneficio tanto sobe terapias como sobre los procedimientos diagnósticos o las vías clínicas, esta guía no aborda de forma directa aspectos relacionados con la eficiencia de los procesos asistenciales.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2.2.4. Usuarios a los que va dirigida esta GPC

Esta GPC está dirigida a profesionales de la salud que tienen contacto directo con personas con LES y han de tomar decisiones para atender a estas personas (reumatólogos, internistas, nefrólogos, dermatólogos, hematólogos, y otros especialistas potencialmente implicados, así como médicos de familia y personal de enfermería especializado).

Asimismo, esta guía está dirigida a las personas afectadas de LES y a sus familiares, a colectivos educativos o sociedades científicas, así como a gestores sanitarios.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

3. Metodología

La metodología empleada para elaborar la GPC, se recoge en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud.[14]

Los pasos que se han seguido son:

- Constitución del grupo elaborador de la guía, integrado por médicos de atención primaria, médicos especialistas en reumatología, medicina interna, nefrología, hematología, dermatología, inmunología y farmacia clínica, enfermera adscrita a una unidad hospitalaria de reumatología, especialistas en metodología y un representante de la federación de asociaciones de familiares y pacientes. El grupo de trabajo ha sido dirigido por un equipo de coordinación clínica y metodológica. Todos los grupos miembros del equipo han proporcionado una "declaración de intereses" que se adjunta en el Anexo 1 de esta guía.
- Para incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de las personas con LES a la presente GPC, específicamente en el alcance, objetivos y formulación de preguntas, además de la participación de pacientes en todas las etapas del proceso de desarrollo de la guía (integrante en el grupo de trabajo, integrante en el grupo de expertos e integrante en el grupo de revisores externos),16 se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura de estudios, tanto cualitativos como cuantitativos, centrados en identificar el impacto del LES sobre la vida del que presenta la enfermedad y su entorno, sus experiencias y sus necesidades de información y apoyo. Además, para completar esta información, se exploró la percepción de los pacientes en el contexto de nuestro país mediante una consulta en tres rondas tipo Delphi,17 que se realizó con la colaboración de FELUPUS. Tanto la RS como la consulta a pacientes ha permitido además identificar aquellas necesidades de los pacientes que no han sido suficientemente investigadas, al objeto de trasladarlas a los investigadores interesados en el LES.
- Formulación de preguntas clínicas siguiendo el formato Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o resultado.
- Búsqueda bibliográfica en: Medline y PreMedline vía OvidSP, Embase vía Elsevier y Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) y el Social Science Citation Index (SSCI) vía Web of Knowledge, The Cochrane Library, Psycinfo, Scopus, TripDatabase, Canadian Medical Association (CMA) Infobase, International Guidelines Library (GIN), National Guidelines Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) y National Health and Medical Research Council (NHMRC). Período temporal: desde mayo a diciembre de 2013. Idiomas: inglés y español. En una primera fase se ha realizado una búsqueda preliminar de GPC y revisiones sistemáticas en las

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

bases de datos mencionadas anteriormente. Se identificaron GPC, que fueron valoradas con el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II),18 y revisiones sistemáticas, valoradas según los criterios del SIGN,1 que se han incluido como fuente secundaria de evidencia para responder a algunos apartados concretos de la guía por su rigor y claridad. En una segunda fase, se ha realizado una búsqueda ampliada de estudios originales (ensayo clínico aleatorizado -ECA, estudios observacionales y estudios de pruebas diagnósticas). Posteriormente, para identificar posibles estudios relevantes se ha consultado a todo el grupo de trabajo hasta el mes de abril de 2014, fecha de cierre del primer borrador de la guía.

- Evaluación de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia para cada pregunta, siguiendo las recomendaciones de SIGN.1 Para las preguntas de diagnóstico se ha utilizado el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford que es el sugerido por el Manual de elaboración de GPC del SNS para los estudios de pruebas diagnósticas.19
- Formulación de recomendaciones basada en la "evaluación formal" o "juicio razonado" de SIGN.1 Para determinar la fuerza de cada una de las recomendaciones formuladas, el grupo de elaboración de esta guía ha considerado no solo el nivel de evidencia disponible sino el equilibrio entre las consecuencias deseables y no deseables de llevar a cabo la recomendación.20 Las recomendaciones de buena práctica clínica se han acordado por consenso siguiendo una metodología transparente en una reunión del grupo elaborador y en una serie de rondas sucesivas de consulta posteriores tipo Delphi modificado a un panel de expertos. En función de la naturaleza de las recomendaciones, se constituyeron distintos grupos de expertos (10-13 profesionales), integrados por miembros del grupo de elaboración y del grupo de expertos colaboradores de la guía, representantes de las distintas especialidades médicas y sanitarias involucradas. La consulta se llevó a cabo de forma individual y por medio de la interacción sucesiva de un cuestionario online apoyado por los resultados promedio de la ronda anterior a fin de generar convergencia de opiniones, siguiendo una metodología Delphi modificada.17 En el cuestionario se presentaban las recomendaciones de buena práctica clínica propuestas por el grupo elaborador y el panel tenía que evaluar la adecuación de cada ellas (la relación entre beneficio y daño) en una escala de 1 a 9, donde 1 significaba que era muy inadecuada la recomendación y 9 que era completamente adecuada. Una calificación intermedia de 5 significaba que los daños y los efectos beneficiosos eran casi iguales o que el evaluador no podía emitir un juicio sobre la recomendación. Finalmente, se decidió incluir en la guía las recomendaciones con puntuaciones medianas entre 7 y 9 y en las que el porcentaje de panelistas que puntuaba dentro de ese tramo era igual o mayor al 70%, tras la primera o segunda ronda.
- Con el fin de promover y facilitar el proceso de toma de decisiones compartida (TDC) entre las personas con LES y sus familiares y los profesionales sanitarios, el grupo de elaboración de la guía identificó las recomendaciones de grado A y

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

B que, en su criterio, son más sensibles a los valores y preferencias de los pacientes y, por tanto, en las que se debe favorecer el proceso de TDC (Anexo 2).

- Los colaboradores expertos han participado en la formulación de preguntas, en el desarrollo de las estrategias de búsqueda, en el proceso de consenso de las recomendaciones de buena práctica clínica y en la revisión del primer borrador de la guía.
- Los revisores externos han participado en la revisión del segundo borrador. El propósito para someter la GPC a revisión externa ha sido mejorar la calidad, asegurar la adecuación de las recomendaciones, diseminar la evidencia, así como evaluar su aplicabilidad y viabilidad. Los métodos empleados para realizar la revisión externa han sido el uso de la herramienta de control de cambios del Word y comentarios al margen en el propio texto y una valoración de los diferentes apartados de la guía mediante una plantilla.
- Como primer paso en el proceso de elaboración de esta guía, se contactó con las distintas Sociedades Científicas implicadas (Reumatología, Medicina Interna, Nefrología, Hematología y Hemoterapia, Dermatología y Venereología, Neurología, Médicos de Atención Primaria, Farmacia Hospitalaria, Farmacéuticos de Atención Primaria, Medicina de Familia y Comunitaria, Enfermería), consensuando los representantes para el grupo elaborador, estando además representadas en el grupo de colaboradores expertos y el de revisores externos.
- En www.guiasalud.es está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategias de búsquedas para cada pregunta clínica, fichas de lectura crítica de los estudios seleccionados, tablas de síntesis de la evidencia y tablas de evaluación formal).
- Está prevista una actualización de la guía cada tres a cinco años, o en un plazo de tiempo inferior si aparece nueva evidencia científica que pueda modificar sustancialmente algunas de las recomendaciones ofrecidas en esta guía. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: http://www.guiasalud.es.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

4. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico

4.1. Detección precoz

4.1.1. Pronóstico

Preguntas a responder:

- ¿La detección precoz y el tratamiento temprano mejoran el pronóstico y la supervivencia de las personas con lupus eritematoso sistémico?

El LES es una enfermedad autoinmune crónica, de carácter inflamatorio y afectación multisistémica. La enfermedad puede afectar a cualquier órgano o sistema, aunque los más frecuentemente implicados son las articulaciones, la piel y los riñones, presentando variaciones geográficas y étnicas.[7,21–30] En la práctica clínica el diagnóstico se realiza mediante la combinación de síntomas, signos y alteraciones inmunológicas. No existen hallazgos patognomónicos, lo que asociado a la complejidad de la enfermedad, la heterogeneidad en su debut y el tiempo necesario para su pleno desarrollo, puede explicar la dificultad para identificar a las personas con LES en un estadio temprano.

En la historia natural del LES se distingue un periodo subclínico, seguido de una fase clínica con el debut de los síntomas y signos. La fase comprendida entre el debut clínico y el diagnóstico queda muchas veces encuadrada dentro del grupo de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.[31]

Los estudios de cohortes muestran que en la historia natural del LES, la demora entre el inicio clínico de la enfermedad y su diagnóstico se ha ido reduciendo, pasando de hasta 26 meses en los pacientes diagnosticados en la década de los 80 a 15 meses en la década de los 90 y a nueve meses a partir del año 2000.[32–34]

El retraso en el diagnóstico está muy influenciado por características epidemiológicas y clínicas del inicio del LES, de manera que cuando debuta en personas de más de 20 años y con artritis, la demora diagnóstica es significativamente mayor que en los individuos de menos de 20 años o presentaciones iniciales con erupción (*rash)* malar en alas de mariposa o afectación renal.[35] No obstante, la reducción progresiva del retraso diagnóstico fue muy significativa entre la década de los 80 y 90, relacionada con la introducción de la detección de anticuerpos antinucleares (ANA), no así entre la década de los 90 y los años 2000, dado que no se han producido nuevos avances relevantes en los métodos diagnósticos de esta enfermedad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

No existen pruebas científicas que avalen el cribado del LES en la población general, utilizando los criterios de clasificación de esta enfermedad del ACR, los criterios de Boston o la clasificación del grupo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics-SLICC* (Anexos 5, 6 y 7),[36–39] mediante la detección de ANA o de otros autoanticuerpos. Solo un pequeño porcentaje de individuos asintomáticos ANA positivos desarrollarán LES y no es posible discriminarlos con las técnicas diagnósticas disponibles actualmente.

Estudios diagnóstico 2

En el estudio retrospectivo de casos y controles de Arbuckle et al. realizado con los sueros almacenados de personal de las fuerzas armadas de los EEUU, se analizaron 130 casos diagnosticados de LES. El 78% presentaban títulos elevados de ANA una media de 2,25 ± 0,27 años antes del debut de los síntomas y 3,01 ± 0,25 años antes del diagnóstico. El 55% presentaban títulos elevados de anticuerpos anti-ADN de doble cadena (ADNdc) una media de 1,24 ± 0,31 años antes del debut de los síntomas y 2,24 ± 0,31 años antes del diagnóstico. El 47% presentaban títulos elevados de anticuerpos anti-Ro una media de 2,97 ± 0,39 años antes del debut de los síntomas y 3,68 ± 0,34 años antes del diagnóstico. El 32% presentaban títulos elevados de anticuerpos anti-Smith (Sm) una media de 0,47 ± 0,44 años antes del debut de los síntomas y 1,47 ± 0,34 años antes del diagnóstico. El 26% presentaban títulos elevados de anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP) una media de 0,20 ± 0,47 años antes del debut de los síntomas y 0,88 ± 0,32 años antes del diagnóstico. Los ANA, anti-Ro y anti-fosfolípido aparecen más precozmente que los anti-Sm y anti-RNP (media de 3,4 años antes del diagnóstico vs. 1,2 años; P=0,005). Los anticuerpos anti-ADNdc se detectan más tardíamente que los ANA (P=0,06), pero más temprano que los anti-RNP (P=0,005). Por tanto, el acúmulo secuencial de autoanticuerpos se produce previamente al debut clínico del LES.[40]

E. Observacional 2+

En el estudio sueco de Eriksson *et al.*, llevado a cabo en 38 personas con LES de los que se disponía de suero previo al debut sintomático, apareados por edad y sexo con 152 controles, los ANA se detectaron una media de 5,6 ± 4,7 años antes del debut de los síntomas y 8,7 ± 5,6 años antes del diagnóstico. El riesgo de desarrollo futuro de LES aumentó en los portadores de anti-ADNdc (*OR*= 18,13; IC95%: 3,58-91,84) y de ANA (*OR*= 11,5; IC95%: 4,54-28,87).[41]

Casos y controles 2+

En el estudio de revisión de casos de Heinlen *et al.*, en el que se incluyeron 130 pacientes que cumplían los criterios ACR para la clasificación del LES, el lupus discoide y las crisis comiciales se desarrollaron una media de 1,74 y 1,70 años, respectivamente, antes del diagnóstico del LES. La artritis, aunque es el criterio más frecuente antes del diagnóstico (54%), antecedió al mismo en 0,68 años. Los anti-ADNdc se detectaron en el 92% de los pacientes antes de tener evidencia de nefritis (*P*<0,001) y los anti-C1q se identificaron 1,4 años

E. observacional 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

antes del debut de la nefritis (*P*<0,0043). Por el contrario, los anticuerpos no asociados a criterios clínicos concretos no guardaron una relación temporal significativa con la aparición de los síntomas del LES.[42]

De acuerdo con un estudio publicado en 2005, solo un tercio de los individuos que debutan con manifestaciones inespecíficas de LES, tales como artralgias o fenómeno de Raynaud, desarrollarán una enfermedad del tejido conectivo y, de ellos, solo en un 30% será un LES.[31]

E. observacional 2+

Algunos predictores de la aparición del LES fueron evaluados en una cohorte de 213 pacientes con enfermedad indiferenciada del tejido conectivo seguidos durante cinco años. En el análisis univariado, se observó que los pacientes que evolucionaron a un LES (13%) tenían más posibilidades de ser jóvenes, afroamericanos y de tener alopecia, serositis, lupus discoide, test de Coombs positivo, anticuerpos anti-Sm positivos, anti-ADNdc y ANA positivo y/o un falso positivo para la sífilis. El lupus discoide (riesgo relativo-RR= 15,8), la serositis (RR= 4,1), el ANA-homogéneo (RR= 4,8), y la positividad anti-Sm (RR= 28,2) se mantuvieron como predictores de la aparición del LES en el modelo de regresión de Cox.[43]

E. observacional 2+

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los beneficios de intervenciones de diagnóstico temprano del LES en sujetos sintomáticos, en términos de mejora de la supervivencia o reducción del daño. A partir de las pruebas aportadas por estudios observacionales longitudinales, se sugiere que el aumento progresivo de la supervivencia observada en las últimas cinco décadas puede estar relacionada, en parte, con la identificación temprana de la enfermedad.

En el estudio retrospectivo de 130 miembros de las fuerzas armadas de los EEUU que desarrollaron LES ya citado, el tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ) administrado por razones diferentes al lupus en la fase clínica previa al diagnóstico confirmatorio de la enfermedad incrementó el tiempo transcurrido entre el debut de síntomas y la clasificación diagnóstica de LES con respecto a los pacientes que no recibieron dicho tratamiento (mediana 1,0 *vs.* 0,29 años, *P*=0,018); además disminuyó la tasa de acúmulo de autoanticuerpos y el número de autoanticuerpos específicos, tanto en el momento del diagnóstico como en el curso evolutivo. Desde el punto de vista clínico, los pacientes que recibieron HCQ desarrollaron con menos frecuencia proteinuria (*P*<0,05), leucopenia (*P*<0,05) o linfopenia (*P*<0,001) en el momento del diagnóstico del LES.[44]

E. Observacional 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En las formas que debutan con manifestaciones graves del LES, como la NL, la identificación precoz y el tratamiento temprano son factores pronósticos favorables de la evolución del daño renal. En la reciente guía de diagnóstico y tratamiento de la NL de la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Medicina Interna, se recomienda con un grado 1B el tratamiento precoz de la NL, dado que un retraso superior a tres meses se asocia a un aumento del riesgo de insuficiencia renal terminal en estudios de cohortes.[45]

Opinión expertos 4

Resumen de la evidencia

	No se dispone de pruebas científicas sobre los beneficios de la detección precoz del LES en población general asintomática.
2+	La aparición de autoanticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-ADNdc, anti-Sm, anti-RNP y antifosfolípido puede preceder al debut clínico y al diagnóstico de confirmación del LES entre 0,5 y seis años.[40,41]
2-	Los síntomas del LES preceden a su diagnóstico clínico con un intervalo de 0,5 a dos años.[42]
2+	Un tercio de los individuos con manifestaciones inespecíficas sugerentes de LES desarrollarán una enfermedad del tejido conectivo y, de ellos, en un tercio será un LES.[31]
	No se dispone de ECA para evaluar los beneficios del diagnóstico temprano del LES en sujetos sintomáticos.
2+	El inicio del tratamiento con HCQ en las fases precoces, entre el inicio de los síntomas clínicos en presencia de autoanticuerpos y la confirmación clasificatoria de LES, retrasa la evolución de la enfermedad, disminuye el acúmulo de autoanticuerpos y reduce el riesgo de debut con proteinuria.[44]

Recomendaciones

D	No se recomienda el cribado del LES en la población general asintomática.
C	Se sugiere la determinación precoz de anticuerpos antinucleares (anti-ADNdc, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP) y antifosfolípido en individuos con sintomatología sugestiva de LES, de cara a detectar formas tempranas y menos graves de la enfermedad.
C	Se recomienda el tratamiento temprano con hidroxicloroquina en las personas con formas incompletas de LES (entendidas como las que no cumplen criterios clasificatorios) portadores de autoanticuerpos sugestivos, para retrasar el

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	desarrollo de la enfermedad y el desarrollo de afectación renal.

4.1.2. Síntomas de sospecha

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los principales síntomas y signos que deben hacer sospechar un lupus eritematoso sistémico?

Las diferentes formas de presentación del LES y la multiplicidad de manifestaciones clínicas durante su evolución, con periodos de remisión y recidivas, hacen que su diagnóstico sea especialmente difícil. La variedad de síntomas y signos del LES incluye manifestaciones sistémicas a múltiples niveles (Anexos 5, 6 y 7).

Una revisión de estudios publicados entre 1996 y 2003 establece que el patrón clínico más frecuente en la presentación inicial del LES se caracteriza por una mezcla de síntomas y/o signos de afectación articular, cutánea, hematológica y serológica, con frecuencia acompañados de síntomas constitucionales. Otros pacientes, sin embargo, presentan predominio de afectación en determinados órganos o sistemas, fundamentalmente a nivel renal, o del sistema nervioso central (SNC). En cualquier caso, el patrón clínico que domina durante los primeros años de la enfermedad tiende a prevalecer posteriormente.[46]

Opinión expertos 4

Síntomas generales

Fiebre, astenia o pérdida de peso están presentes en la mayoría de las personas con LES, como síntomas de debut (50%) o en cualquier fase de su evolución (74-100%).[47]

Opinión expertos 4

La fiebre relacionada con actividad del LES se presenta como primera manifestación de la enfermedad en hasta un 36% de los pacientes.[22]

E. historia natural 2+

Síntomas de afectación orgánica

La **artritis o artralgia** es el síntoma de presentación inicial más frecuente en el LES, presente hasta en un 68% de los casos. A lo largo del curso evolutivo del LES, más de un 90% de pacientes desarrollaran artralgias o artritis, de localización predominante en manos y raramente erosiva. Su asociación con la astenia es un hecho frecuente en la presentación inicial del LES.[22,46,48–53]

E. prevalencia 3
E. historia natural 2+
E. pronóstico 2-

Los **síntomas mucocutáneos** son también frecuentes como síntomas de presentación hasta en un 60% de los casos o a lo largo de la evolución hasta en un 80% de pacientes. Entre ellos y por orden de

E. prevalencia 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

frecuencia se presentan el eritema malar y sobre la nariz, generalmente relacionado con fotosensibilidad y que suele respetar los surcos nasogenianos; la alopecia y las úlceras orales, habitualmente no dolorosas. Mucho menos frecuentes son la púrpura y la urticaria.[22,46,48–53]

E. historia natural 2+
E. pronóstico 2-

El **fenómeno de Raynaud** es un síntoma de debut frecuente, acompañado o no de otra sintomatología, afecta a un 17-33% de pacientes, con variabilidad regional y étnica. En el curso evolutivo del LES hasta un 70% de pacientes presentarán el fenómeno de Raynaud.[22]

E. historia natural 2+

La **enfermedad renal** es clínicamente importante en un 30-70% de las personas con LES durante el curso evolutivo de la enfermedad, aunque puede ser también la manifestación predominante del inicio de la enfermedad en un 16-40%. En cualquier caso, el desarrollo de enfermedad renal es propio de los primeros años de evolución del LES y puede progresar a enfermedad renal terminal.[22,48,49,51,52,54]

E. historia natural y pronóstico 2+
E. prevalencia 3
E. incidencia 2++

La **afectación neuropsiquiátrica** comprende 19 síndromes definidos por el ACR relativos a la afectación del SNC y periférico (Anexo 7). En un 28% de pacientes aparecen en los primeros años de evolución del LES, e incluso pueden ser síntomas de debut de la enfermedad. Son más frecuentes los síndromes de afectación del SNC, especialmente la cefalea, la depresión, la enfermedad cerebrovascular, fundamentalmente tromboembólica asociada con anticuerpos antifosfolípido (AAF), las convulsiones, la ansiedad y la disfunción cognitiva, aunque solo un tercio de los casos puede atribuirse directamente al LES.[55] Existen otras entidades, como por ejemplo la leucoencefalopatía posterior reversible, recientemente descritas en personas con LES[56] y que no aparecen en el listado del ACR.

E. historia natural 2++

Durante el curso evolutivo de la enfermedad, hasta un 80% de los pacientes pueden presentar algún evento neuropsiquiátrico[57].

E. historia natural 2+

Las **manifestaciones cardiovasculares** son relativamente frecuentes, aunque más propias durante la evolución, que en la presentación del LES. La más frecuente es la pericarditis (8-48%), aunque estos pacientes tienen también un riesgo aumentado de enfermedad arterial coronaria.[46,47]

E. prevalencia 3
Opinión expertos 4

Las **manifestaciones pulmonares** incluyen pleuritis, neumonitis intersticial e hipertensión pulmonar, fundamentalmente. La pleuritis puede ocurrir hasta en un 50% de las personas con LES, pero es menos frecuente como manifestación inicial (2-3%). El riesgo de

Estudios prevalencia 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

tromboembolismo pulmonar esta aumentado en los pacientes con AAF.[46,58]

Los **síntomas gastrointestinales** son más frecuentemente secundarios al tratamiento del LES que directamente ocasionados por la enfermedad, especialmente la gastritis y la úlcera péptica, relacionadas con los AINE ± glucocorticoides. No obstante, la vasculitis propia del LES puede ocasionar pancreatitis, peritonitis y colitis. [46,47]

E. prevalencia 3
Opinión expertos 4

Las **manifestaciones hematológicas** se observan en el debut del LES en el 23% de los pacientes caucásicos pero pueden alcanzar al 80% durante el curso evolutivo.[51,52,59] Las más frecuentes son las citopenias, siendo la leucopenia la más prevalente (43-66%), seguida de la anemia de trastorno crónico, la trombocitopenia y la anemia hemolítica.

E. historia natural 2+
E. prevalencia 3

El **síndrome antifosfolípido** asociado al LES se caracteriza por trombosis arteriales o venosas o complicaciones del embarazo, con la presencia de AAF (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-beta2glicoproteína I). El evento venoso más frecuente es la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, mientras que el evento arterial más frecuente es el accidente cerebrovascular (ACV). En mujeres embarazadas pueden producir abortos de repetición, muerte fetal, preeclampsia y prematuridad.[60]

E. historia natural 2+

En los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF), en un 20% es la única manifestación inicial del LES y en un 30% se acompaña de otros síntomas característicos del LES. Es frecuente su asociación con otras manifestaciones como la trombocitopenia (20-40%), neutropenia y livedo reticularis.[61,62]

E. historia natural 2+

Variaciones clínicas y serológicas según región y etnia

La prevalencia e incidencia de las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio del LES muestran una gran variabilidad entre etnias y países, si bien en esta guía se centra especialmente la atención en aquellos estudios realizados con pacientes europeos y españoles.

La muestra de pacientes norteamericanos de predominio caucásico utilizada para validar los criterios del ACR de clasificación del LES, revisados en 1982, consta de 177 casos de LES y 162 controles con otras enfermedades del tejido conectivo no traumáticas ni degenerativas. En las personas con LES las manifestaciones clínicas y de laboratorio que conforman los criterios de clasificación ACR más prevalentes son la presencia de ANA (99%), la artritis (86%), el trastorno inmunológico (85%), la alteración hematológica (59%), el *rash* malar (57%), la serositis (56%) y la afectación renal (51%), mientras que los criterios menos frecuentes son el lupus discoide (18%), el trastorno neurológico (20%) y las úlceras orales (27%). Sin embargo, estos síntomas y signos

E. diagnóstico 2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

pueden estar presentes en otras enfermedades autoinmunes diferentes al LES, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. En la muestra de Tan *et al.*, el 63% de los pacientes controles presentaban artritis, el 51% ANA, el 14% serositis, el 11% alteraciones hematológicas, el 7% trastornos inmunológicos, el 6% enfermedad renal, el 4% *rash* malar, el 4% fotosensibilidad, el 4% úlceras orales, el 2% trastornos neurológicos, y el 1% *rash* discoide.[39]

En los 310 casos de LES y en los 392 controles portadores de enfermedades reumáticas diferentes al LES, reclutados para la validación de la clasificación del LES de 2012 realizada por el grupo SLICC, la frecuencia de síntomas y signos que conforman los criterios diseñados es similar. El 79% de los casos de LES presenta artritis, el 65% *rash* malar y/o fotosensibilidad y/o lupus cutáneo agudo, el 59% niveles de complemento bajos, el 57% anti-ADNdc, el 54% AAF, el 49% linfopenia, el 46% leucopenia, el 44% úlceras orales, el 35% serositis y el 33% afectación renal. En los pacientes controles la frecuencia de artritis es de 56%, *rash* malar y/o fotosensibilidad y/o lupus cutáneo agudo 20%, AAF 14%, linfopenia 12%, úlceras orales 8%, niveles bajos de complemento 7%, lupus discoide 6%, leucopenia 5%, anti-ADNdc 4%, enfermedad renal 4% y ANA 3%.[19]

E. diagnóstico 2

La cohorte multiétnica norteamericana *Hopkins Lupus Cohort*, que comprende 1.357 personas con LES seleccionados consecutivamente, con representación de etnia caucásica (55,9%), afroamericana (39,1%) y asiática (5%), muestra como la presencia de anticuerpos anti-ADNdc, anti-cardiolipina y anticoagulante lúpico predominan en la etnia caucásica, con mayor incidencia de trombosis arterial (17,4%), trombosis venosa (25,7%) y ACV (12,8%) que en las otras etnias.[63]

E. pronóstico 2++

En la cohorte multicéntrica y multiétnica norteamericana LUMINA constituida por pacientes norteamericanos con LES de reciente presentación (≤5 años) pertenecientes a tres grupos étnicos (30% hispanos, 38% afroamericanos y 31% caucásicos), existe mayor prevalencia de proteinuria, nefropatía, enfermedad cardiovascular (ECV) y presencia de autoanticuerpos, con edad más temprana de debut, en los pacientes hispanos y afroamericanos que en los caucásicos.[49,63]

E. pronóstico 2+

Los hispanos de Estados Unidos (definidos como individuos que provienen de un país de habla hispana, por lo general tienen un fuerte componente ancestral amerindio) muestran variabilidad de expresión clínica. Así, en el momento del diagnóstico se observa mayor prevalencia de serositis (60 *vs.* 8,6%), afectación renal (41 *vs.* 13,6%), trombocitopenia (21 *vs.* 3,7%) y detección de anticuerpos anti-ADNdc (69,5 *vs.* 46,9%) en hispanos tejanos que en los puertorriqueños,

E. pronóstico 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

respectivamente. Los hispanos de Puerto Rico (con menor componente ancestral amerindio) tienen, en cambio, mayor prevalencia de fotosensibilidad (81,5 *vs.* 41%), *rash* malar (65,4 *vs.* 45,7%), lupus discoide (13,6 *vs.* 2,9%) y detección de anticuerpos anti-Ro (24,7 *vs.* 11,4%) que los tejanos.[54]

En la cohorte puertorriqueña de Vilá *et al.*, conformada por 134 personas con LES, se observaron diferentes patrones clínicos según el perfil de autoanticuerpos circulantes. Los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc mostraron significativamente más vasculitis, derrame pleural, nefropatía, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los anticuerpos anti-Sm se asociaron con afectación renal, úlceras y trombocitopenia. Los anticuerpos anti-Ro se asociaron con lupus discoide, serositis, neumonitis, anemia hemolítica y leucopenia. Y los tres autoanticuerpos aparecen asociados a un mayor nivel de daño orgánico irreversible.[64]

E. pronóstico 2+

En caucásicos europeos, la cohorte multicéntrica de 1.000 LES de Cervera *et al.*, mostró que las características clínicas más frecuentes en los primeros cinco años de evolución de la enfermedad son la artritis (41%), el *rash* malar (26%), la nefropatía (22%), la fotosensibilidad (19%), la fiebre (14%), la afectación neurológica (13,6%), el fenómeno de Raynaud (13,2%), y la serositis (13%). Por debajo del 10% se sitúan, por este orden, la trombocitopenia, las úlceras orales, la trombosis, la livedo reticularis, el lupus discoide, las lesiones cutáneas subagudas, la miositis y la anemia hemolítica. En el siguiente quinquenio evolutivo disminuyen significativamente el *rash* malar, la fotosensibilidad, las lesiones cutáneas subagudas, el fenómeno de Raynaud, la fiebre, la artritis, la serositis, la nefropatía, la miositis y la trombosis.[22]

E. historia natural 2+

En el conjunto del curso evolutivo del LES las prevalencias acumuladas más elevadas son para los síntomas músculo-esqueléticos (84%), el *rash* malar (58%), la fotosensibilidad (45%), la afectación renal (39%) y la serositis (36%).[65]

E. historia natural 2+

En la cohorte unicéntrica de Font *et al.*, constituida por 600 pacientes españoles seleccionados consecutivamente, el 89% son mujeres con una edad media en el debut de los síntomas de 31 años y en el momento del diagnóstico de 33 años, las manifestaciones clínicas más frecuentes a lo largo de todo el curso de la enfermedad son la artritis/artralgias (83%), las alteraciones hematológicas (83%), la afectación cutánea (59%), los síntomas constitucionales (42%) y la nefropatía (34%).[51]

E. prevalencia 3

En la cohorte multicéntrica, con recogida histórica de datos de una amplia muestra representativa de adultos con LES (n=3679) procedentes de servicios de reumatología españoles, el 90% eran

E. prevalencia 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

mujeres, la edad al diagnóstico de 33 años y las manifestaciones clínicas más frecuentes son los ANA (99%), los trastorno inmunológico (anticuerpos anti-ADN, anti-Sm, anticardiolipina IgM o IgG, falsa serología luética o anticoagulante lúpico) (84%), las alteraciones hematológicas (anemia/leucopenia/linfopenia/ trombocitopenia) (80%), la artritis (78%), la fotosensibilidad (61%), el *rash* malar (55%), las úlceras mucosas (46%) y la nefropatía (34%).[66]

En otras cohortes españolas, como la de Alonso *et al.*, observaron una prevalencia de síntomas y signos similar, pero con una edad media más elevada en el momento del diagnóstico (46,1 años).[52]

E. historia natural 2+

El subgrupo de población gitana del sur de España presenta un debut a edades más tempranas (25,9 *vs.* 32 años, caucásicos españoles, *P*=0,02), con menor frecuencia de afectación renal, gastrointestinal y ocular, y mayor frecuencia de SAF, trombosis y livedo reticularis, como muestra el estudio de casos (106 LES: 81 caucásicos y 25 gitanos) y controles (185 sanos: 105 caucásicos y 80 gitanos) de Ramal *et al.*[67]

E. pronóstico 2-

Variaciones clínicas y serológicas según edad

Los patrones clínicos y de laboratorio del LES muestran diferencias en función de la edad de presentación de la enfermedad.

E. historia natural 2+

El LES es un diagnóstico infrecuente después de los 50 años. Las evidencias son consistentes con la baja prevalencia en este grupo, con variaciones entre el 3,6 y el 20,1% en los diferentes estudios. En el entorno europeo la frecuencia relativa es del 9%,[65] y en España entre el 14,9 y el 16%.[66,68–70]

E. prevalencia 3

El debut tardío se caracteriza por una presentación y evolución menos grave que en edades más tempranas. Una RS de estudios publicados hasta 2004, con análisis conjunto de los datos de 714 casos de LES con edad de presentación mayor o igual a 50 años, comparados con 4.700 personas con debut del LES antes de los 50 años, muestra que el inicio tardío se asocia significativamente con una mayor prevalencia de serositis (36,7 *vs.* 28,6%) y afectación pulmonar (21,2 *vs.* 11,3%) y a una menor frecuencia de *rash* malar (31,1 *vs.* 62,4%), fotosensibilidad (26,2 *vs.* 38,2%), púrpura/vasculitis cutánea (13,4 *vs.* 25,9%), alopecia (24 *vs.* 44,9%), fenómeno de Raynaud (24,8 *vs.* 37,2%), manifestaciones neuropsiquiátricas (15,3 *vs.* 20,2%), linfadenopatía (9,1 *vs.* 19,6%), síndrome nefrótico (8,1 *vs.* 24,3%) y nefritis (28,6 *vs.* 42,7%). Entre los parámetros de laboratorio, las personas con debut tardío tienen mayor frecuencia de factor reumatoide (32,7 *vs.* 20,1%) y menor detección de anticuerpos anti-Sm (9,1 *vs.* 17,1%), anti-RNP (10,4 *vs.* 20,9%) y niveles bajos de complemento CH50 (45 *vs.* 64,9%), con respecto a los pacientes más jóvenes. Aunque la literatura no es consistente, la mayoría de estudios indican que el ratio mujer-hombre disminuye

E. prevalencia 3
E. historia natural 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

considerablemente en el LES que debuta a una edad superior a 50 años, con respecto al LES de presentación en edades más jóvenes (4,4:1 *vs.* 10,6:1), reflejando la relación probable entre LES y estrógenos.[85] En España se sitúa en 4:1.[69,71]

En estudios más recientes se confirman las características clínicas de la presentación tardía del LES. En una cohorte del noroeste de España, conformada por 150 casos de LES, de los que 51 debutan después de los 50 años, la manifestación clínica más frecuente en el debut tardío es la artritis (71%), siendo menos frecuentes que en edades más tempranas la afectación renal (13,5 *vs.* 26,4%, *P*=0,07), la hipocomplementinemia (72,9 *vs.* 91,2%), la presencia de anticuerpos anti-ADNdc (6,8 *vs.* 49,2%) y anti-Sm (23,1 *vs.* 68,1%), pero es más frecuente el síndrome de Sjögren secundario (27,1 *vs.* 12,1%, *P*=0,03).[71]

E. historia natural 2+

En Italia, el estudio comparativo de Cartella *et al.* realizado a partir de 40 personas con LES de inicio por encima de los 50 años y 475 LES de debut a edades más tempranas, muestra la mayor frecuencia de síndrome seco y la menor de glomerulonefritis y descensos de fracciones de los complemento C3 y C4 en edades avanzadas.[72]

E. prevalencia 3

En los 1528 casos de LES que constituyen la cohorte canadiense de Lilani *et al.*, las presentaciones a los 50 años o más representan el 10,5% y estos pacientes tienen menos *rash* malar, nefritis, citopenias, hipocomplementemia, anticuerpos anti-Sm y anti-RNP, y similar frecuencia de anticuerpos anti-ADNdc con respecto a los LES de debut por debajo de los 50 años, a pesar de lo cual acumulan más daño orgánico y muestran más actividad de la enfermedad, sugiriendo un pronóstico menos benigno que el descrito para otras cohortes.[73]

E. historia natural 2+

En el estudio de casos y controles, anidado en la cohorte LUMINA, los 73 pacientes con edad de presentación ≥50 años fueron apareados por sexo y duración de la enfermedad con 144 controles seleccionados aleatoriamente entre LES de edad inferior a 50 años. Los casos de LES de mayor edad tuvieron menos afectación renal y anticuerpos anti-Sm y más afectación neurológica, eventos trombóticos, osteoporosis e hipertrigliceridemia. El debut tardío fue un predictor independiente de daño orgánico irreversible (*OR*= 23,32; IC95%: 3,98-141,56) y mortalidad (*OR*= 10,74; IC95%: 3,07-37,56), con respecto a la presentación del LES a edades inferiores a los 50 años.[74]

E. factores de riesgo 2+

El subgrupo de pacientes de 65 años o más no muestra diferencias clínicas ni inmunológicas relevantes con respecto a los pacientes de 50 a 64 años, en diferentes países.[75,76]

E. prevalencia 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Los pacientes que acumulan cuatro criterios de la clasificación ACR del LES en un corto periodo de tiempo, inferior a cuatro semanas, lo que se conoce como debut agudo del LES, presentan un patrón clínico caracterizado por menor edad, nivel educativo y afectación cutánea, y mayor afectación renal y actividad de la enfermedad. En la cohorte multiétnica norteamericana LUMINA, se observa este tipo de presentación en el 15% de los pacientes seleccionados.[77]

E. historia natural 2+

Variaciones clínicas y serológicas según sexo

En un estudio de casos y controles anidado en la cohorte multiétnica norteamericana LUMINA, caracterizada por inclusión de casos de LES de menos de cinco años de evolución, los varones (10,2%) no mostraron diferencias de edad con respecto a las mujeres, pero sí son más frecuentemente caucásicos, fumadores y con mayor prevalencia de afectación renal (proteinuria), linfopenia, trombocitopenia, detección de anticoagulante lúpico y daño orgánico irreversible, tanto basal (HR: 73,18; IC95%: 1,99-5,06) como acumulado a lo largo del curso evolutivo. Por el contrario, tienen menor prevalencia de sintomatología músculo-esquelética.[78]

Casos y controles 2+

En el estudio de revisión de casos de 2.144 varones y 426 mujeres con LES ingresados en los hospitales del Departamento de Veteranos de Estados Unidos, se observa que los varones son de mayor edad en el momento del ingreso, tienen más frecuentemente infarto de miocardio y neoplasias y su tasa de mortalidad a un año del diagnóstico es mayor que en las mujeres. Sin embargo, este estudio tiene un claro sesgo de selección de pacientes, y casos de mayor edad con respecto a otras cohortes.[79]

E. pronóstico 2-

En el entorno europeo, los estudios que analizan la influencia de sexo en el patrón clínico ofrecen resultados diferentes. En Reino Unido, el estudio de Aydintug *et al.*, compararon 16 varones con 232 mujeres, pertenecientes a una serie no seleccionada de 247 personas con LES, concluyendo que los varones no expresan un patrón clínico ni serológico significativamente diferente al de las mujeres, a excepción de la serositis que es más frecuente entre los varones en el debut de la enfermedad (37% varones *vs.* 13% mujeres, $P<0,05$). En este estudio las manifestaciones clínicas más prevalentes en el debut del LES son la artritis, el *rash* malar, fenómeno de Raynaud, lupus discoide, manifestaciones neuropsiquiátricas y afectación renal, tanto en varones como en mujeres. La afectación pulmonar, la anemia hemolítica y la miositis son más frecuentes entre los varones, y los eventos trombóticos entre las mujeres pero, en ambos casos, sin diferencias significativas en función del sexo. Los patrones serológicos son similares entre sexos, siendo los más prevalentes la detección de ANA, anticuerpos anti-

E. prevalencia 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

ADNdc, anti-SSA (Ro) y anticoagulante lúpico.[80]

La mayor frecuencia de serositis en varones se observa también en la cohorte europea de 1.000 personas con LES de Cervera *et al.*, en la que también se comprueba una menor prevalencia de artritis durante la evolución, en comparación con las mujeres.[65]

E. historia natural
2+

El estudio más reciente de Renau *et al.*, basado en una evaluación histórica de 484 personas con LES según criterios ACR (90,7% mujeres, 9,3% varones y 59% caucásicos), procedentes de un centro reumatológico universitario del Reino Unido, confirma la ausencia de diferencias entre sexos, con patrones clínicos y serológicos sin cambios en las últimas tres décadas. Las únicas diferencias significativas entre mujeres y varones son la mayor prevalencia acumulada de úlceras orales (29,2% mujeres *vs.* 13,3% varones, $P<0,05$) y de títulos de anticuerpos anticardiolipina IgM (9.9% mujeres *vs.* 0% varones, $P<0,05$) en el sexo femenino. El patrón clínico más frecuente entre ambos sexos está constituido por artritis, *rash* malar, serositis, fotosensibilidad y nefritis. Las anomalías de laboratorio más frecuentes son la linfopenia y la leucopenia. Y el patrón serológico de mayor prevalencia consiste en la presencia de ANA, anticuerpos anti-ADNdc, niveles bajos de C3, anticuerpos anti-Ro y factor reumatoide positivo.[79]

E. prevalencia
3

En las cohortes norteamericanas, el sexo masculino se asocia a un peor pronóstico. En la cohorte multiétnica de Hopkins, que incluye 157 varones (66% blancos, 34% afroamericanos) y 1822 mujeres (60% blancas, 40% afroamericanas), los varones presentan más frecuentemente clínica de hipertensión, trombosis, afectación renal y alteraciones hematológicas y serológicas, así como más daño irreversible neuropsiquiátrico, renal, cardiovascular, vascular periférico y mayor mortalidad, y con respecto a la glomerulonefritis, con mayor tasa de trombosis y autoanticuerpos. Las mujeres, en cambio, presentan más clínica de *rash* malar, fotosensibilidad, úlceras orales, alopecia, Raynaud o artralgia ($P<0,05$). En el perfil serológico, los varones muestran mayor prevalencia de anticuerpos anti-Sm, anti-ADNdc, anti-RNP, anticoagulante lúpico y niveles bajos de C3 ($P<0,05$).[77]

E. historia natural
2++

El único estudio europeo que muestra una franca diferencia entre sexos en el debut del LES es el danés de Jackobsen *et al.* En esta muestra de 513 personas con LES, los varones (11,5%) expresan mayor frecuencia de serositis, nefropatía e hipertensión y menor de fotosensibilidad, con respecto a las mujeres. En este estudio, el reclutamiento de casos se realizó desde clínicas reumatológicas o nefrológicas, lo que puede sobreestimar la prevalencia de enfermedad renal.[81]

E. historia natural
2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Por el contrario, la cohorte de 743 casos incidentes de LES (7,9% varones) construida en una región de Grecia, muestra numerosas diferencias en las manifestaciones clínicas entre varones y mujeres. En el momento del diagnóstico de LES, los varones tienen mayor frecuencia de nefropatía (27,1 *vs.* 16,1% en mujeres, *OR*= 2,81; IC95%: 1,46-5,38), trombosis (20,3 *vs.* 4,7%, *OR*= 5,83; IC95%:2,70-12,61), síntomas gastrointestinales (16,9 *vs.* 9,2%, *OR*= 2,24; IC95%: 1,04-4,80), ictus (8,5 *vs.* 0,9%, *OR*= 12,29; IC95%: 3,18-47,55) y SAF (8,5 *vs.* 2,43%, *OR*= 3,63; IC95%: 1,11-11,87), mientras que en las mujeres son más frecuentes las artralgias (63,2 *vs.* 45,8% en varones, *OR*= 0,42; IC95%: 0,24-0,72), fotosensibilidad (31,6 *vs.* 13,6%, *OR*= 0,30; IC95%: 0,13-0,68), fenómeno de Raynaud (24,1 *vs.* 11,9%, *OR*= 0,39; IC95%: 0,16-0,93) y alopecia (16,8 *vs.* 3,4%, *OR*= 0,19; IC95%: 0,04-0,78). Durante cinco años de seguimiento medio después del diagnóstico, los varones tienen una frecuencia acumulada mayor de nefropatía (23,8 *vs.* 12,7%, *OR*= 2,96; IC95%: 1,31-6,67), miositis (7,1 *vs.* 1,4%, *OR*= 5,26; IC95%: 1,25-22,11) y tendinitis (9,5 *vs.* 2,2%, *OR*= 5,59; IC95%: 1,57-19,64), así como una tasa superior de infecciones (31 *vs.* 16,5%, *OR*= 3,21; IC95%: 1,51-6,82).[82]

E. historia natural 2-

Entre los estudios españoles que valoran la influencia del sexo en las manifestaciones clínicas del LES, el estudio longitudinal de 300 pacientes de Font *et al.* mostró que las únicas diferencias sintomáticas entre varones y mujeres son la menor prevalencia de artritis (59 *vs.* 82%, *P*<0,0005), y *rash* malar (29 *vs.* 50%, *P*<0,05), y la mayor frecuencia de lesiones cutáneas discoideas (18 *vs.* 3%, *P*<0,001) entre los varones durante la evolución de la enfermedad, sin diferencias significativas, clínicas ni serológicas, en el debut del LES.[69]

E. historia natural 2+

En cambio, en la cohorte unicéntrica de Alonso *et al.*, encontraron más características diferenciales, de manera que los varones (15,3% de la cohorte) tienen significativamente más enfermedad renal en el momento del diagnóstico (39.1% *vs.* 15%, *P*=0,01) y más trombocitopenia durante la evolución de la enfermedad (39,1 *vs.* 16,5%, *P*=0,01), así como menos frecuencia de detección de anticuerpos anti-SSB (La) (0 *vs.* 17,6%, *P*=0,03), sin diferencias significativas en la supervivencia a cinco y 10 años. Las mujeres presentan con más frecuencia fenómeno de Raynaud (40,9% *vs.* 3%, *P*=0,01). Sin embargo, en esta cohorte los varones tienen una edad media en el diagnóstico significativamente más elevada que las mujeres (54 *vs.* 43 años, *P*<0,001).[83]

E. historia natural 2+

Los varones tienen significativamente menor prevalencia de anticuerpos anti-Ro en el momento del diagnóstico con respecto a las mujeres (18,6% *vs.* 34,6%, *P*=0,047), en el estudio descriptivo realizado en el norte de España por López *et al.*[84]

E. prevalencia 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y no se ha procedido su actualización.

En Latinoamérica, en la cohorte multicéntrica GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus) formada por 1.214 personas con nuevo diagnóstico de LES (en la que se incluyen pacientes sin criterios ACR), de los que 123 son varones, encontraron que ellos tienen significativamente una mayor frecuencia de síntomas constitucionales, como fiebre y pérdida de peso, tanto en el debut como durante el curso evolutivo de la enfermedad, así como mayor prevalencia de hipertensión, proteinuria, cilindros celulares en orina y anemia hemolítica (P<0,05). Se observó una tendencia hacia mayor prevalencia de glomerulonefritis, pero sin diferencias significativas entre sexos. Entre las mujeres fueron más frecuentes la alopecia, fotosensibilidad, artralgias y fenómeno de Raynaud. Serológicamente, tan solo la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG y niveles bajos de C3 fueron más frecuentes entre los varones. No se encontraron diferencias entre sexos con respecto a la actividad de la enfermedad, daño orgánico irreversible y mortalidad.[85]

E. historia natural 2++

Resultados diferentes ofrece el estudio descriptivo de Molina *et al*, con mayor prevalencia en los varones de enfermedad renal (58 *vs.* 44%), trombosis vascular y anticuerpos anti-ADNdc (P=0,002) y menor de fenómeno de Raynaud (P<0,03).[86]

E. prevalencia 3

En población asiática, el estudio descriptivo de Feng *et al.* (n=1.790, 9,8% varones), sin diferencias significativas en la edad media de debut de la enfermedad entre varones y mujeres, muestra que la prevalencia acumulada de serositis, pleuritis y *rash* discoide es mayor entre los varones, los cuales tienen además menor prevalencia de *rash* malar, alopecia, úlceras orales, ANA, anticuerpos anti-Ro y anti-La. En las mujeres, a medida que aumenta su edad disminuye la prevalencia de *rash* malar, lupus discoide, fotosensibilidad, anticuerpos anti-ADNdc, anti-Sm, anti-La y anti-RNP, reflejando una probable relación con las hormonas sexuales más que con la edad.[87]

E. prevalencia 3

Sin embargo, en el estudio de casos y controles de Mok *et al.* sobre 51 varones y 201 mujeres chinas seguidas en consultas ambulatorias reumatológicas o nefrológicas, no encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres en ningún parámetro clínico ni serológico, a excepción de un menor número de brotes de la enfermedad en los varones (P=0,04). La presencia de anticuerpos anti-Ro más frecuente entre las mujeres (62 *vs.* 47%, P=0,05), está en el límite de la significación estadística.[88]

E. historia natural 2-

Resultados similares se observan en el estudio de casos y controles de Koh *et al.*, de 61 varones comparados con 86 mujeres asiáticas diagnosticados de LES, con menor frecuencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La (P<0,001), artritis y leucopenia (P<0,04) entre los varones.[89]

E. historia natural 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Además, en el estudio de Chang *et al.*, entre los 71 varones chinos diagnosticados y seguidos en un hospital de Taiwan, detectaron más frecuencia acumulada de enfermedad renal, *rash* malar y fotosensibilidad y menor frecuencia de artritis y linfadenopatía con respecto a los varones caucásicos.[90]

E. historia natural
2-

En población tailandesa, el estudio de casos y controles de Mongkoltanatus *et al.*, sobre 37 varones (7,3%) procedentes de una población de 508 LES, apareados por edad con 74 mujeres, mostró que los varones tienen prevalencias más bajas de artralgia (2,7 *vs.* 17,6%, en mujeres, *P*=0,032), fenómeno de Raynaud (0 *vs.* 12,2%, *P*=0,027), alopecia (13,6 *vs.* 44,6%, *P*=0,001) y psicosis (0 *vs.* 13,5%, *P*=0,029), y más altas de trombocitopenia (32,4 *vs.* 12,2% en mujeres, *P*=0,019) e insuficiencia renal (40,5 *vs.* 16,4%, *P*=0,006).[91]

E. historia natural
2-

Resumen de la evidencia

2++	El LES es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica con una gran variedad de manifestaciones clínicas sistémicas, cutáneas, musculoesqueléticas, cardiovasculares, renales, neuropsiquiátricas, hematológicas, pulmonares y gastrointestinales, tanto en el debut como en el curso evolutivo de la enfermedad.[22,46,63]
3	El patrón clínico predominante durante los primeros años del LES tiende a prevalecer posteriormente.[46,47]
2+	Los síntomas sistémicos, como la fiebre, la astenia o la pérdida de peso, están presentes en la mitad de los pacientes en el debut del LES. La fiebre relacionada con actividad del LES es la primera manifestación de la enfermedad hasta en un 36% de pacientes.[22]
2++	La artritis/artralgia, de localización predominante en manos, es el síntoma más frecuente en el debut del LES en las distintas etnias y regiones geográficas.[22,48–52,54]
2+	Los síntomas mucocutáneos más prevalentes en el debut del LES incluyen el eritema malar y sobre nariz ("alas de mariposa"), la alopecia y las úlceras orales.[22,48–52,54]
2+	El fenómeno de Raynaud es un síntoma frecuente en el debut del LES, pero con prevalencia variable según las regiones y las etnias.[22]
2+	La enfermedad renal, de gravedad variable, puede ser el patrón clínico predominante del debut del LES en un 16-40% de pacientes. Si no está presente en el debut, el desarrollo de enfermedad renal es propio de los primeros años de evolución del LES.[22,48,49,51,52,54]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2++	Los síndromes neuropsiquiátricos se presentan en el debut o en los primeros años de evolución en 28% de las personas con LES, especialmente cefalea, depresión, enfermedad cerebrovascular tromboembólica, convulsiones, ansiedad y disfunción cognitiva, aunque solo en un 12% puede atribuirse directamente al LES.[55]
3	Los síntomas neuropsiquiátricos están presentes en la mitad de las personas con LES, especialmente la depresión y el deterioro cognitivo.[92,93]
2+	Las manifestaciones cardiovasculares son más propias del curso evolutivo que del debut del LES.[22,48–53]
3	La pleuritis es la manifestación pulmonar más frecuente del LES, pero es el síntoma inicial en tan solo un 2-3% de los pacientes.[46]
4	Los síntomas gastrointestinales son más frecuentemente secundarios al tratamiento del LES, relacionados con la toma de AINE ± glucocorticoides, que directamente ocasionados por la enfermedad.[47]
2+	Un 23% de los pacientes caucásicos con LES debutan con alteraciones hematológicas, pero llegan a estar presentes en el 80% durante todo el curso evolutivo, siendo la leucopenia la más prevalente.[51,52,59]
2+	El SAF asociado al LES se caracteriza por asociar trombosis arteriales o venosas o complicaciones del embarazo, tales como abortos de repetición o preeclampsia, con la presencia de AAF. En un 20%, el SAF es la única manifestación inicial del LES.[60]
2+	El SAF puede ser una fase previa al desarrollo del LES, con un intervalo variable que puede llegar incluso a los 10 años.[61,62]
2++	La incidencia y la prevalencia de la mayoría de las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio del LES muestran una gran variabilidad entre etnias y regiones geográficas.[22,48,49,51,52,63,65,82,85]
2+	El patrón clínico y serológico de presentación del LES en los caucásicos europeos se caracteriza por artritis, *rash* malar, nefropatía, fotosensibilidad, fiebre, afectación neurológica, fenómeno de Raynaud y/o serositis, acompañado de ANA y posterior acumulación de autoanticuerpos anti-ADNdc y anti-Ro durante la evolución.[22]
2+	En España y otros países de la cuenca mediterránea se reproduce el patrón clínico europeo de presentación del LES, pero se añade una alta prevalencia de alteraciones hematológicas, especialmente la leucopenia.[51,52,59,79,82,94,95]
2+	Los patrones clínicos y de laboratorio del LES muestran diferencias según la edad de presentación de la enfermedad.[69,71–73,96]
2+	Las evidencias son consistentes sobre la baja prevalencia del LES después de los 50 años, que se sitúa en el 9% en países europeos y en torno al 15% en

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	España.[65,66,68–70]
2+	El debut tardío del LES se caracteriza por una disminución de la ratio mujer:hombre y una presentación menos grave que en edades más tempranas[69,71,73,96]
3	La presentación del LES a una edad tardía se asocia clínicamente a mayor prevalencia de serositis, afectación pulmonar y síndrome seco y menor frecuencia de *rash* malar, fotosensibilidad, alopecia, fenómeno de Raynaud, manifestaciones neuropsiquiátricas y nefropatía, con respecto al debut a edades más tempranas. El patrón serológico incluye una mayor detección de factor reumatoide y menor de anticuerpos anti-ADNdc, anti-Sm, anti-RNP y niveles bajos de complemento en las personas con LES de debut tardío.[69,71–73,96]
2+	Existe inconsistencia de evidencias sobre la evolución menos grave del LES en las personas con debut a edad tardía con respecto a una edad más temprana. Una mayor actividad de la enfermedad y daño orgánico a expensas de afectación neurológica, eventos trombóticos, osteoporosis e hipertrigliceridemia en el LES de debut tardío ha sido descrita en estudios recientes.[69,71–74,96]
2++	Las evidencias más consistentes sobre el fenotipo clínico del LES según el sexo en el momento del diagnóstico muestran menor incidencia de síntomas musculoesqueléticos, fenómeno de Raynaud, úlceras orales, alopecia y fotosensibilidad y, con menor consistencia, mayor prevalencia de serositis y lupus discoide en los varones frente a las mujeres.[65,70,82,83,85,86,89,91]
2++	La artritis/artralgia es consistentemente menos frecuente en los varones con respecto a las mujeres con LES de poblaciones caucásicas, chinas y griegas.[65,70,82,84,89]
2+	La mayor prevalencia de afectación renal temprana en los varones con LES, tanto como manifestación de debut como en el momento del diagnóstico, así como de trombosis y síntomas gastrointestinales, es inconsistente entre estudios.[65,70,82,84,89]
2++	En América Latina, los varones pueden expresar más síntomas constitucionales antes y durante el diagnóstico del LES que las mujeres.[85,86]
3	En el momento del diagnóstico, el único patrón serológico diferencial por sexo es la mayor frecuencia de anticuerpos anti-Ro en mujeres con LES.[84,87,89]
2++	Las evidencias son inconsistentes sobre el diferente perfil clínico-serológico y el peor pronóstico, en términos de actividad de la enfermedad o mortalidad, de los varones frente a las mujeres con LES, según regiones y países. En Norteamerica los varones presentan una mayor prevalencia de nefropatía, alteraciones hematológicas y serológicas (anticoagulante lúpico, anti-Sm, anti-ADNdc, anti-RNP e hipocomplementinemia C3), con mayor daño orgánico basal y acumulado, que determina un peor pronóstico, mientras que los estudios

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	europeos muestran resultados contradictorios.[86]
2+	Existe asociación entre algunos autoanticuerpos y la expresión de un determinado fenotipo clínico. Los anticuerpos anti-ADNdc y anti-Sm se asocian a enfermedad renal, los AAF a trombosis arterial y venosa y abortos de repetición, los anticuerpos anti-Ro a enfermedad cutánea y renal y los anticuerpos anti-histona a la artritis.[35,41,63,64,97]
3	Cuando el LES debuta con *rash* malar, pericarditis, pleuritis o aborto espontáneo se produce menos retraso diagnóstico con respecto a otros síntomas.[35]
3	En el entorno europeo, el patrón clínico y serológico así como la edad del debut y del diagnóstico del LES no han sufrido cambios significativos en las últimas tres décadas, a excepción de un aumento de fenómeno de Raynaud y un descenso de úlceras orales y falsos positivos en el test de sífilis como síntomas y signos de debut.[79,94]

Recomendaciones

B	Se recomienda monitorizar clínicamente a las mujeres menores de 50 años que debutan con artritis o bien artralgias asociadas a lesiones cutáneas, fotosensibilidad, Raynaud o síntomas sistémicos, especialmente si existen alteraciones hematológicas (citopenias) o del sedimento urinario, teniendo presente el LES en el diagnóstico diferencial. En ellas puede estar indicada la determinación de anticuerpos antinucleares y, en su caso, de anticuerpos específicos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

4.2. Confirmación diagnóstica

4.2.1. Pruebas de laboratorio

4.2.1.1. Detección de anticuerpos antinucleares

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la técnica de elección para detectar anticuerpos antinucleares?

Las GPC valoran los aspectos clínicos y metodológicos y el criterio básico para la recomendación es la utilidad diagnóstica. [98–105]

La utilización de otras líneas celulares cultivadas en medios libres de suero y proteínas parecen ofrecer resultados similares a las células HEp-2, sin embargo las evidencias aún son poco consistentes.[106]

E. diagnóstico 3

También existen nuevas tecnologías basadas en la citometría de flujo y las micromatrices de antígenos que permiten la determinación simultánea de un gran número de autoanticuerpos en una misma muestra. Aunque a día de hoy, los comités de expertos no se han definido y en las GPC publicadas se hace referencia únicamente a los ANA determinados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y enzimoinmunoanálisis (IEA).[107]

E. prevalencia 3

El resultado de la técnica IFI puede expresarse en una escala cualitativa que refleja la intensidad de la fluorescencia, aunque no siempre es proporcional a la concentración de anticuerpos, o semicuantitativa en forma de título indicativo de la última dilución con la que el suero en estudio muestra la reacción antígeno-anticuerpo o, si se dispone de un suero de referencia estándar internacional, en forma de concentración de autoanticuerpos en UI/ml. El método cuantitativo permite establecer el punto de corte que consigue el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad, pero presenta problemas de reproducibilidad intra e interlaboratorios a causa de la subjetividad en su interpretación. Los títulos de dilución 1:40 y 1:160 se corresponden aproximadamente con concentraciones de autoanticuerpos de 5 y 20 UI/ml, respectivamente.[100]

E. diagnóstico 2

A pesar de que actualmente este procedimiento se puede automatizar parcialmente, es una técnica subjetiva y con limitaciones que requiere personal cualificado para la interpretación de los resultados y es difícil de estandarizar. La IFI requiere un laborioso proceso que consiste en una serie de diluciones de los sueros positivos, la determinación visual del patrón de tinción, seguida de una segunda

Opinión expertos 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

prueba en que se determina la especificidad del anticuerpo y se requiere experiencia técnica. Otra limitación de la IFI es su falta de especificidad; dependiendo de la población estudiada, la dilución del suero o el punto de corte utilizado hasta un 25% de los sueros de individuos aparentemente sanos pueden tener los ANA positivos y es poco probable que desarrollen una enfermedad autoinmune sistémica (EAS).[105]

Las células HEp-2 o las HEp-2000 son el sustrato de elección para la detección de los ANA. Los antígenos se encuentran en su localización nativa, sin desnaturalizar y conservando su propia estructura. Estas células presentan ventajas frente a los tejidos de roedor, por su mayor sensibilidad, por sus núcleos y nucleolos de mayor tamaño que permiten mejor visualización de las estructuras y de los patrones de fluorescencia, y por su capacidad de expresar determinados antígenos presentes en distintas fases del ciclo celular, de ahí la exigencia de la presencia de células en mitosis en las preparaciones celulares. Además, permiten detectar anticuerpos específicos frente a antígenos nucleares humanos no presentes en los tejidos de ratón y rata. Las determinaciones en que se utilizan tejidos de roedor sólo son capaces de detectar ANA en un 80-85% de enfermos de LES, mientras que con células HEp-2 el porcentaje aumenta hasta el 95%.[106]

E. diagnóstico 3

El estudio de las distintas especificidades de los ANA se debe realizar de forma razonada tomando como base el patrón y título observado sobre células HEp-2. El título y, en especial, el patrón de ANA-HEp-2 facilitan discriminar los individuos sanos de pacientes con EAS. El estudio de los ANA por IFI sobre células HEp-2 debe incluir los patrones nucleares en células en interfase y en mitosis y también, en citoplasma celular, debido a que existen antígenos que solo se expresan en determinadas fases del ciclo celular o en el citoplasma.[108,109]

E. diagnóstico 2

El título de los ANA determinado sobre células HEp-2 es un parámetro relevante pero limitado para discriminar entre los ANA en individuos sanos y personas con EAS. Se consideraran como negativos, los títulos inferiores a 1/40, como positivos bajos los títulos superiores a 1/40 e inferiores a 1/160 y como positivos aquellos títulos superiores a 1/160,[100] cuando el valor discriminante se establece en 1/160, la especificidad diagnóstica para el LES aumenta, aunque la sensibilidad disminuye.

Opinión expertos 4

Los títulos de dilución de ANA de 1/80 y 1/160 son los adecuados para la detección de EAS. Estos resultados indican que un resultado negativo de ANA en HEp-2 a una dilución 1/80 es poco probable en personas con EAS, especialmente en aquellos con LES y esclerosis sistémica. Aunque hasta ahora se ha recomendado realizar una dilución inicial a 1/80, en la actualidad, se recomienda el título de 1/160 como

E. diagnóstico 2/3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

punto de corte más aceptable y discriminar entre aquellos sueros de sujetos supuestamente sanos de los posibles patológicos, aunque el patrón de ANA sobre células HEp-2 es más sólido que el título para discriminar entre individuos sanos y personas con EAS.[110–114]

Uno de los principales problemas en la detección de los ANA es la estandarización. La Fundación para la Artritis en colaboración con el *Center for Disease Control and Prevention* elaboró un panel de cinco sueros de referencia que incluye especificidades para ANA, ADNdc, La, RNP y Sm.[115]

Opinión expertos 4

Los resultados de los ANA varían dependiendo de múltiples factores, entre ellos, la diversidad y naturaleza de los sustratos, el tipo de conjugado, los tipos de fijación de los sustratos, los métodos de determinación, el grado de automatización del laboratorio, la formación y experiencia del observador, las características del microscopio y la interpretación de los resultados.

Como alternativa a la técnica de IFI, se ha incorporado a la práctica diaria la técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay)* que es un método rápido, sencillo y sensible que permite detectar autoanticuerpos específicos frente a distintos antígenos de manera objetiva y automatizada. La utilización de este método como cribado de ANA se ha ido incrementando en los últimos años, para seleccionar aquellos sueros con resultado positivo a los que se les deberá realizar posteriormente la IFI.[111]

Opinión expertos 4

Sin embargo, los expertos del Grupo de Trabajo del ACR[116] y de la *European Autoimmunity Standardization Initiative* (EASI)[117] han concluido que los inmunoensayos en fase sólida no son un método apropiado para sustituir la IFI en la detección de los ANA y siguen recomendando el cribado de los ANA por IFI en HEp-2, basándose en que un 35% de pacientes no se diagnostican debido a un cribado negativo de los ANA por ELISA[118] y tan sólo admiten su utilización, si presenta al menos un 90% de concordancia con la IFI teniendo que confirmar los resultados positivos por esta última técnica, especificando el patrón y el título de fluorescencia. En cualquier caso, si se utiliza un método ELISA de cribado, este debería reconocer determinados ANA poco comunes pero con relevancia clínica, como son los anticuerpos dirigidos frente a los nucleolos o a la membrana nuclear.

Opinión expertos 4

Las técnicas ELISA son generalmente menos sensibles que la IFI, pero presentan determinadas ventajas: son menos laboriosas, están sujetas a menor subjetividad en su interpretación y pueden automatizarse. Las diferentes técnicas ELISA de detección de ANA disponibles tienen sensibilidades y especificidades variables para el diagnóstico de LES, debido a importantes diferencias en el contenido

E. diagnóstico 3/2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

antigénico de los reactivos empleados,[119] aunque actualmente la mayoría incluyen antígenos ADNdc, Sm, RNP, Ro, La , centrómero B, Jo-1, Scl-70, ribosomal-P y extractos de células HEp-2. Por el contrario, este método no permite detectar ciertos ANA atípicos, ni obtener información sobre los distintos patrones de fluorescencia. Los resultados suelen ser semicuantitativos y, generalmente, se expresan en unidades arbitrarias establecidas por el fabricante.

Existe alta variabilidad en cuanto a los antígenos utilizados en los distintos ELISA, algunos contienen mezclas de antígenos purificados, antígenos recombinantes, extractos antigénicos procedentes de preparaciones de células completas o extractos enriquecidos con ciertos autoantígenos más escasos en la célula y también se pueden encontrar falsos negativos debido a la ausencia de determinados antígenos en las mezclas antigénicas inmovilizadas en el pocillo de la placa. Ante esta variabilidad, es necesario valorar el impacto que sobre el resultado pueda tener el utilizar un tipo u otro de sustrato antigénico.[111]

Opinión expertos 4

Las personas con enfermedades autoinmunes sistémicas, incluido el LES, suelen tener el test de ANA positivo con título elevado. Sin embargo, títulos elevados o intermedios pueden verse también en ancianos (10-37% de mayores de 65 años),[114,120] embarazadas,[121] infecciones agudas y crónicas, neoplasias,[122] familiares de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (25-30%),[122–124] púrpura trombocitopénica idiopática (PTI),[125] pacientes en tratamiento con determinados fármacos (estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-IECA, betabloqueantes) e, incluso, individuos supuestamente sanos.

E. historia natural 2-
E. factores de riesgo 2+
E. diagnóstico 1
E. prevalencia 3
Opinión expertos 4

En diversos estudios de grado A revisados en las GPC, se observa que los sujetos sanos presentan un porcentaje de positividad con un título de 1/40 del 25-30%, con un título ≥ 1/80 entre 10-20%, un 5% presentan ANA positivos con un título ≥ 1/160 y solo un 3% presenta positividad con títulos superiores a 1/320. La frecuencia de ANA positivos se incrementa con la edad, sobretodo en mujeres. Un 38% de los ancianos presentan ANA positivos, generalmente, con títulos bajos. También, se ha descrito la presencia de ANA con un título ≥ 1/40 en familiares de pacientes con una EAS (25–35% de los casos). Por lo tanto, hay que tener en consideración estas situaciones en aquellos casos de pacientes con ANA positivos fuera de un contexto clínico determinado.[107]

E. prevalencia 3

E. diagnóstico 2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Todas las GPC coinciden y determinan que el uso clínico de los ANA se limitará a aquellos procesos clínicos relacionados con una EAS o sospecha clínica relevante según los criterios diagnósticos establecidos para cada tipo de enfermedad. Los resultados se valorarán siempre dentro de su contexto clínico específico, ya que su detección es poco útil si el paciente no presenta signos sugestivos de EAS. Los ANA forman parte de los criterios diagnósticos del LES, del lupus inducido por fármacos y de la enfermedad mixta de tejido conectivo.[98–105] Ante un resultado del ANA positivo, se recomienda realizar la determinación de los anticuerpos anti-ADNdc solo cuando hay sospecha clínica de LES.

Los anticuerpos anti-ADNdc y anti-Sm forman parte específicamente de los criterios clasificatorios del LES, junto con los anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM y el anticoagulante lúpico.[38,104,105]

Opinión expertos 4

Para el diagnóstico de LES, el cociente de probabilidad positivo de los ANA es considerado como útil y el negativo como muy útil. Debido a la alta sensibilidad de la determinación de los ANA para las personas con LES, encontramos que casi todos las personas con LES presentan ANA positivos durante el curso de la enfermedad, si bien, al comienzo la sensibilidad puede disminuir discretamente (76%).

E. diagnóstico 2

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad en la población general, la mayoría de sujetos con ANA positivos no padecen LES, ya que el valor predictivo positivo es muy bajo. Un resultado negativo de los ANA descartaría un LES debido a su alta sensibilidad (93-100%) y valor predictivo negativo (94-100%) y su baja razón de verosimilitud o de probabilidad negativa (RPN)(0,1).[38,102] No obstante, existe un 3% de sujetos con LES y ANA negativos conocidos como LES ANA negativos. Algunos de estos pacientes tienen otros anticuerpos como anticuerpos anticardiolipina, o anti-Ro. A pesar de esta limitación, en aquellas personas con sospecha clínica de la enfermedad, los ANA son la prueba principal del laboratorio para descartar su presencia. Los anticuerpos anti-ADNdc y los anti-Sm se encuentran, generalmente, solo en este grupo de pacientes y no en otras EAS ni en sujetos sanos, por lo cual son específicos del LES. Los anti-ADNdc elevados están moderadamente relacionados con la actividad del LES.

E. diagnóstico 1

Por otra parte, los anticuerpos anti-RNP, aunque pueden estar presentes en un 30% de estos pacientes, no son específicos del LES, por lo que no son útiles para establecer su diagnóstico.[104]

Un análisis de costes realizado en un laboratorio de inmunología de un hospital de Tenerife (España), muestra que la detección de ANA con IFI en HEp-2 a dilución inicial 1:160 consigue incrementar significativamente el valor predictivo positivo anti-ENA y anti-ADNdc comparado con la dilución de partida de 1:40. Además, se generan beneficios económicos al realizar un 16,6%, 41,8% y 36,4% menos

Evaluación económica

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

determinaciones de ANA, anti-ENA y anti-ADNdc, respectivamente. Esto supone una media de 0,87 unidades de coste por suero evitadas (1 unidad= 2,06 €).[112]

A pesar de las reconocidas asociaciones, ningún patrón es específico de la presencia de un anticuerpo circulante concreto. Anticuerpos anti-ADNdc se asocian no solo con el patrón homogéneo sino también con el moteado y nucleolar en el estudio de Servais *et al.*[126]

E. diagnóstico 3

La aplicación de GPC previamente validadas para la utilización del test de ANA en el diagnóstico del LES reduce significativamente el número de pruebas inmunológicas de segundo o tercer nivel realizadas, como muestra el estudio de Tampoia *et al.* en 685 pacientes.[127,128]

Evaluación económica

La evidencia disponible sugiere que la detección de ANA mediante IFI es la prueba con más validez en el cribado diagnóstico de ANA en el LES, por su elevada sensibilidad, con mayor consistencia de resultados entre estudios.[116]

Opinión expertos 4

La solicitud de pruebas de detección de ANA se ha incrementado en la última década y su realización mediante IFI requiere personal cualificado para leer e interpretar su resultado, por lo que recientemente se ha sugerido que sería más coste-efectivo cribar la presencia de ANA mediante ELISA y confirmar los resultados positivos mediante IFI de sustrato celular HEp-2. En el estudio de Copple *et al.* se validan cuatro kits comerciales de detección de ANA con ELISA se comparan con ANA IFI y se propone utilizar como primera prueba de cribado la detección de ANA con ELISA y confirmar los resultados positivos mediante IFI, para conocer título o concentración de ANA y patrón de fluorescencia, como estrategia para aumentar el rendimiento de la prueba y la relación coste-efectividad de la intervención.[129]

E. diagnóstico 1

Los resultados de los estudios que comparan la validez de los métodos de IFI y ELISA para la detección de ANA mostraron algunas inconsistencias. La detección de ANA por IFI es más sensible y efectiva como método de cribado de detección de ANA en personas con sospecha clínica de LES que la detección mediante ELISA.

E. diagnóstico 2

Otro inconveniente de iniciar el cribado de ANA con una técnica ELISA es que un resultado negativo no es equivalente a negativo para todos los anticuerpos nucleares o citoplasmáticos, ya que no todas las marcas comerciales incluyen la totalidad de antígenos específicos contra los que se generan autoanticuerpos en el LES.[130]

E. diagnóstico 2

En los casos con elevada sospecha clínica de LES y ANA por IFI negativo, se puede repetir la determinación de ANA por ELISA, con una técnica de reconocida validez, similar a IFI y que contenga antígeno

Estudios diagnóstico 1/2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Ro. Si es positiva se puede pasar a utilizar el segundo escalón diagnóstico con la detección de autoanticuerpos específicos del LES. Si también es negativa, es improbable la presencia de un LES, por lo que estaría indicado descartar otras enfermedades autoinmunes y la monitorización clínica.[98,100,102] También se puede realizar la valoración de la presencia de un posible anticuerpo anti-Ro mediante la IFI con células transfectadas HEp-2000. GPC 4

Es también muy importante la realización de la prueba por personal cualificado, expertos en morfología, con evaluación periódica de su competencia en la realización del test y en la información de resultados, especialmente con la técnica IFI.[98] GPC 4

Para reducir la variabilidad de resultados intra e interlaboratorios, por la subjetividad de la interpretación y el bajo grado de estandarización del método de microscopía visual, se han desarrollado recientemente métodos automatizados de detección de ANA mediante IFI. Algunos de los sistemas automatizados solo discriminan entre detección de ANA de cribado positiva o negativa (Helios®, *Aesku DIagnostics*, Alemania; IMage Navigator®, *Immuno Concepts*, USA; Cytospot®, *Autoimmun Diagnostika*, Alemania), mientras que otros aportan también la identificación y clasificación de patrones de fluorescencia (Aklides®, Medipan, Alemania; Nova View®, Inova, USA; Zenit G Sight®, *Menarini Diagnostics*, Italia; Europattern®, Euroimmun, Alemania). Cuando se compara la realización de IFI en sustrato de células HEp-2 mediante el método manual y el automatizado Aklides® (Medipan, Alemania), basado en la captura de imágenes y algoritmos de reconocimiento de patrones de fluorescencia, en una muestra de 1.222 sueros consecutivos de personas con sospecha de enfermedad reumática sistémica procedentes de un laboratorio universitario y otro privado, se obtiene un grado de acuerdo muy bueno (kappa=0,83) en la identificación de ANA y diferenciación de patrones de inmunofluorescencia. El porcentaje de acuerdo en el resultado positivo o negativo entre método manual y automatizado es del 93% y 90.6% en el laboratorio universitario y en el privado, respectivamente, y en el reconocimiento de patrones de fluorescencia del 90,1% y 92,7%, para el laboratorio universitario y privado, respectivamente. Se produce un 8% de discrepancias en la clasificación de sueros como positivos o negativos (punto de corte de débil positivo 1:160 y positivo 1:320) y un 15% en los patrones de inmunofluorescencia, especialmente en patrones mixtos, citoplasmáticos o con anticuerpos contra la membrana nuclear.[117] E. diagnóstico 2

En los últimos años se han introducido técnicas de cribado múltiple simultáneo de autoanticuerpos antinucleares basados en microesferas individualizadas marcadas con antígenos específicos E. diagnóstico 2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

(MIA-*microsphere based immunoassays*). Cuando se compara este método con la detección tradicional mediante ELISA o radioinmunoensayo en personas con LES se obtienen más resultados positivos en la identificación de anti-Ro, pero menos en la de anti-ADNdc. La sensibilidad de la técnica múltiple, empleando como *gold standar* la técnica ELISA convencional, varía entre el 70% (Scl-70) y el 91,1% (ADNdc), con una media del 81% y la especificidad entre el 88,9% (Ro) y el 98% (centrómero B). Comparada con IFI, la técnica múltiple MIA tiene una tasa de falsos positivos similar (7%).[131] Otros autores concluyen que los parámetros de validez de la técnica de cribado múltiple pueden mejorar el valor de las técnicas convencionales ELISA para el cribado de ANA, excepto para la identificación de anticuerpos anti-ADNdc.[132]

E. diagnóstico 3

En el estudio italiano de Bizzaro *et al.* se compararon seis métodos automatizados de identificación de ANA mediante IFI (Aklides®, EIROPattern®, G-Sight® (I-Sight-IFA), Helios®, Image Navigator® y Nova View®) y el método estándar de IFI manual. El resultado positivo/negativo se obtiene por consenso de los seis laboratorios participantes, precisando acuerdo de al menos cuatro de ellos, y el título y patrón se selecciona del valor observado con mayor frecuencia. La sensibilidad y especificidad global de los seis métodos automatizados es de 96,7% y 89,2%, respectivamente. Los falsos negativos se producen más frecuentemente entre los patrones citoplasmático y nucleolar con bajo nivel de fluorescencia. La correcta discriminación del resultado en positivo/negativo se produce en el 95% de los sueros con los métodos automatizados. Los métodos automatizados muestran buena correlación de la señal de luz fluorescente con la lectura mediante método visual (rho de Spearman entre 0,672 y 0,839, P<0,0001). La imprecisión varía entre el 1,99% y el 25,2% en los métodos automatizados, inferior a la observada en el método visual (25,2%). La capacidad de identificación correcta del patrón de imunofluorescencia es limitada para los diferentes métodos automatizados, entre el 52% y 79%.[133]

E. diagnóstico 1

El método automatizado de IFI-HEp-2000 denominado Zenit G. Sight® (Menarini Diagnostics, Italia) ofrece un resultado cuantificado en términos de probabilidad de positividad según la intensidad de la fluorescencia. En el estudio de Bossuyt *et al.*, existe una correlación significativa entre la estimación de la intensidad de la fluorescencia y el título de ANA. La razón de probabilidad positiva (RPP) para el LES es mayor a medida que la probabilidad de positividad es mayor: RPP 0,06 (IC95%: 0,02-0,2), 0,4 (IC95%: 0,2-0,8), 6,8 (IC95%: 2,6-17,8), 12,1 (IC95%: 6,2-23,6) y 43,9 (IC95%: 16,0-120,4) para una probabilidad de positividad de ≤10%, 11-30%, 31-50%, 51-85% y >85%, respectivamente.[134]

E. diagnóstico 2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Más recientemente el algoritmo ICARE® de reconocimiento e interpretación de las imágenes de ANA-IFI que ofrece como resultado un índice de fluorescencia, muestra una adecuada correlación con el título de ANA obtenido por técnica manual convencional (rho de Spearman: 0,80, *P*<0,0001). La sensibilidad y especificidad del método IFI automatizado y el índice kappa de concordancia entre métodos es 95%, 98% y 0,92, respectivamente, que permiten considerarlo una posible alternativa más rápida y mejor estandarizada en el cribado de ANA mediante IFI.[135]

E. diagnóstico 2

Los métodos automatizados más recientes que mejoran la resolución de las imágenes de los patrones de autoanticuerpos mediante reconstrucción tridimensional y cuantifican la intensidad de la fluorescencia todavía no han probado su validez.[136]

E. diagnóstico 3

En cualquier caso, los métodos automatizados de cribado de ANA, basados en ensayos celulares HEp-2 mediante técnica IFI precisan mejorar su validez diagnóstica y el número de patrones de fluorescencia reconocidos, por lo que un resultado positivo debe ser confirmado. Su mayor utilidad en el cribado de ANA radica actualmente en la exclusión de muestras negativas. Recientemente se ha introducido un nuevo método automatizado mixto que incorpora en una única plataforma Aklides® (Medipan, Alemania) la realización simultánea del cribado de ANA mediante IFI de alta sensibilidad y el diagnóstico de confirmación con el análisis de autoanticuerpos específicos mediante técnica de inmunoensayo múltiple simultáneo basado en microesferas MIA marcadas cada una con un antígeno específico (Scl-70, Sm, Ro, La, ADNdc, y centrómero B). Grossman *et al.* comparan este sistema automatizado con los resultados obtenidos mediante MIA y ELISA convencional, alcanzado un índice kappa de 1 en la identificación de anticuerpos frente a Scl-70, Sm, La y centrómero B, kappa de 0,96 para identificar anti-ADNdc y kappa de 0,78 para detectar anti-Ro. Las sensibilidades y especificidades en la detección de autoanticuerpos frente a todos los antígenos es del 100%, excepto con anti-ADNdc que muestra una especificidad del 97%.[137]

E. diagnóstico 3

La monitorización del título o concentración de autoanticuerpos ANA mediante IFI carece de utilidad en el seguimiento del curso del LES o en la respuesta al tratamiento.[98,100,102,138]

E. diagnóstico 1 y 2 GPC 4

Resumen de la evidencia

Ia	La prueba de cribado de ANA mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizada en el proceso diagnóstico del LES, presenta una sensibilidad entre el 93% y el 100%, pero no es específica de esta enfermedad, con resultados positivos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	frecuentes en otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo e incluso en individuos sanos, y ofrece un bajo rendimiento diagnóstico en poblaciones con baja prevalencia de LES.[98,102,109]
II	La utilización del sustrato celular humano HEp-2 en la detección de ANA mediante IFI mejora la sensibilidad de la prueba.[100,106]
Ia	La prueba de cribado de ANA presenta un elevado valor predictivo negativo, próximo al 100%, y una baja razón de probabilidad negativa, de manera que un resultado negativo es muy útil para casi excluir el diagnóstico de LES.[98]
Ia	Dada su baja especificidad y la escasa prevalencia de LES en la población general, la prueba de cribado de ANA solo muestra un adecuado rendimiento diagnóstico en personas con dos o más síntomas o signos sugestivos de LES.[98,102]
Ib	Un tercio de individuos supuestamente sanos tienen una prueba de ANA positiva a título de 1:40, mientras que solo ocurre en un 13% a título de 1:80 y en un 5% a título de 1:160, con variaciones étnicas y etarias.[107,114]
III	El título de ANA se eleva con la edad, especialmente en las mujeres, independientemente de la presencia de un diagnóstico de LES.[114,120]
2+	Pueden presentar títulos elevados o moderados de ANA las embarazadas, los pacientes con neoplasias, infecciones u otras enfermedades inmunes y los familiares de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.[121,123,125]
Ib	El punto de corte del título de ANA-IFI de mayor sensibilidad para el cribado de ANA es 1:40, pero con baja especificidad.[100,114]
II	El título de ANA-IFI de 1:80 se observa en el 95% de las personas con diagnóstico clínico de LES, pero también en un 4% de individuos supuestamente sanos.[100]
II	En población caucásica de nuestro entorno con sospecha clínica de LES, el título de ANA-IFI con adecuado equilibrio entre su capacidad de discriminación diagnóstica, valor predictivo positivo y coste es 1:160.[100,112]
II	Existe escasa evidencia sobre el valor pronóstico del patrón de fluorescencia de ANA-IFI en el LES.[138]
III	La prueba de cribado de ANA mediante IFI tiene problemas de reproducibilidad intra e interensayos, tanto en personas con LES como en otras enfermedades del tejido conectivo.[129]
II	El cribado de ANA mediante técnicas ELISA convencionales o de detección múltiple simultánea basadas en microesferas marcadas con antígenos específicos, son generalmente menos sensibles que las técnicas IFI, con variabilidad entre marcas comerciales según los tipos de antígenos que contienen y su carácter nativo o recombinante, pero también son más objetivas, específicas y de fácil automatización.[118,130–132,137,138]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Ib	El cribado de ANA con ELISA y la confirmación de los resultados positivos mediante IFI con sustrato celular HEp-2, para establecer título de ANA y patrón de fluorescencia, podría ser una estrategia coste-efectiva, dada la mayor complejidad de la técnica IFI.[129,130]
II	No se dispone de evidencias consistentes sobre la mejora de la validez, exactitud o reproducibilidad de las técnicas convencionales de IFI o ELISA, cuando se utilizan métodos de cribado múltiple simultáneo de ANA basados en microesferas marcadas con antígenos específicos o técnicas de inmunoensayo lineal.[131,132]
II	Para mantener una adecuada validez diagnóstica y reproducibilidad de la prueba de cribado de ANA, especialmente con IFI, es necesario cumplir los parámetros de calidad del conjugado anti-Ig, realizar en cada ensayo controles positivos y negativos, utilizar un suero de referencia estándar (*Center for Disease Control and Prevention*, OMS), mantener actualizados los intervalos de resultados positivos en personas sanas de la población en la que se aplica la prueba, y disponer de personal especializado en la realización del test e información de los resultados.[112]
Ib	Los métodos automatizados de lectura e interpretación del cribado de ANA con IFI pueden reducir la variabilidad de resultados intra e interlaboratorios, ya que además presentan parámetros de validez diagnóstica similares a la técnica de microscopía visual, pero todavía necesitan una mayor consistencia de las evidencias.[56,49,52-55]

Recomendaciones

A	Como norma general, no se recomienda realizar la prueba de detección de anticuerpos antinucleares si no existen al menos dos manifestaciones clínicas sugestivas de LES (ver Anexo 7).
A	El método de elección para la detección de anticuerpos antinucleares en el proceso diagnóstico del LES es la inmunofluorescencia indirecta por su elevada sensibilidad.
B	La prueba de detección de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta debe realizarse preferentemente con sustrato celular epitelial humano HEp-2.
A	En el caso de utilizar un método ELISA para la detección de anticuerpos antinucleares, con técnica convencional o basada en microesferas antigénicas de probada sensibilidad similar o superior a la inmunofluorescencia indirecta, el resultado positivo siempre debe confirmarse mediante inmunofluorescencia indirecta.
B	Para fijar el punto de corte e interpretar el título de anticuerpos antinucleares se recomienda disponer de los niveles de anticuerpos antinucleares de referencia en

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	la población general del entorno de aplicación, sin enfermedades relacionadas con anticuerpos antinucleares.
A	Los títulos de anticuerpos antinucleares detectados a través de inmunofluorescencia indirecta por debajo de 1:40 (< 5 UI/ml) deben considerarse negativos.
B	Se recomienda considerar clínicamente relevante un título de anticuerpos antinucleares detectado por inmunofluorescencia indirecta igual o superior a 1:160 (≥ 20 UI/ml) en la población caucásica de nuestro entorno y proseguir en la cascada de confirmación diagnóstica a través de la detección de autoanticuerpos específicos anti-ADNdc y anti-ENA (fundamentalmente anti-Sm).
A	Se recomienda interpretar un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares en el contexto clínico del paciente ya que, por si sola, no establece en absoluto el diagnóstico de LES.
C	En personas con clínica sugestiva de LES y resultado persistentemente negativo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta, se sugiere realizar la detección de anticuerpos antinucleares mediante una técnica ELISA que incluya reactivos antigénicos Ro (SSA) o la determinación directa de anti-Ro (SSA).
B	Se recomienda evaluar el patrón de fluorescencia obtenido en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia indirecta para disponer de información adicional útil en el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades autoinmunes sistémicas.
D	Se sugiere que el informe de resultado de la prueba de detección de anticuerpos antinucleares incluya la técnica de detección utilizada, el título de dilución positivo o concentración de autoanticuerpos en UI/ml, junto con el porcentaje de individuos sanos o sin enfermedades asociadas a anticuerpos antinucleares que presentan el mismo título en la población de referencia, así como la intensidad y los patrones de fluorescencia nucleares, citoplasmáticos y/o mitóticos identificados.

4.2.1.2. Confirmación de diagnóstico

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la validez de las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

El papel de las pruebas inmunológicas específicas consiste fundamentalmente en confirmar el diagnóstico de LES, monitorizar la actividad de la enfermedad e identificar subgrupos de pacientes con diferente pronóstico y opciones terapéuticas. Actualmente, ninguna prueba por si sola satisface los requisitos de adecuada capacidad discriminatoria del LES dado que el aumento en su especificidad determina una disminución importante de su sensibilidad. El primer paso en el diagnóstico en los pacientes con síntomas o signos específicos de LES (Anexo 7) es el cribado de ANA circulantes identificados por ELISA seguida de la confirmación de los resultados positivos por IFI o directamente por IFI, fundamentalmente, con una sensibilidad del 96,5% y una especificidad del 45,2% (SLICC 2012).[38] Según las recomendaciones internacionales actuales, el estudio de los ANA se realizará solo con finalidad diagnóstica en el LES, pero no para el seguimiento de la enfermedad.[105]

E. diagnóstico 1/2 GPC

Salvo raras excepciones, solamente en los individuos con clínica de LES y prueba de cribado de ANA positiva, se debe proseguir en la cascada de confirmación diagnóstica a través de la detección de autoanticuerpos específicos, en concreto anti-ADNdc y anti-ENA, dentro de los cuales el de mayor relevancia diagnóstica en el LES por su especificidad es el anti-Sm, aunque tiene muy baja sensibilidad. La determinación de estos anticuerpos se realizará mediante técnicas más específicas como IFI con sustrato de *Crithidia luciliae* (IFI-CL*)*, radioinmunoensayo (RIA), ELISA o inmunoblotting (IB).[102] Este proceso en cascada, con pruebas seriadas, acelera la confirmación diagnóstica e incrementa la validez de las pruebas.[98,100]

La solicitud indiscriminada de la determinación de autoanticuerpos específicos disminuye la validez de la prueba y su utilidad clínica, como se observa en el estudio realizado por Campos-González *et al.* en un hospital de Méjico, con una alta prevalencia de LES (33%).[139]

E. diagnóstico 3

La identificación de subtipos específicos de autoanticuerpos en personas con clínica de LES y con ANA positivos a título significativo debe incluir los anti-ADNdc y los anticuerpos frente a ENA. Los anticuerpos frente a ENA incluyen anti-Sm, anti-Ro, anti-La y anti-RNP, denominado también anti-U1RNP, y anti-U1 snRNP. Es también relevante en el LES la presencia de autoanticuerpos citoplasmáticos, como los anti-proteínas ribosomales (anti-RibP). Los autoanticuerpos más específicos del LES son los anticuerpos anti-ADNdc, anti-Sm, anti-nucleosoma y, en menor medida, anti-RibP (P0, P1, P2) y anti-PCNA (antígenos de proliferación celular nuclear, por sus siglas en inglés *proliferating cell nuclear antigen*). Los anticuerpos anti-RNP no son específicos de LES pero se asocian con los anticuerpos anti-Sm, de manera que casi todos los sueros con anti-Sm son anti-RNP positivos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Detección de anticuerpos anti-ADNdc

Los anticuerpos anti-ADNdc reaccionan contra determinantes antigénicos presentes en el ADN. Se identifican en un 60-80% de los pacientes con LES, sin diferencias importantes entre etnias, pero no se asocian con el lupus cutáneo subagudo ni con el lupus discoide.[140]

Opinión expertos 4

Su prevalencia en controles sanos es muy baja, inferior al 2,5%. También es poco frecuente la presencia de anticuerpos circulantes anti-ADNdc en otras enfermedades reumáticas o enfermedades de otra naturaleza (≤ 5%) y de producirse, suele ser a títulos bajos, por lo que la detección de anticuerpos anti-ADNdc carece de utilidad en el diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes distintas al LES. Se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-ADNdc en otras enfermedades reumáticas autoinmunes, infecciones y familiares de pacientes con LES.[98]

E. diagnóstico 1

Dentro de los anticuerpos anti-ADNdc existen subtipos de alta y baja afinidad. Los anticuerpos anti-ADNdc de alta afinidad son específicos del LES. Por el contrario, las formas de baja afinidad están presentes en otras enfermedades.[141,142]

E. diagnóstico 3
E. historia natural 2-

Las técnicas más utilizadas en la actualidad para la determinación de los anti-ADNdc incluyen la IFI indirecta sobre sustrato de *Crithidia luciliae* (IFI-CL) y técnicas ELISA. La IFI-CL detecta la unión de los anticuerpos anti-ADNdc de alta afinidad al kinetoplasto de un hemoflagelado que contiene ADNdc en elevada concentración pero no proteínas de histona ni ADN de cadena simple (ADNsc). La técnica ELISA ADNdc más utilizada en el entorno clínico es la que detecta el isotipo IgG de anti-ADNdc, pero su mayor inconveniente es que identifica tanto las formas de alta como las de baja afinidad de anti-ADNdc, lo que incrementa los resultados falso positivos y disminuye la especificidad para el diagnóstico de LES. También se puede contaminar por ADN de cadena única y producir un resultado falsamente positivo. Las ventajas de la técnica ELISA son que la prueba es más fácil de desarrollar, es cuantitativa y se puede automatizar. Para interpretar los resultados de la prueba de detección de anti-ADNdc es necesario explicitar la técnica de identificación utilizada en el informe de resultado y el intervalo de referencia que emplea, tanto en individuos sanos como en personas con LES.[143]

E. diagnóstico 1

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

La detección de autoanticuerpos anti-ADNdc es útil para la confirmación diagnóstica del LES. Los títulos altos de anti-ADNdc son más específicos de LES que títulos discretamente elevados sobre el nivel de referencia y la validez diagnóstica de la prueba de anti-ADNdc en el LES depende en gran medida de la técnica de detección seleccionada.

E. diagnóstico 1

En la RS de estudios de diagnóstico realizada para la GPC del ACR, se consideraron de alta calidad 11 estudios sobre 168 seleccionados. De acuerdo con los resultados de dichos estudios, realizados con más de 4000 pacientes y considerados en su conjunto los tres métodos de identificación (Farr, IFI-CL y ELISA), la detección de anti-ADNdc presenta una especificidad media del 97% y una RPP para el diagnóstico de LES de 16,4. Considerados en su conjunto los tres métodos de identificación, la detección de anti-ADNdc presenta una sensibilidad media del 57% y una RPN para descartar el diagnóstico de LES de utilidad moderada (0,49).[143]

Por otro lado, entre un 0 y un 0,8% de individuos tienen autoanticuerpos anti-ADNdc circulantes a pesar de tener una prueba de ANA-IFI con sustrato celular HEp-2 negativa.

E. diagnóstico 1

La técnica de detección de anticuerpos anti-ADNdc de alta afinidad de mejor especificidad y RPP para confirmar el diagnóstico de LES es la IFI-CL comenzando con una dilución de 1:10, seguido de Farr y ELISA ADNdc.[143–146]

E. diagnóstico 1,2,3

Además, la prueba IFI-CL es más sencilla técnicamente que el RIA Farr y no precisa el uso de sustancias radioactivas. Dado que los ELISA para la detección de anti-ADNdc pueden presentar menor especificidad en el diagnóstico de LES que IFI-CL[147] y Farr,[148] se precisa un valor de anti-ADNdc dos veces superior al rango de referencia para afirmar que se cumple este criterio inmunológico de la clasificación del LES del grupo SLICC de 2012.[38]

E. diagnóstico 2 y 3

Sin embargo, en un estudio multicéntrico italiano que evalúa la validez de la detección de anti-ADNdc para el diagnóstico y monitorización del LES, se prueban varios métodos de identificación de los autoanticuerpos, IFI-CL (Clift®, Inova, USA), RIA Farr, ELISA (The Binding Site, Reino Unido) y fluoroenzimoinmunoensayo (EliA™, Phadia, Alemania). IFI-CL muestra una sensibilidad mucho más elevada y una especificidad más baja que las observadas en otros estudios comparativos, poniendo de manifiesto la falta de concordancia de resultados de detección de anti-ADNdc entre laboratorios e, incluso, entre países. La especificidad en el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo disminuye con todas las técnicas excepto ELISA que se mantiene en un 92%. Durante el

E. diagnóstico 1

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

seguimiento, los niveles de anticuerpos anti-ADNdc medidos por ELISA, IFI-CL y fluoroenzimoinmunoensayo son significativamente más elevados en personas con LES activo y correlacionan con el índice de actividad de la enfermedad ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*) (coeficientes de correlación entre 0,336 y 0,425*; P*<0,0001). Los títulos son también más elevados en pacientes con nefropatía lúpica y afectación hematológica y significativamente más bajos en pacientes con afectación del SNC.[149]

Otro estudio comparativo de las técnicas de IFI-CL (Kallestad, USA) y ELISA (BioRad, USA) para la detección de anticuerpos anti-ADNdc en el diagnóstico temprano del LES, concluye que la detección de anti-ADNdc mediante IFI-CL es más sensible y efectiva que ELISA como método diagnóstico del LES de manera que un test positivo confirma la enfermedad, mientras que un test negativo no la descarta. En cambio, la seriación del título de anticuerpos anti-ADNdc mediante ELISA, que permite cuantificarlos, es más útil en la monitorización del LES, porque muestra una buena correlación con el índice BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) de actividad de la enfermedad y el título disminuye significativamente tras el tratamiento (*P*=0,010).[138]

E. diagnóstico 2

Tan *et al.*, analizaron nueve kits comerciales ELISA que incluyen la detección de ANA y autoanticuerpos específicos, observando amplia variabilidad entre los mismos con limitaciones importantes de sensibilidad y especificidad en la detección de anticuerpos anti-ADNdc.[115,150]

E. diagnóstico 1

Existen evidencias suficientes para recomendar la técnica de IFI-CL como método para detectar la existencia de anticuerpos anti-ADNdc con fines diagnósticos en pacientes ANA positivos y con síntomas o signos sugestivos de LES.[143]

E. diagnóstico 1

Detección de anticuerpos anti-Sm (Ac frente al anti-Sm)

El anti-Sm está compuesto por proteínas B, D, E, F y G, combinadas con pequeños fragmentos de ARN nuclear (U1, U2, U4, U5 y U6). Los complejos formados por ARN y proteínas nucleares se denominan partículas pequeñas de ribonucleoproteínas nucleares (snRNP). Los anticuerpos anti-Sm son, por tanto, múltiples autoanticuerpos que se unen a múltiples proteínas antigénicas. Los anti-Sm y RNP se localizan en la partícula nuclear U1 snRNP. De ahí la relación entre los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP, de manera que los sueros con anticuerpos anti-Sm a menudo presentan también anticuerpos anti-RNP.[151,152]

E. diagnóstico 3
Opinión expertos 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Los anticuerpos frente al anti-Sm están presentes en un 15-40% de las personas con LES, aunque con variaciones étnicas. Los anticuerpos anti-Sm son más frecuentes en afroamericanos (*OR*= 2,48*; P*<0,05[153] y *OR*= 5,7*; P*<0,05[154], según estudios) y afrocaribeños comparados con caucásicos.[155,156,157]

E. prevalencia 3
E. historia natural 2+

La detección de anticuerpos anti-Sm es muy útil para el diagnóstico de confirmación del LES, dado que son específicos de esta enfermedad, prácticamente no se encuentran en sujetos sanos y rara vez se identifican en pacientes con otras enfermedades reumáticas. La RS de estudios de diagnóstico del LES basado en la detección de anticuerpos anti-Sm, publicados entre 1966 y 2003, realizada por Benito-García *et al.*[104] para el ACR, mostró que existen 17 estudios de calidad alta en los que se compara la capacidad discriminatoria diagnóstica entre personas con LES (n=1.569) y controles sanos (n=978) y 15 estudios de calidad alta que evalúan la utilización de los anticuerpos anti-Sm en el diagnóstico del LES (n=1.523) frente a otras enfermedades reumáticas (n=2.843). Las técnicas de detección de anticuerpos anti-Sm varían entre estudios y comprenden inmunodifusión (ID), RIA, contrainmunoelectroforesis (CIE), hemaglutinación, ELISA, y Western blotting (WB).

E. diagnóstico 1

La detección de anticuerpos antiSm para discriminar personas con LES de controles sanos muestra una sensibilidad que varía entre estudios del 7 al 41%, con una media ponderada del 24% (IC95%: 19%-30%), y una especificidad entre el 93 y el 100%, con una media ponderada entre estudios del 98%(IC95%: 96%-99%).

La variabilidad de resultados entre estudios puede explicarse por la técnica empleada para la detección de los anticuerpos anti- Sm, ya que la ID y la CIE se muestran más específicas que ELISA, tanto para diferenciar el LES de controles sanos como de otras enfermedades reumáticas. La RPP para la presencia de anticuerpos anti-Sm circulantes es muy elevada tanto en la discriminación diagnóstica del LES con controles sanos como frente a otras enfermedades reumáticas (26,5). La RPN es variable entre estudios, de 0,60 a 0,93 frente a controles sanos y de 0,48 a 0,97 frente a controles con otras enfermedades reumáticas. En consecuencia, la presencia de anticuerpos anti-Sm, especialmente con títulos elevados, apoya firmemente el diagnóstico de LES porque raramente identifica como portadores de LES a individuos sanos o con otras enfermedades reumáticas gracias a su elevada especificidad y RPP. En cambio, un resultado negativo en la detección de anticuerpos anti-Sm no permite excluir el diagnóstico de LES, por su baja sensibilidad e inadecuada RPN. La detección de anticuerpos anti-Sm no resulta útil en el diagnóstico de otras enfermedades reumáticas distintas al LES, tales como la enfermedad mixta de tejido conectivo, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

artritis reumatoide (AR), polimiosistis/dermatomiositis.[104]

La ID ha sido la técnica estándar para la determinación de anticuerpos anti-Sm por su alta especificidad para el diagnóstico de LES, aunque su sensibilidad es baja.[104]

E. diagnóstico 1

Los métodos múltiples de detección simultánea de ENA junto con anti-ADNdc basados en ELISA, aplicados en personas con LES, muestran baja concordancia entre técnicas debido a las características específicas de cada ensayo.[158]

E. diagnóstico 3

Tan *et al.*, analizaron nueve kits comerciales ELISA que incluyen la detección de ANA y autoanticuerpos específicos, observando amplia variabilidad entre los mismos con limitaciones importantes de sensibilidad y especificidad en la detección de anticuerpos anti-Sm.[115,150] En consecuencia, se pueden emplear técnicas de ID, CIE, IB lineal o ELISA para la detección de anticuerpos anti-Sm, teniendo en cuenta que la ID y el IB ofrecen mejores especificidades.

E. diagnóstico 1

Detección de anticuerpos anti-nucleosomas

En los últimos años se ha propuesto un nuevo marcador diagnóstico del LES, incluso como sustituto de los anticuerpos anti-ADNdc, como son los anticuerpos anti-nucleosoma, también denominados anti-cromatina. El nucleosoma es el elemento básico de la cromatina presente en el ADNdc. Los anticuerpos anti-nucleosoma se dirigen contra los epítopos de histona expuestos en la cromatina, contra el ADNdc y contra los epítopos conformacionales creados por la interacción del ADNdc y las histonas del núcleo celular. Los anticuerpos anti-nucleosoma pueden preceder al desarrollo de otros anticuerpos nucleares en el LES y juegan un importante papel en la patogénesis de esta enfermedad, especialmente en el desarrollo de glomerulonefritis. Se dispone de métodos de ELISA para su identificación. Los anticuerpos anti-nucleosoma están presentes en el 60-75% de las personas con LES.[159]

E. prevalencia 3

Una reciente RS con MA de los estudios publicados hasta noviembre de 2011 que evalúa la capacidad discriminatoria entre personas con LES y controles de la determinación por inmunoensayo cuantitativo de los anticuerpos anti-nucleosoma, (n=37), muestra que la sensibilidad de la prueba es del 61% (IC95%: 60%-62%) y la especificidad del 94%(IC95%: 94%-95%). La RPP es 13,81 (IC95%: 9,05-21,09) y la RPN 0,38 (IC95%: 0,33-0,44). El MA engloba a 4.239 personas con LES y 6.667 controles. El análisis conjunto de los 26 estudios que comparan la determinación de anticuerpos anti-nucleosoma y anti-ADNdc, obtiene una mayor sensibilidad con los anticuerpos anti-nucleosoma (59,9 *vs.* 52,4%) y una especificidad similar (94,9 *vs.* 94,2%). La probabilidad de tener un LES con

E. diagnóstico 2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

anticuerpos anti-nucleosoma positivos es 41 veces mayor que con anti-nucleosoma negativos (*OR*= 40,7; IC95%: 26,2-63,3), mientras que para ADNdc la probabilidad es 28 veces superior. En algunos estudios (n=19) la presencia de anticuerpos anti-nucleosoma (*P*<0,0001) pero no anti-ADNdc (*P*=0,256) se asocian significativamente con la actividad del LES. Los autores concluyen que la detección de anticuerpos anti-nucleosoma mediante técnicas ELISA es superior a la de anticuerpos anti-ADNdc para el diagnóstico del LES, por su similar especificidad pero superior sensibilidad y RPP. El valor de los anticuerpos anti-nucleosoma en el diagnóstico del LES podría ser relevante en las personas con criterios clínicos de esta enfermedad pero sin identificación de otros autoanticuerpos específicos como anti-ADNdc o anti-Sm.[133]

Anticuerpos anti-proteínas ribosomales

Los anticuerpos anti-RibP se dirigen contra las proteínas ribosomales P0, P1 y P2 del citoplasma celular y se identifican en el 6-46% de las personas con LES. La prevalencia varía en función de la etnia y de la actividad del LES. Son más frecuentes en pacientes chinos (36%) que en caucásicos (6-20%). En algunos estudios se asocian con la presentación del LES a edades más tempranas. Los anticuerpos anti-RibP son específicos del LES, encontrándose raramente en otras enfermedades autoinmunes. Es poco frecuente detectar aisladamente los anti-RibP, ya que se suelen asociar a otros autoanticuerpos específicos del LES, fundamentalmente anti-ADNdc, anti-Sm y anti-cardiolipina, aunque se puede deber, en parte, a reactividad cruzada. En el estudio de validez diagnóstica de Carmona-Fernandes *et al.*, la determinación de anticuerpos anti-RibP por fluoroenzimo-inmunoensayo (EliA Rib-P™, Phadia, Suecia) en 127 personas con LES, 100 con AR, 99 con espondilitis anquilosante, 34 con artritis idiopática juvenil, 23 con artritis psoriásica y 100 controles sanos, mostró una alta especificidad y RPP es muy útil en la confirmación del diagnóstico de LES cuando se identifican anticuerpos anti-RibP, pero su baja sensibilidad e inadecuada RPN impide excluir el diagnóstico de LES cuando los anticuerpos anti-RibP son negativos. La prevalencia de anticuerpos anti-RibP en las personas con LES de este estudio es del 14,2%, mientras que se detectan en solo un 0,8% de los controles con otras enfermedades autoinmunes y no se identifican en controles sanos. La etnia caucásica es el único factor independiente asociado con la presencia de anticuerpos anti-RibP (β= -0,19, *P*=0,034).[160]

E. diagnóstico 2

En otro estudio la identificación de autoanticuerpos frente a proteínas ribosomales recombinantes P0, P1 y P2 mediante ELISA (Euroimmun, Alemania) en 163 personas con LES, 66 con esclerodermia, 54 con síndrome de Sjögren, 90 con AR y 100 donantes

E. diagnóstico 2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

de sangre sanos, ofrece una especificidad del 99% con una sensibilidad en el diagnóstico de LES de 22% para anti-RibP0, 10,7% para anti-RibP1 y 14,9% para anti-RibP2. En personas con LES y anticuerpos anti-ADNdc y anti-Sm negativos, los anticuerpos anti-RibP0 se detectan en el 10%. Los anticuerpos anti-RibP0, anti-RibP1 y anti-RibP2 se asocian significativamente con niveles altos de anticuerpos anti-Sm y elevación de los anticuerpos anti-ADNdc. Los anticuerpos anti-RibP2 se asocian con elevación de los anticuerpos anti-nucleosoma y los anticuerpos anti-RibP1 con la elevación de anticuerpos anti-La.[161]

En el estudio de Girardello *et al.* compararon la técnica de detección de anticuerpos anti-RibP por IB con ELISA en una muestra de 60 pacientes caucásicos no seleccionados con LES, 100 pacientes con otras enfermedades inflamatorias reumáticas y 100 controles sanos. La detección de anticuerpos anti-RibP es ligeramente superior con IB que con ELISA, 20% y 16,7%, respectivamente. Para el diagnóstico de LES, la especificidad de ambas técnicas es del 100%, tanto con controles sanos como enfermos. Como en otros estudios, los anticuerpos anti-RibP se asocian significativamente con la presencia de anticuerpos anti-cardiolipina.[162]

E. diagnósticos 2

Determinación de otros autoanticuerpos

Los anticuerpos anti-RNP son anticuerpos frente a pequeñas riboproteínas nucleares componentes del ARN y tienen similitudes estructurales con los anticuerpos anti-Sm, por lo que una gran parte de los sueros con anticuerpos anti-Sm tienen también anticuerpos anti-RNP. Los anticuerpos anti-RNP están presentes en un 30-40% de las personas con LES, aunque con variaciones étnicas. Como ocurre con los anticuerpos anti-Sm, los anticuerpos anti-RNP son más frecuentes en afroamericanos (*OR*= 1,79; *P*<0,05 (Ward 1990) y *OR*= 15*; P*<0,05, según estudios)[158] y afrocaribeños,[155] comparados con caucásicos.

E. prevalencia 3
E. historia natural 2+

Los anticuerpos anti-RNP no son específicos del LES ya que pueden estar presentes también en otras enfermedades sistémicas, tales como síndrome de Sjögren, AR, polimiosistis, esclerosis sistémica y enfermedad mixta del tejido conectivo.[104]

E. diagnóstico 1

En la discriminación diagnóstica entre personas con LES y personas con otras enfermedades reumáticas o del tejido conectivo, la especificidad disminuye considerablemente a un 82% (IC95%: 58-91%), con sensibilidad similar (27%; IC95%: 20-37%). La baja sensibilidad y moderada especificidad, con una RPP baja, indican que la obtención de un resultado positivo en la prueba detección de anticuerpos anti-RNP en personas con sospecha clínica de LES tiene una utilidad limitada en el diagnóstico diferencial LES con otras enfermedades sistémicas.[104]

E. diagnóstico 1

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Los anticuerpos anti-histona se detectan en el 35-70% de personas con LES y en más del 95% de los pacientes con lupus inducido por fármacos. A diferencia de lo que ocurre en el LES, en el lupus asociado a fármacos se detectan exclusivamente autoanticuerpos anti-histona. El 50% de los pacientes tratados con fármacos asociados con lupus, especialmente la procainamida, desarrollan anticuerpos anti-histona, si bien solo la mitad de ellos presenta manifestaciones clínicas de lupus. Los anticuerpos anti-histona no son específicos del LES, ya que se detectan también en otras EAS (AR, síndrome de Sjögren, polimiositis, enfermedad mixta de tejido conectivo) y hasta en un 5% de individuos sanos, por lo que carecen de utilidad en el diagnóstico del LES. En la muestra de Půtová *et al.*, la prevalencia de anticuerpos anti-histona es del 54% en personas con LES, frente al 5% en pacientes con esclerodermia y el 3% en el síndrome de Sjögren.[159]

E. prevalencia 3

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La son anticuerpos frente a ribonucleoproteínas implicadas en la transcripción y translación de las proteínas. Los anticuerpos anti-La raramente se detectan sin anti-Ro. Los anticuerpos anti-Ro no son específicos del LES ya que se detectan en un 35-50% de personas con LES pero también en más del 90% de los pacientes con síndrome de Sjögren y alrededor del 60% de los pacientes con lupus cutáneo subagudo. Los anticuerpos anti-La tampoco son específicos del LES ya que además de esta enfermedad (10-15%) están presentes en el síndrome de Sjögren tipo B, AR y polimiositis, por lo que carecen de valor diagnóstico en el LES. Los anticuerpos anti-La son de los primeros en producirse en personas con LES, apareciendo una media de 2,83 ± 0,43 años antes del debut de los síntomas y 3,61 ± 0,38 años antes del diagnóstico.[40]

E. historia natural 2+

Los métodos de identificación de anticuerpos anti-Ro y anti-La actualmente más utilizados son el ELISA e IB lineal, que han mejorado la sensibilidad de la prueba para el diagnóstico de LES. El método de ELISA es más sensible que IB para detectar anticuerpos frente a antígenos Ro y La.

En el estudio de validación de la determinación de anticuerpos anti-La mediante IB lineal (Imtec Inmunodiagnostika GmbH, Alemania), realizado por Rao *et al.*, utilizaron una muestra de población china constituida por 74 pacientes seleccionados diagnosticados de LES y 30 controles formados por personas con enfermedades reumáticas varias. La sensibilidad de los anti-La para diferenciar personas con LES de otras enfermedades reumáticas es del 25,7% y la especificidad de 96,7%. Estos resultados indican una buena especificidad de los anti-La para ayudar en el diagnóstico de LES pero no confirman la presencia de esta enfermedad dado que también un 3,3% de otras enfermedades reumáticas presentan estos anticuerpos.

E. diagnóstico 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Por otra parte, un resultado negativo en la detección de anti-La no excluye el diagnóstico de LES.[163]

Resumen de la evidencia

II	En el proceso diagnóstico del LES, la solicitud de autoanticuerpos en serie incrementa la validez de las pruebas inmunológicas.[98,100]
Ia	Los autoanticuerpos más específicos para el diagnóstico del LES son anti-ADNdc, anti-Sm, anti-RibP y anti-nucleosoma.[98,104,133]
Ia	La detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de *Crithidia luciliae* es más específica que el RIA Farr y el ELISA para la discriminación diagnóstica entre personas con LES y otras enfermedades del tejido conectivo o individuos sanos.[138,143,149]
Ib	La sensibilidad y especificidad de las distintas marcas comerciales ELISA de detección de anticuerpos anti-ADNdc para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades autoinmunes muestran gran variabilidad, con mejora importante de la especificidad en las de reciente generación, especialmente las que utilizan ADN recombinante humano y complejos de nucleosoma para fijar el ADNdc.[115,149,150]
Ia	Una prueba positiva de detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de *Crithidia luciliae* o radioinumunoensayo Farr con título o concentración elevada, en personas con clínica sugerente de LES y prueba de ANA positiva, confirma el diagnóstico de LES con alta probabilidad, por su elevada especificidad (97%) y RPP (16,4).[143]
Ia	Una prueba negativa de detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de *Crithidia luciliae* o radioinumunoensayo Farr, en personas con clínica sugerente de LES y prueba de ANA positiva, no descarta el diagnóstico de LES, dada su baja sensibilidad (57%) e inadecuada RPP (0,49).[143]
Ia	Los títulos elevados de anticuerpos anti-ADNdc son más específicos del LES que los títulos discretamente superiores a los niveles de referencia.[143]
II	Existe variabilidad en la validez diagnóstica y pronóstica y en la concordancia de las diferentes técnicas de identificación simultánea múltiple de autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos anti-ADNdc (inmunoensayo lineal, microesferas múltiples), que en general no superan la sensibilidad de ELISA convencional, aunque la reciente automatización de estos métodos ha mejorado su especificidad y reproducibilidad.[137]
3	La prevalencia de anticuerpos anti-Sm en personas con LES muestra variaciones étnicas, siendo más elevada en pacientes afroamericanos y

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	afrocaribeños que en caucásicos.[155,156]
Ia	La detección de anticuerpos anti-Sm tiene utilidad clínica en el diagnóstico de confirmación del LES ya que una prueba positiva con título o concentración elevada en personas con clínica sugerente de esta enfermedad y prueba de ANA positiva, confirma el diagnóstico con alta probabilidad diferenciándolo de otras enfermedades reumáticas, por su elevada especificidad (96%) y RPP (26,5).[104]
Ia	Una prueba negativa de detección de anticuerpos anti-Sm carece de utilidad clínica para la exclusión del diagnóstico de LES en personas con clínica sugerente de esta enfermedad y prueba de ANA positiva, ya que no descarta el diagnóstico por su baja sensibilidad (30%) e inadecuada RPN (0,7).[104]
II	Las diferentes técnicas de identificación de anticuerpos anti-Sm, ID, CIE, ELISA, IB lineal o microesferas antigénicas múltiples, muestran sensibilidades y especificidades similares en el diagnóstico del LES, aunque las diferentes marcas comerciales ELISA muestran variabilidad en su validez diagnóstica y concordancia, y la ID y el IB ofrecen mejores especificidades.[115,150,158]
Ia	Los anticuerpos anti-RNP no son específicos del LES y su utilidad en el diagnóstico diferencial del lupus con otras enfermedades sistémicas es limitada.[104]
3	Los anticuerpos anti-nucleosoma están presentes en un 60-75% de personas con LES y aunque es frecuente su asociación con los anticuerpos anti-ADNdc, un 21% de los pacientes expresan solo este autoanticuerpo.[159]
II	Los anticuerpos anti-nucleosoma cuantificados mediante ELISA tienen una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del LES del 61% y el 94%, respectivamente.[133]
II	Los anticuerpos anti-RibP son específicos del LES y su alta especificidad (98-99%) y RPP (23,7) los hace útiles para soportar el diagnóstico de LES, pero no para excluirlo si son negativos por su baja sensibilidad (14-23%) e inadecuada RPN (0,86).[149,160-162]
III	Los anticuerpos anti-histona se detectan en el 35%-70% de personas con LES y en más del 95% de las personas con lupus inducido por fármacos. En estos últimos pacientes suelen ser los únicos anticuerpos presentes.
III/3	Los anticuerpos anti-Ro y anti-La no son específicos del LES del adulto por lo que carecen de utilidad diagnóstica en esta enfermedad, excepto en pacientes con clínica sugestiva y ANA negativos.[163]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Recomendaciones

A	En pacientes con síntomas o signos relacionados con el LES y prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad tipo IgG y anticuerpos anti-Sm para confirmar el diagnóstico de LES.
A	Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en pacientes con prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ADNdc mediante inmunofluorescencia indirecta con sustrato de *Crithidia luciliae*.
A	Un título elevado de anticuerpos anti-ADNdc en pacientes con clínica sugerente y prueba de ANA positiva debe hacer considerar el LES como primera opción diagnóstica.
B	Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en pacientes con prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Sm con ID-IB, CIE, ELISA o inmunoensayo simultáneo múltiple con microesferas antigénicas.
A	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-RNP con fines diagnósticos en personas con clínica sugerente de LES.
B	En personas con síntomas o signos relacionados con el LES, prueba de ANA positiva y anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad, anti-Sm y anti-nucleosoma negativos, la determinación de anticuerpos anti-RibP podría ser de utilidad para el diagnóstico de LES.
C	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La con finalidad diagnóstica de LES, excepto en ausencia de otros autoanticuerpos en personas con clínica sugestiva.
C	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-histona solo ante sospecha de personas con LES inducido por fármacos.

4.2.2. Criterios diagnósticos y de clasificación

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico? ¿Se deberían emplear los nuevos criterios de clasificación propuestos por el grupo SLICC 2012 como criterios diagnósticos?

Los criterios de clasificación del LES no son criterios diagnósticos. Los criterios de clasificación se han desarrollado con la finalidad de hacer operativa la definición de LES y, en consecuencia, disponer de criterios homogéneos para la selección de individuos en

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

los estudios de investigación, que permitan establecer comparaciones entre los mismos. No están validados para su aplicación a casos individuales en la práctica clínica. El cumplimiento o no de los criterios de clasificación del LES no permite confirmar o descartar con total certeza la enfermedad, ya que se pueden producir errores diagnósticos.[164]

Los primeros criterios de clasificación del LES se publicaron en 1971. El objetivo era diferenciar el LES de otras enfermedades reumáticas. Su construcción se realizó en base a la descripción de 74 manifestaciones del LES en un grupo de 245 pacientes que presentaban inequívocamente esta enfermedad según los 52 reumatólogos participantes, procedentes de 59 hospitales y clínicas de EEUU y Canadá. Los pacientes con LES fueron comparados con 234 pacientes diagnosticados de AR y 217 con diferentes diagnósticos, excluida la enfermedad reumática. Los criterios resultantes fueron 14. Para que un paciente fuera clasificado como portador de un LES requería la presencia de cuatro de los 14 criterios, de manera simultánea o seriada, en cualquier periodo de observación.[165,166]

Con posterioridad, se han producido dos actualizaciones por parte del ACR (1982[39] y 1997[37]), siendo estos últimos los que se han utilizado de forma habitual en los diferentes trabajos de investigación.

Los criterios ACR fueron revisados en 1982.[39] El proceso de construcción se realizó a partir de los casos de LES, procedentes del entorno hospitalario estadounidense, aportados por 18 investigadores reconocidos como expertos con sus correspondientes controles, apareados por edad, sexo y etnia, portadores de enfermedades del tejido conectivo no traumáticas ni degenerativas. De 30 potenciales combinaciones, obtenidas de 177 casos de LES y 162 controles, el análisis de *clusters* estableció 11 criterios como la mejor agrupación para distinguir entre personas con y sin LES. Fueron eliminados los criterios fenómeno de Raynaud y alopecia pertenecientes a la clasificación de 1971, y se incorporó la detección de autoanticuerpos, como antinucleares (ANA), anti-ADN y anti-Sm. Los criterios seleccionados se probaron en un tercio de la muestra empleada para crear las agregaciones y, posteriormente, en una nueva muestra constituida por 172 personas con LES, 299 con esclerodermia y 119 con dermatomiositis, según el juicio de reumatólogos. Para que un individuo fuera clasificado como paciente con LES se requería la presencia de cuatro de los 11 criterios, de manera simultánea o seriada, en cualquier periodo de observación. En este proceso, los criterios ACR de 1982 alcanzaron una sensibilidad y especificidad del 96%.

E. diagnóstico 2

En 1997, los criterios ACR de 1982 fueron actualizados de nuevo con una revisión menor, que incluía novedades inmunológicas como la presencia de AAF (criterio 10.d de 1982) y eliminaba un test fuera de uso como las células LE (criterio 10.a de 1982) (Anexo 3).[37] Sin embargo, estos criterios no fueron validados posteriormente.

E. diagnóstico 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Las principales limitaciones en los criterios de clasificación ACR se refieren a la sobrerrepresentación de formas graves y de mayor tiempo de evolución del LES; al excesivo peso relativo de las manifestaciones cutáneas; la ausencia de muchas manifestaciones del lupus cutáneo (como el lupus subagudo o la paniculitis lúpica, por ejemplo); la omisión de muchas manifestaciones neurológicas del LES; y la falta de inclusión de algunos criterios inmunológicos, como los niveles bajos de complemento y la falta de actualización de los nuevos conocimientos sobre los AAF. Es más, dado que se requiere una combinación de cuatro criterios cualesquiera que sean, pacientes sin criterios inmunólogicos pueden ser clasificados como LES, a pesar de tratarse de una enfermedad mediada por autoanticuerpos.

Además, la utilización casi universal de estos criterios como método de inclusión de pacientes en los estudios de investigación determina que en los mismos no estén representados aquellos que no los cumplen, aunque tengan un diagnóstico de LES según el criterio clínico y, paradójicamente, puedan ser incluidos pacientes que cumplen cuatro o más criterios de clasificación y que, quizás, no tengan un LES o realmente tengan otra enfermedad reumática.[167]

E. diagnóstico 2

En 2002 se desarrollaron los *criterios ponderados de Boston*.[36] Están basados en la clasificación ACR de 1982 con revisión de algunos de sus criterios, por ejemplo la artritis que pasa a estar definida como sinovitis objetiva. En su construcción se empleó el nomograma bayesiano de Clough *et al*., que con el punto de corte de ≥2 puntos, clasificaron el LES con una sensibilidad del 92% y la ausencia de LES con una especificidad del 96%, calculada en una población de 87 LES y 73 controles con otros procesos reumatológicos.[168] La clasificación de Boston asigna a cada criterio un valor, de manera que la puntuación final es el sumatorio de los valores de aquellos criterios que presenta el paciente. La validación de los criterios de Boston se realizó empleando como *gold standard* tanto la clasificación ACR 1982 como el diagnóstico de LES efectuado por reumatólogos expertos en 271 pacientes (70% caucásicos, 16-84 años) seleccionados aleatoriamente entre los atendidos en una clínica reumatológica universitaria de Boston por sospecha de LES. En la muestra no están representadas otras enfermedades del tejido conectivo ni otros diagnósticos diferentes y existen pocos pacientes con menos de dos años de evolución clínica. El 63% de la muestra cumple los criterios ACR de 1982, el 66% tiene diagnóstico clínico de LES realizado por reumatólogo y el 70% cumple los criterios ponderados de Boston. Para cada criterio, se calculó el punto de corte óptimo, con mejor relación entre sensibilidad y especificidad para diferenciar entre LES y no LES. Cuando el *gold standard* es el cumplimiento de los criterios ACR de 1982, el corte de dos puntos es el que ofrece la mejor validez clasificatoria para el LES,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

con una sensibilidad del 93%, una especificidad del 69%, un valor predictivo positivo del 84% y un valor predictivo negativo del 85%. Si el *gold standard* es el diagnóstico clínico del reumatólogo, los parámetros de validez son del 88%, 65%, 83% y 74%, respectivamente. Nuevamente, se trata de una clasificación para la selección de casos de LES en estudios de investigación y no se ha comprobado su validez diagnóstica en la aplicación a casos individuales en la práctica clínica. Las ponderaciones obtenidas están basadas en una determinada prevalencia, tanto del LES como de sus diversas manifestaciones clínicas, las cuales varían entre países y entornos clínicos, lo que limita su generalización y aplicabilidad. Estos criterios, de hecho, han sido escasamente utilizados.

E. diagnóstico 2

Para intentar salvar las limitaciones de los criterios ACR en uso, en 2012 se publicó la propuesta de clasificación y validación del LES realizada por el SLICC.[169] La construcción de los criterios de clasificación SLICC del LES se realizó con 702 de 716 pacientes procedentes de 25 centros, diagnosticados por expertos reumatólogos y dermatólogos, de LES (293), AR (119), miositis (55), lupus cutáneo crónico (50), enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (44), vasculitis (37), SAF primario (33), esclerodermia (28), fibromialgia (25), síndrome de Sjögren (15), rosácea (8), psoriasis (7), sarcoidosis (1) y artritis idiopática juvenil (1). Los reumatólogos del grupo elaborador alcanzaron consenso en el diagnóstico de LES, frente a otras enfermedades en el 98% de los pacientes. Mediante regresión logística y aplicación de árboles de decisión se seleccionaron 17 criterios, divididos en dos grupos de criterios clínicos e inmunológicos. Para que un paciente sea clasificado como LES es necesario el cumplimiento de cuatro de los 17 criterios, siempre que al menos uno de los criterios sea clínico y uno inmunológico, de presentación simultánea o seriada, o exista NL confirmada por biopsia, en presencia de ANA con o sin anticuerpos anti-ADNdc. Empleando como patrón de referencia el juicio diagnóstico consensuado por expertos, la sensibilidad de los criterios de clasificación SLICC 2012 en la fase de construcción fue mayor que la de la clasificación ACR 1982-1997 (94 *vs.* 86%, $P<0,001$) con similar especificidad (92 *vs.* 93%, $P=0,39$). Los errores de clasificación son menores cuando se emplea la clasificación SLICC 2012 ($P=0,0082$).

La nueva clasificación fue validada en otra muestra de 690 pacientes, procedentes de 15 centros, que incluía 337 diagnosticados de LES y el resto de pacientes con otras enfermedades reumáticas similares a la muestra de construcción. Nuevamente la clasificación SLICC 2012 fue más sensible que la ACR 1982-1997 (97 *vs.* 83%, $P<0,0001$) pero menos específica (84 *vs.* 96%, $P<0,0001$), aunque sin diferencias significativas en los errores de clasificación ($P=0,24$). La

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

reproducibilidad o concordancia entre expertos en la aplicación de los criterios es mayor con la clasificación SLICC 2012 (kappa= 0,82) que con la ACR 1982-1997 (kappa= 0,79). Cuando la muestra se restringe a los 615 pacientes en los que existió acuerdo de diagnóstico entre los reumatólogos elaboradores de la clasificación y los clínicos que remitieron los pacientes, la sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios SLICC se eleva al 98% y 91%, respectivamente, mientras que los criterios ACR obtienen una sensibilidad y especificidad de 88% y 98%, respectivamente. Es destacable que este estudio constituye la primera validación formal de los criterios ACR 1982-1997.

A pesar de las escasas diferencias encontradas en los estudios de validación y de la menor especificidad frente a los criterios ACR 1982-1997, los criterios SLICC 2012 constituyen un avance por su carácter más clínico, por la inclusión de parámetros habitualmente utilizados en la práctica diaria, como los niveles de complemento, por una mejor distribución de los pesos relativos de cada uno de los órganos y sistemas, y por la necesidad de cumplir criterios, tanto clínicos como inmunológicos, para completar la clasificación. Sin embargo, una vez más, no han sido construidos ni validados con fines diagnósticos, sino para su utilización en la selección de pacientes homogéneos en los estudios epidemiológicos y clínicos.

Con las evidencias existentes hasta la actualidad, el diagnóstico del LES continúa siendo clínico, basado en la presencia de historia de enfermedad de afectación multisistémica, fundamentalmente de piel, articulaciones, riñones, serosas, sangre, SNC o pulmones, asociada a la presencia de títulos significativos de autoanticuerpos circulantes, una vez descartadas otras posibilidades diagnósticas.

Resumen de la evidencia

III	Los criterios de clasificación del LES del ACR 1982 no están validados para su aplicación a casos individuales en la práctica clínica con propósito diagnóstico.[167]
II	En la muestra original de validación, los criterios revisados de clasificación del LES del ACR de 1982 presentan una especificidad del 96% frente a otras enfermedades reumáticas como AR, esclerodermia, dermatomiositis y polimiositis, cuando se utiliza como patrón de referencia el juicio diagnóstico clínico del reumatólogo.[39]
III	La inclusión en 1997 de los AAF entre los criterios de clasificación del LES del ACR, no fue validada en su momento, sin embargo, lo han sido posteriormente en su comparación con los criterios de SLICC 2012.[37,169]
III	Los criterios ponderados de Boston para la clasificación del LES con fines de investigación con el corte de dos puntos, presentan una sensibilidad,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 93%, 69%, 84% y 85%, respectivamente, cuando el patrón de referencia es la clasificación ACR de 1982, y 88%, 65%, 83% y 74%, respectivamente, cuando el patrón de comparación es el diagnóstico clínico del reumatólogo.[36,168]
II	La clasificación del LES del grupo SLICC 2012 ha sido validada en una muestra representativa de diferentes etnias y entornos clínicos, incluyendo pacientes diagnosticados por reumatólogos y dermatólogos.[169]
II	Los criterios de clasificación del LES del grupo SLICC 2012 presentan mayor validez de construcción y criterio, con similar capacidad discriminatoria que la clasificación ACR de 1982.[169]
II	La clasificación del LES del grupo SLICC 2012 presenta una sensibilidad del 94% y una especificidad del 92% en la muestra de construcción, cuando el patrón de comparación es el juicio diagnóstico consensuado entre expertos.[169]
II	La clasificación del LES del grupo SLICC 2012 muestra una mayor sensibilidad (97 *vs.* 83%) y menor especificidad (84 *vs.* 96%) que la clasificación ACR 1982-1997 en la muestra de validación, pero sin diferencias significativas en los errores de clasificación.[169]
	El diagnóstico del LES continúa siendo clínico, basado en la presencia de manifestaciones compatibles (cutáneas, articulares, renales, etc.) y alteraciones analíticas (autoanticuerpos, hipocomplementemia).

Recomendaciones

√	Se recomienda que el diagnóstico de LES se base en el juicio clínico experto, reuniendo características clínicas sugestivas con la confirmación serológica correspondiente.
√	Los criterios de clasificación no deben ser utilizados con propósito diagnóstico; sin embargo, los criterios de clasificación de SLICC pueden proporcionar una orientación útil para el diagnóstico.
B	Se recomienda utilizar los criterios de clasificación del LES del ACR 1982-1997 y/o los de SLICC 2012 para la selección de pacientes homogéneos en los estudios de investigación clínica y epidemiológica.

4.2.3. Pruebas de valoración inicial tras el diagnóstico

Preguntas a responder:

- Tras la confirmación del diagnóstico, ¿qué pruebas se deben llevar a cabo para la valoración inicial de todo paciente con lupus eritematoso sistémico?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Una vez confirmado el diagnóstico del LES resulta importante evaluar y monitorizar la actividad de la enfermedad, los órganos afectados y el daño orgánico acumulado e identificar subgrupos de pacientes con diferente pronóstico y opciones terapéuticas, aspectos en los que son de gran valor las pruebas de laboratorio, especialmente las inmunológicas.

EULAR propone un conjunto de recomendaciones en la evaluación inicial y monitorización del curso evolutivo del LES, relativas al estudio de la actividad de la enfermedad, el daño orgánico, la CVRS, los factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades (osteoporosis y cáncer), riesgo de infecciones, afectación mucocutánea, afectación renal, manifestaciones neuropsiquiátricas, examen ocular en pacientes con glucocorticoides o antipalúdicos y evaluación de pruebas de laboratorio.[10]

GPC

Se aconseja realizar la evaluación de la actividad general de la enfermedad y el daño orgánico con índices estandarizados y validados para personas con LES y desde el momento del diagnóstico para guiar las decisiones terapéuticas lo más objetivamente posible (ver capítulo de seguimiento). Se dispone de índices que miden la actividad global de la enfermedad (ECLAM, el revisado *Systemic Lupus Activity Measure* -SLAM-R, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure* – SLEDAI, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* - SLEDAI-2K, *Lupus Activity Index* -LAI, *Systemic Lupus Activity Questionnaire* -SLAQ) e índices de actividad individualizado por órganos (BILAG). Todos ellos han probado su capacidad de medición de la actividad de la enfermedad y su respuesta o sensibilidad al cambio (mejoría/estabilización/empeoramiento). Todos los índices incluyen algunos parámetros de hematología y bioquímica, pero solo algunos contienen criterios de alteraciones inmunológicas. Por ejemplo, los anticuerpos anti-ADNdc y el complemento se utilizan en el índice SLEDAI y sus variantes, pero no en el SLAM-R o BILAG.[170] Se recomienda el uso de índices de evaluación la actividad del LES, así como la CVRS, en cada visita médica y el daño orgánico anualmente.[10]

Opinión expertos y GPC

El cribado de la osteoporosis se realiza de acuerdo a las recomendaciones existentes para las mujeres postmenopáusicas o para pacientes en tratamiento con glucocorticoides o cualquier otra medicación que pueda disminuir la densidad mineral ósea (DMO). El cribado del cáncer se realiza de acuerdo a las recomendaciones existentes para la población general.[10]

GPC

Se recomienda también el cribado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes con factores de riesgo, y de la hepatitis B, C[171] y tuberculosis[172] en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores o gluococorticoides a altas dosis si presentan factores de riesgo de estas infecciones.

E. prevalencia 3

E. de incidencia 2-

Han transcurrido mas de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

Durante la evaluación inicial del LES, EULAR recomienda estudiar la presencia de anticuerpos anti-ADNdc y anti-Sm, que ya forman parte de las pruebas diagnósticas de confirmación, así como los anticuerpos anti-RNP, anti-Ro, anti-La y antifosfolípido. Durante el curso evolutivo del LES, EULAR recomienda la monitorización de anti-ADNdc, en asociación con los niveles de complemento C3 y C4, y en los pacientes previamente negativos determinar los AAF antes de un embarazo planificado, cirugía, trasplante de órgano y tratamiento con estrógenos o ante la presencia de nuevos eventos neurológicos o vasculares, así como los anticuerpos anti-Ro y anti-La antes de un embarazo planificado o tempranamente durante el mismo si este no hubiese sido planificado.[10] GPC

La presencia y la monitorización de los niveles de anticuerpos anti-ADNdc en personas con LES tiene utilidad pronóstica. Puede aportar información, tanto en el momento de la confirmación diagnóstica como durante el seguimiento, sobre la existencia de actividad del LES, la presencia de enfermedad renal y la actividad o inactividad de la nefropatía. En la RS de Kavanaugh *et al.* sobre 31 estudios publicados hasta 2002 que evaluaron la asociación entre anticuerpos anti-ADNdc y factores pronósticos, 18 estudios fueron considerados de alta calidad metodológica, aunque en ninguno de ellos es posible discernir el potencial efecto confusor del tratamiento con glucocorticoides y/o inmunomoduladores. En líneas generales, los estudios muestran asociación entre la presencia de anticuerpos anti-ADNdc y el aumento de la actividad del LES. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad muestran amplias variaciones entre estudios. Cuando se emplea IFI-CL como método de identificación de anti-ADNdc, la sensibilidad para detectar actividad del LES varía entre el 14 y 100% y la especificidad entre el 13 y 97%. Cuando la técnica utilizada es el radioinmunoensayo Farr, la sensibilidad oscila entre el 41 y 98% y la especificidad entre el 25 y el 97%. Por último, con ELISA la sensibilidad se encuentra entre el 32 y el 92% y la especificidad entre el 35 y el 77%.[143] E. diagnóstico 1

Las RPP son muy variables entre estudios, desde un nulo valor pronóstico (0,88) hasta claramente útiles para confirmar la actividad del LES. La media ponderada entre estudios ofrece una RPP de 4,14, de escasa utilidad en la predicción de actividad de la enfermedad. Por tanto, la presencia de anticuerpos anti-ADNdc solo aporta valor en la evaluación pronóstica si se acompaña de parámetros clínicos (historia clínica y examen físico) y de laboratorio sugerentes de actividad del LES, que aumenten la probabilidad preprueba a un 10% o más, excepto en aquellos pacientes que presentan títulos elevados de anti-ADNdc, los cuales sí están fuertemente asociados con la actividad del LES en distintos estudios. En cambio, la razón media de probabilidad negativa ponderada entre estudios para la asociación entre ADNdc y E. pronóstico 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

actividad del LES es de 0,51, lo que significa que un resultado negativo en la prueba de detección de anti-ADNdc no excluye la existencia de enfermedad activa.[143]

La detección de anticuerpos anti-ADNdc y su título o concentración puede tener cierta utilidad en la predicción de la existencia de enfermedad renal. En la RS de Kavanaugh y Solomon, los estudios que evaluaron la asociación entre la presencia de anticuerpos anti-ADNdc y la existencia de enfermedad renal muestran una sensibilidad media del 65%, especificidad 41%, RPP 1,7 y RPN 0,76, lo que significa que la solicitud de anticuerpos anti-ADNdc para evaluar la presencia de enfermedad renal solo tiene valor limitado en pacientes con sospecha previa elevada de afectación renal.[143] E. diagnóstico 1

En la asociación de los anticuerpos anti-ADNdc con la presencia de glomerulonefritis membranosa lúpica, tipo IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la sensibilidad de la determinación mediante IFI-CL y ELISA es del 93% y 100%, respectivamente, y la RPP de 2,3 y 1,04, respectivamente, indicando el escaso valor pronóstico de la mera presencia de anticuerpos anti-ADNdc.[173] E. diagnóstico 3

En el estudio de Hanly *et al.*, la detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante inmunoensayo simultáneo múltiple con anticuerpos anti-ENA (BioPlex 2200®, USA) se asoció significativamente con el riesgo acumulado de NL activa (P=0,047).[174] E. diagnóstico 2

Los títulos o concentraciones elevadas de anticuerpos anti-ADNdc son útiles para pronosticar enfermedad renal lúpica activa. En la RS de Kavanaugh y Solomon, los estudios que evaluaron la asociación entre el título de anticuerpos anti-ADNdc y la actividad de la nefropatía lúpica muestran una sensibilidad media del 86%, especificidad 45%, RPP 1,7 y razón de probabilidad negativa 0,3, lo que indica una mayor capacidad para la exclusión que para la confirmación de enfermedad renal activa. No obstante, los títulos elevados de anti-ADNdc correlacionan de manera importante tanto con la existencia de enfermedad renal como con mayor actividad de la nefropatía. Por las limitaciones de especificidad de la prueba, la interpretación de un título elevado de anticuerpos anti-ADNdc en personas con LES, como factor pronóstico de nefropatía y su actividad, se debe hacer en conjunción con otros aspectos clínicos y medidas de enfermedad renal. La combinación de títulos elevados de anti-ADNdc y niveles bajos de complemento puede ser más predictivo de NL activa.[143] E. diagnóstico 1

Existen escasas evidencias y poco consistentes sobre el valor pronóstico de la detección y monitorización del título de anticuerpos anti-Sm en el LES. En una RS se muestra que la capacidad diagnóstica de la presencia de anticuerpos anti-Sm sobre la NL presenta una sensibilidad, especificidad y RPP de 25%, 85% y 1,3, respectivamente. E. diagnóstico 1

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Por tanto, la ausencia de anticuerpos anti-Sm no indica la ausencia de enfermedad renal, por la gran cantidad de falsos negativos que puede ocasionar. Por el contrario, la presencia de anticuerpos anti-Sm se asocia con la existencia de nefropatía lúpica, pero se trata de una predicción de escasa utilidad clínica porque un 15% de personas con LES pueden ser clasificados erróneamente como portadores de enfermedad renal.[104] Las evidencias son además inconsistentes en los estudios que analizan la asociación entre anticuerpos anti-Sm y la NL, dado que tres estudios no muestran correlación estadísticamente significativa entre la detección de anticuerpos anti-Sm por ID, hemaglutinación o ELISA y la existencia de enfermedad renal,[157,175-177] mientras que en otro estudio, de menor calidad, la glomerulonefritis membranosa correlaciona significativamente con los anticuerpos anti-Sm.[157] En consecuencia, las evidencias escasas e inconsistentes hacen concluir que los anticuerpos anti-Sm, por sí solos, no tienen utilidad pronóstica de NL.

E. pronóstico 2+ /2-
E. diagnóstico 3

La capacidad de predicción de los anticuerpos anti-Sm sobre la afectación del SNC u otras manifestaciones sistémicas del lupus no dispone de suficientes evidencias. En la RS de Benito-García *et al.* solo seis estudios evaluaron tal asociación, dos de alta y cuatro de moderada calidad. La sensibilidad, especificidad y RPP obtenidas en los dos estudios de calidad alta es dispar (sensibilidad 0 y 77%, especificidad 90% y 80% y RPP 0 y 3,85). De los seis estudios de calidad moderada, solo uno observa una correlación estadísticamente significativa entre anticuerpos anti-Sm y afectación del SNC. Las evidencias sobre el valor pronóstico de los anticuerpos anti-Sm sobre otras manifestaciones sistémicas del lupus (pleuropulmonares, hematológicas, cardiacas, cutáneas, articulares, vasculitis y trombosis) son todavía más escasas e inconsistentes.[104]

E. diagnóstico 1

La correlación de los anticuerpos anti-Sm con la actividad o gravedad del LES es incierta. Las evidencias disponibles proceden de estudios de calidad metodológica moderada con diferentes medidas de resultado. Algunos no encuentran correlación entre anticuerpos anti-Sm y lesiones cutáneas, artritis, o serositis.[157] Otro estudio concluyó que las alteraciones hematológicas parecen menos frecuentes en pacientes que solo tienen autoanticuerpos anti-Sm, pero sin significación estadística.[176] En los estudios que emplean índices estandarizados de gravedad del LES en medición transversal, algunos no encuentran asociación entre los anticuerpos anti-Sm y el daño orgánico (índice SLICC/ACR DI)[178] y otros muestran que es menos frecuente la presencia de anti-Sm en las formas leves del LES (12,5%) comparadas con las formas moderadas y graves de la enfermedad (47,5%*; P*<0,01).[179]

Estudios diagnóstico 2

Los estudios prospectivos que evalúan la asociación entre anticuerpos anti-Sm y medidas longitudinales de actividad del LES, son

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

escasos y de moderada calidad ya que presentan variabilidad en la definición utilizada de actividad o brote de LES, sesgos de selección de las poblaciones estudiadas y falta de control de los efectos del tratamiento en la actividad de la enfermedad o en el resultado de la prueba.

Barada et al. realizaron un seguimiento medio de 2,5 años de 30 personas con LES, clasificados según la presencia o no de anticuerpos anti-Sm. Encuentran una correlación significativa (r= 0,6) entre el título de anticuerpos anti-Sm solicitados a lo largo del periodo de seguimiento y la actividad del LES, con un título medio de 3,6 UI/ml durante la exacerbación y 1,0 UI/ml durante la remisión (P<0,05). Dado que sólo consideran el episodio de exacerbación más grave, se realiza un segundo análisis de 29 brotes, en los cuales el título medio de anticuerpos anti-Sm es 3,2 UI/ml mientras que durante el periodo de remisión es 1,8 UI/ml (P<0,001). En la mitad de los pacientes, la elevación del título de anticuerpos anti-Sm fue predictora del brote de LES.175 El resto de estudios disponibles confirma esta asociación, pero no proporcionan suficiente información de calidad sobre la predicción de brotes lúpicos futuros.180,181 En consecuencia y con fines de seguimiento de personas con LES, la presencia de anticuerpos anti-Sm no predice la aparición de nuevos brotes de actividad de la enfermedad.

E. pronóstico 2+
E. pronóstico 2-

La presencia de anticuerpos anti-RNP carece de valor diagnóstico de NL. Los ocho estudios de alta calidad metodológica de la RS de Benito-García *et al.* evaluaron este aspecto, muestran que la media conjunta de la sensibilidad, especificidad y RPP para el diagnóstico de NL es 28%, 74% y 1,1, respectivamente, por lo que muchos pacientes serán erróneamente clasificados.[104]

E. diagnóstico 1

Las escasas evidencias disponibles sugieren que la presencia de anticuerpos anti-RNP en personas con LES no tiene valor pronóstico para identificar daño orgánico (SLICC/ACR DI),[178] afectación del SNC[176,182,183] u otras manifestaciones sistémicas de la enfermedad.[178,182–184] Los cambios en los niveles de anticuerpos anti-RNP no predicen brotes de LES, aunque el número de estudios disponibles es limitado, por lo que no se recomienda la monitorización de anticuerpos anti-RNP en personas con LES para evaluar la actividad de la enfermedad a través del tiempo.[177,185]

E. diagnóstico 1/2/3
E. pronóstico 2-

La presencia de anticuerpos anti-nucleosoma se asocia significativamente con la actividad del LES. En el estudio de Su *et al.*, el 66% de los pacientes con enfermedad activa tienen anticuerpos anti-nucleosoma frente al 45,7% de aquellos con LES inactivo (*P*=0,010). Los niveles de anticuerpos anti-nucleosoma correlacionan significativa pero moderadamente con el índice SLEDAI de actividad del LES (r= 0,385; *P*<0,001). En esta muestra, los pacientes con anticuerpos anti-nucleosoma tienen significativamente más fiebre, *rash* cutáneo, artralgias, leucopenia, elevación de la velocidad de sedimentación

E. diagnóstico 2

E. prevalencia 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), descenso de niveles de C3/C4 y proteinuria.[186] En la muestra de 107 pacientes húngaros con LES procedentes de un centro especializado universitario, los anticuerpos anti-nucleosoma así como los anticuerpos anti-ADNdc correlacionan con la actividad de la enfermedad medida a través del índice SLEDAI (r= 0,35*; P*=0,0002 anti-nucleosoma, r= 0,37*; P*<0,0001 anti-ADNdc). Además, los pacientes con anticuerpos anti-nucleosoma tienen cuatro veces más riesgo de NL que los pacientes sin estos autoanticuerpos (*OR*= 4,4; IC95%: 1,8-10,3). Los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc tienen casi dos veces más riesgo de NL que los pacientes sin estos autoanticuerpos (*OR*= 1,91; IC95%: 0,8-4,5).[187] Por el contario, en el estudio de Cairns *et al.* no se observaron correlación significativa entre los anticuerpos anti-nucleosoma y la actividad del LES medida por índice SLAM. No obstante, en esta muestra predominan los pacientes con relativa baja actividad del LES.[188]

E. diagnóstico 3

E. diagnóstico 2

E. diagnóstico 3

La asociación de los anticuerpos anti-cromatina con la nefropatía lúpica se observa también en otros estudios como en el de Cervera *et al.*, donde la detección de anticuerpos anti-cromatina mediante ELISA (Inova Diagnostics, USA) se realizó en 100 personas con LES reclutados consecutivamente, 100 personas con síndrome de Sjögren, 30 personas con SAF primario, 10 con esclerodermia y 100 donantes de sangre sanos. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de nefropatía lúpica es 81% y 39%, respectivamente. Las personas con LES y anticuerpos anti-cromatina tienen tres veces más riesgo de presentar enfermedad renal que los que son anti-cromatina negativos (58% versus 29%, *OR*= 3,4; IC95%: 1,3-9,3), mientras que los pacientes con anticuerpos anti-ADNdc quintuplican el riesgo de nefropatía frente a los que no presentan estos autoanticuerpos (*OR*= 5,4; IC95%: 2-14,8). Los niveles de anticuerpos anti-cromatina correlacionan significativamente con la actividad del LES medida a través del índice ECLAM (*P*=0,011).[189] En cambio, en otro estudio no se observa asociación de los anticuerpos anti-cromatina con la glomerulonefritis lúpica ni con la presencia de anticuerpos anti-ADNdc. Sin embargo, este estudio presenta un sesgo de selección importante, ya que solo se explora la presencia de anticuerpos anti-cromatina en los pacientes ENA positivos.[190] En estudios prospectivos los anticuerpos anti-nucleosoma se muestran más sensibles que los anticuerpos anti-ADNdc para identificar la actividad del LES. En la cohorte de Gutiérrez-Adrianzen *et al.*, los 87 pacientes diagnosticados de LES seguidos durante 12 meses tienen una prevalencia de actividad lúpica del 50,6%, según el índice SLEDAI, y de nefropatía de 49,4%. La prevalencia de anticuerpos anti-nucleosoma al inicio y finalización del seguimiento fue de 40% y 58,6%, respectivamente. La prevalencia de anticuerpos anti-ADNdc al principio y final del seguimiento fue de 10,9% y 21,8%, respectivamente. La sensibilidad de los anticuerpos anti-nucleosoma

E. pronóstico 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

para identificar el LES activo, en ambos periodos, fue 72,7% y 100%, respectivamente. La sensibilidad de los anticuerpos anti-ADNdc para identificar la actividad del LES en ambos periodos fue 31,3% y 54,8%, respectivamente. La especificidad de los anticuerpos anti-nucleosoma y anti-ADNdc para identificar el LES activo al inicio del seguimiento es 66,7% y 88,7%, respectivamente, mientras que al final del seguimiento fue 83,7% y 100%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti-nucleosoma para el diagnóstico de nefropatía activa al principio del seguimiento fue 32% y 67,5% frente 46,2% y 67,3% al final del seguimiento, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti-ADNdc para el diagnóstico de nefropatía activa fue al inicio del seguimiento 16% y 85,1%, respectivamente, y al final del seguimiento 35,4% y 97,5%, respectivamente. En consecuencia, los anticuerpos anti-nucleosoma fueron más sensibles que los anti-ADNdc para identificar la actividad del LES y la nefropatía activa.[191]

La primera observación de la asociación de niveles altos de anticuerpos anti-RibP y presencia de brote psicótico, con disminución cuando se supera el cuadro agudo, corresponde a Bonfa *et al.* en 1987.[192] A partir de entonces los resultados de los estudios son inconsistentes. En los estudios prospectivos la presencia de anticuerpos anti-RibP en personas con LES incrementa el riesgo futuro de psicosis. La cohorte multicéntrica internacional de Hanly *et al.* estaba compuesta por 1,047 personas con reciente diagnóstico de LES (duración media 5,4 ± 4,2 meses) y seguimiento de 3,6 ± 2,6 años, durante el cual desarrollan 917 eventos neuropsiquiátricos (47,3%), de los cuales un 15%-28% pueden ser atribuidos al LES, según el modelo predictor empleado. Al inicio del seguimiento, el 9,2% y el 13,4% de los pacientes tienen anticuerpos anti-RibP y anti-cardiolipina, respectivamente. La presencia de anticuerpos anti-RibP incrementa el riesgo posterior de psicosis (HR multivariado= 3,32; IC95%: 1,23-12,5*; P*=0,02).[193] En un análisis transversal de esta misma cohorte, relativa al momento del diagnóstico del LES, la frecuencia de anticuerpos anti-RibP en pacientes con eventos neuropsiquiátricos del SNC es de un 20% frente al 8,6% en los pacientes sin este tipo de eventos (*P*=0,04). Se observa asociación entre la presencia de anticuerpos anti-RibP y la psicosis atribuida al LES (*P*=0,02).[194] Otros estudios prospectivos de menor calidad metodológica no encuentran asociación entre los anticuerpos anti-RibP y las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES tras un periodo de seguimiento medio desde el diagnóstico de 5,11 ± 2,9 años.[195] En estudios de análisis transversal, la asociación entre anticuerpos anti-RibP y neurolupus o psicosis lúpica es inconsistente. Una parte de ellos no observa tal asociación[160,196] mientras que otros si la describen.[197–199]

E. prevalencia 3

E. pronóstico 2++

E. prevalencia anidado en cohorte 3

E. pronóstico 2-

E. diagnóstico 2/3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

El MA de estudios de diagnóstico de Karassa *et al.* que combinó los datos estandarizados de 1.537 pacientes con LES, europeos, asiáticos y suramericanos, procedentes de 14 equipos investigadores hasta el año 2006, muestra que la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti-RibP para el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico (LES-NP) es de 26% (IC95%: 15%-42%) y 80% (IC95%: 74%-85%), respectivamente. Para el diagnóstico de psicosis, trastornos del humor o ambos, la sensibilidad y especificidad es de 27% (IC95%: 14%-47%) y 80% (IC95%: 74%-85%), respectivamente. Para otras manifestaciones neuropsiquiátricas, la sensibilidad es del 24% (IC95%: 12%-42%) y la especificidad del 80% (IC95%: 73%-85%).[200] Estos resultados indican la escasa utilidad diagnóstica de los anticuerpos anti-RibP en la identificación del LES-NP y para discriminar entre sus diferentes síndromes, dada su baja sensibilidad porque pocos pacientes con síndromes neuropsiquiátricos asociados al LES presentan anticuerpos anti-RibP. Además, existen pacientes que tiene anticuerpos anti-RibP y no tienen un LES-NP. En el estudio de West *et al.*, el mayor valor diagnóstico de los anticuerpos anti-RibP aconteció en pacientes con LES-NP difuso caracterizado por enfermedad psiquiátrica primaria.[201]

E. diagnóstico 2

E. diagnóstico 3

Las evidencias sobre la correlación de los anticuerpos anti-RibP con la actividad global del LES y su desaparición durante la remisión del brote son inconsistentes. Los anticuerpos anti-RibP correlacionan con índices estandarizados de actividad del LES en algunos estudios.[195,196,198,199] Otros, sin embargo, no observan tal asociación.[160,161,202] La relación entre la presencia de anticuerpos anti-RibP y la glomerulonefritis lúpica o la hepatitis tampoco tiene consistencia entre estudios.

E. diagnóstico 2/3

E. pronóstico 2-

Tanto los anticuerpos anti-Ro como los anti-La se asocian al lupus neonatal (95%) y a las manifestaciones cutáneas del lupus cutáneo subagudo. En personas con LES, los anticuerpos anti-Ro y anti-La se asocian con neumonitis y *rash* fotosensible sin enfermedad renal grave, lo que se conoce como lupus cutáneo subagudo (70%). Los anticuerpos anti-Ro y anti-La atraviesan la placenta y pueden producir bloqueo cardiaco en el feto (2%-5%, que se eleva al 16%-25% en mujeres con antecedentes de bloqueo cardiaco fetal en embarazos previos), habitualmente entre las semanas 16 y 24 de gestación, así como *rash* fotosensible (16%) y alteraciones hematológicas (27%) y hepáticas (26%) en el recién nacido, por lo que se recomienda su determinación en mujeres con LES que planifican un embarazo o en las que ya están embarazadas para la rigurosa monitorización del mismo en los casos con anticuerpos positivos.[10] Una RS de estudios de diagnóstico y pronóstico hasta 2008 concluye que en las embarazadas con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos, se recomienda la monitorización fetal del intervalo PR por ecocardiograma con periodicidad semanal durante las semanas 16 a 26 de gestación y cada dos semanas de la 26 a la 32.[203] Los

GPC 4

E. diagnóstico 2

E. diagnóstico 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

anticuerpos anti-Ro se asocian también con leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, vasculitis, enfermedad renal e incidencia elevada de anticuerpos anti-ADNdc concomitantes. Los anticuerpos anti-La se asocian a menor riesgo de NL. Sin embargo, no existen suficientes evidencias que avalen el valor pronóstico de los anticuerpos anti-Ro o anti-La sobre la actividad de la enfermedad o el desarrollo de nefropatía en el curso evolutivo del LES.[163] En una muestra de población china, los anticuerpos anti-La se asociaron a eritema, alopecia, serositis, síndrome de Sjögren secundario, leucopenia, elevación de IgG y presencia de anticuerpos anti-Ro 52 y 60, Los niveles de anticuerpos anti-La no correlacionaron con la actividad del LES medida con el índice SLEDAI.[163]

Los AAF son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos integrantes de las membranas celulares y están presentes en el 30%-50% de personas con LES. Son AAF los anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anti-β2-glicoproteína I. Los más frecuentes en el LES son los anticardiolipina, con prevalencias del 16-60%. El anticoagulante lúpico se detecta en el 20% de las personas con LES. Los AAF no son específicos del LES dado que también se pueden observar en otras enfermedades autoinmunes, como esclerodermia, vasculitis y AR, así como en enfermedades infecciosas, como hepatitis C, VIH, lepra, enfermedad de Lyme, fiebre Q, varicela zoster y tuberculosis, leucemia y tumores sólidos, aunque en estos casos no se asocian con las manifestaciones clínicas del SAF y los anticuerpos anti-β2-glicoproteína I suelen ser negativos. Pueden detectarse anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico en el 5% y 3,6% de los individuos sanos, respectivamente.[204]

E. prevalencia 3

La manifestaciones más características del SAF son trombosis arteriales y venosas, frecuentemente recurrentes, abortos de repetición, muertes fetales, otras complicaciones del embarazo como preeclampsia, parto pretérmino o retraso del crecimiento intrauterino, livedo reticularis y trombocitopenia.[60] Las evidencias sobre el incremento de riesgo durante el embarazo en las mujeres con LES portadoras de AAF son consistentes entre estudios. Otras asociaciones menos frecuentes de los AAF son valvulopatías, necrosis avascular (osteonecrosis), epilepsia, migraña y enfermedades vasculares retinianas.

E. historia natural 2+

El valor pronóstico de trombosis de la presencia y el título elevado persistente de los anticuerpos anticardiolipina tipo IgG e IgM, anticoagulante lúpico o anti-β2-glicoproteína I se observa en numerosos estudios prospectivos y transversales.[255-267] La presencia de anticoagulante lúpico es el factor de riesgo independiente más potente de SAF en personas con LES. En personas con LES, los anticuerpos anticardiolipina persistentemente positivos también han mostrado

E. pronóstico 2+/2-
E. prevalencia 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

asociación con trombosis.[261] En una cohorte de 237 pacientes con 10 años de seguimiento medio, el 12,6% y 9,7% presenta eventos trombóticos arteriales y venosos, respectivamente. El riesgo ajustado de trombosis arterial es mayor en los pacientes con anticoagulante lúpico (*OR*= 15,69; IC95%: 4,79-51,42) o anticuerpos anticardiolipina persistentes (*OR*= 7,63; IC95%: 2,0-29,08) con respecto a los pacientes negativos para estos anticuerpos. Los pacientes con anticuerpos anticardiolipina positivos de manera transitoria y sin anticoagulante lúpico no tienen un aumento significativo del riesgo de trombosis arteriales (*OR*= 1,08; IC95%: 0,22-5,26).[205] Los pacientes con SAF y triple positividad a los anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-β2-glicoproteína I tienen un riesgo elevado de desarrollar eventos tromboembólicos [267]. El índice antifosfolípido construido por Otomo *et al.* en grupos de pacientes con SAF y enfermedades autoinmunes con o sin SAF, mostraron que el punto de corte ≥30 se comporta con un factor de riesgo independiente de trombosis, triplicando el riesgo de los pacientes con índices más bajos (*OR* multivariado= 3,14; IC95%: 1,38-7,15).[206]

E. prevalencia 3

La presencia de anticuerpos anticardiolipina es un factor de riesgo de complicaciones del embarazo, para la madre y el feto. En un estudio los niveles de anticuerpos anti-ADNdc correlacionan con el riesgo de exacerbación del LES y parto prematuro (P=0,003). El aumento del título de los anticuerpos anti-ADNdc y anticardiolipina puede sugerir un aumento de riesgo de pérdida fetal, aunque esta relación no es estadísticamente significativa.[207] Por estos motivos, en las mujeres diagnosticadas de LES que planifican un embarazo, las GPC europeas y americanas recomiendan la determinación previa de AAF para evaluar el riesgo de aborto, muerte fetal y complicaciones del embarazo, que permita efectuar consejo preconcepcional, monitorización apropiada del embarazo y tratamiento preventivo con heparina asociada a aspirina en las mujeres con SAF.[10,208-210]

E. pronóstico 2+

GPC

En el estudio de Sciascia *et al.* se empleó una muestra representativa de 230 pacientes consecutivos con LES, de edad media 42,7 ± 11,9 años, con una duración media de la enfermedad de 12,2 ± 8.7 años, a los que se realizaron determinaciones de AAF con técnicas ELISA. Las prevalencias de anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG/IgM, anti-β2GPI IgG/IgM, anti-fosfatidilserina/protrombina (aPL/PT) IgG/IgM y antiprotrombina IgG/IgM son del 25%, 56%, 21%, 30% y 30%, respectivamente. La mejor capacidad discriminatoria del SAF y sus manifestaciones de trombosis y abortos de repetición, se obtuvo con la combinación de resultados positivos en los anticuerpos anticoagulante lúpico, anti-β2GPI y anti-fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT). Esta asociación incrementó el riesgo de SAF (*OR*= 3,73; IC95%: 1,82-5,38), trombosis (*OR*= 3,75; IC95%: 2,13-6,62) y aborto de repetición (*OR*= 4,82; IC95%: 2,17-10,72). La triple positividad tuvo

E. diagnóstico 1

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de SAF de 57%, 75%, 63% y 64%, respectivamente, superior a la especificidad que muestra la positividad conjunta de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico (44%), aunque con menor sensibilidad (80%). Para identificar trombosis, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la positividad triple fue de 68%, 69%, 52% y 77%, respectivamente, y para el aborto de repetición, de 77%, 61%, 29% y 91%, respectivamente. La triple positividad estuvo fuertemente asociada a trombosis o abortos de repetición (*OR*= 23,2; IC95%: 2,57-46,2 anticoagulante lúpico, aPS/PT y anti-β2GPI positivos) cuando se compara con positividades dobles (*OR*= 13,78; IC95%: 2,04-16,33 anticoagulante lúpico y anti-β2GPI positivos; *OR*= 9,13; IC95%: 2,17-15,62 aPS/PT y anti-β2GPI positivos) o únicas (*OR*= 7,3; IC95%: 2,21-25,97 anticoagulante lúpico positivo; *OR*= 5,7; IC95%: 2,12-17,1 aPS/PT; *OR*= 3,11; IC95%: 1,36-7,8 anti-β2GPI).[211]

Las personas con LES tienen con frecuencia disminución de los niveles de complemento, especialmente disminución de C3, C4 y CH50 y se asocian con actividad de la enfermedad. Los descensos de fracciones del complemento se observan en un 9% de pacientes con LES seguidos durante un periodo medio de 4,25 años por Sullivan *et al.*[212] Es poco frecuente detectar niveles bajos de C3 y C4 en otras enfermedades autoinmunes, pero pueden observarse en la AR con vasculitis. La deficiencia de complemento más frecuente en pacientes con LES es la de C4 y, aunque la disminución aislada de los niveles de C4 no indica necesariamente consumo del complemento, se relaciona también con actividad del LES.[213]

E. pronóstico 2+

E. pronóstico 2-

En el estudio descriptivo transversal de Amezcua-Guerra *et al.*, en el que se reclutó a 115 personas con LES y a 26 controles sanos, se observó que los niveles de complemento C3 y C4 fueron más bajos en los pacientes con LES que en los controles (*P*<0,0001). La actividad del LES medida con el índice SLEDAI-2K correlacionó inversamente con C3 (*P*=0,004), C4 (*P*=0,04) y CH50 (*P*=0,02). Los pacientes con nefritis activa muestran niveles de C3, C4 y CH50 más bajos que los pacientes con LES pero sin nefritis.[214]

E. prevalencia 3

Los niveles bajos de C3 persistentes en personas con LES están asociados con enfermedad renal crónica.[212,215] Los niveles elevados de anticuerpos anti-C1q, asociados o no al descenso del complemento C3 y C4, se asocian con la glomerulonefritis proliferativa.[216–218]

E. pronóstico 2+/2-
E. prevalencia 3

Otros estudios de laboratorio que se deben realizar en personas con LES, tanto en el momento del diagnóstico como durante su seguimiento son hemograma, especialmente para detectar anemia, leucopenia, linfopenia, y/o trombocitopenia, VSG, proteína C reactiva,

GPC 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

albúmina, creatinina, sedimento urinario y cociente proteínas/creatinina en orina o proteinuria de 24 horas. El consenso entre expertos establece que en personas con LES inactivo es suficiente su realización a intervalos de 6-12 meses.[10]

En personas con LES se puede observar elevación de la PCR. Niveles elevados de PCR pueden distinguir entre infección bacteriana y LES activo, ya que habitualmente la PCR es baja en los brotes de actividad lúpica. Sin embargo, la PCR puede elevarse en la serositis lúpica grave.[219] En los estudios que evalúan conjuntamente la asociación entre diferentes proteínas de fase aguda (C3, C4, CH50, PCR, alfa-1-antitripsina), VSG y la actividad del LES, se observa que las proteínas de fase aguda tienen un comportamiento diferente dependiendo del órgano que muestra la actividad del LES. En el estudio descriptivo transversal de 115 personas con LES y 26 controles sanos realizado por Amezcua-Guerra *et al.*, la PCR está más elevada en los pacientes con LES que en los controles (*P*=0,005). La actividad del LES medida con el índice SLEDAI-2K correlaciona positivamente con la PCR (*P*=0,04). Las pacientes con artritis muestran niveles de PCR más elevados que los pacientes sin artritis.[214] Aunque los documentos de consenso y GPC recomiendan su determinación cada 6-12 meses si el LES está inactivo o en cada visita si se sospecha actividad de la enfermedad, el grado de evidencia/nivel de recomendación es 5D.[10]

E. pronóstico 2+/2-

E. prevalencia 3
GPC

La elevación de la VSG es frecuente en el LES. En un estudio norteamericano de prevalencia, el 56% de las personas con LES muestran elevación de la VSG en algún momento de su evolución.[34] Las evidencias sobre la utilidad de la VSG en la evaluación y seguimiento de la actividad del LES son escasas y de baja calidad. Las evidencias más recientes basadas en estudios longitudinales sugieren que la VSG puede ser un marcador de actividad del LES pero carece de valor pronóstico. En la *Hopkins Lupus Cohort* que evalúa factores predictores de brotes de actividad, arteriosclerosis y estado de salud en el LES, los niveles de VSG se asocian con la actividad de la enfermedad, medida a través de índices estandarizados como SELENA-SLEDAI (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure*) y PGA (*Physician Global Assessment*), y con la actividad órgano-específica de localización renal, articular, hematológica, el *rash* y la serositis. Los cambios en los niveles de VSG entre dos visitas correlacionan significativamente con los cambios actuales en el índice PGA y en las escalas visuales analógicas de afectación renal, articular y fatiga. Por el contrario, los cambios en la VSG entre dos visitas no predicen actividad futura del LES. En el subgrupo de pacientes que no tiene anticuerpos anti-ADNdc ni complemento bajo, la VSG se asocia con el índice SLEDAI, PGA y las escalas visuales analógicas de afectación renal y articular. Por tanto, la seriación de la VSG desde el

E. prevalencia 3

Estudios pronóstico 2++/2+
E. prevalencia 3
GPC

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

diagnóstico y durante el seguimiento del paciente con LES puede tener cierta utilidad como marcador de actividad de la enfermedad.[220] En la cohorte multiétnica norteamericana LUMINA, la elevación de la VSG también se asocia significativamente con la actividad global actual del LES medida con el índice SLAM.[221] En la cohorte alemana de 120 pacientes caucásicos con LES, la VSG en el momento del diagnóstico no predice cambios futuros del índice SLEDAI de actividad de la enfermedad.[222] En los estudios que evalúan conjuntamente la asociación entre diferentes proteínas de fase aguda (C3, C4, CH50, PCR, alfa-1-antitripsina), VSG y la actividad del LES, se observa que la actividad de la enfermedad medida con el índice SLEDAI-2K correlaciona positivamente con la VSG (*P*=0,01).[214] Al igual que sucede con la PCR, las GPC de la EULAR recomiendan su realización en el momento del diagnóstico y posteriormente cada 6-12 meses si la enfermedad permanece inactiva o en cada visita si se sospecha actividad del LES, de nuevo con un nivel 5D.[10]

La leucopenia y linfopenia graves (<500 células/mm^3) se asocian con infecciones en los pacientes con LES (HR= 4,7; IC95%: 1,6-13,7; *P*=0,005), como muestra un estudio retrospectivo en población china.[223] La anemia grave y la trombocitopenia se asocia con afectación orgánica, progresión del LES y peor pronóstico.[10] GPC 4

La anomalías en el sedimento urinario, el cociente albumina/creatinina en orina y/o la creatinina sérica tienen un importante valor predictivo de la afección renal en el LES. [10,224–227] GPC 4 E. pronóstico 2+

Resumen de la evidencia

Ia	Un título elevado de anticuerpos anti-ADNdc, espeecialmente de tipo IgG, obtenido mediante IFI-*Crithidia luciliae*, radioinmunoensayo Farr o ELISA, se asocia significativamente con actividad del LES pero no con la presencia de daño orgánico irreversible.[143]
2++	La elevación del título de anticuerpos anti-ADNdc, especialmente tipo IgG, durante el curso evolutivo del LES puede predecir exacerbaciones de la enfermedad.[143]
Ia/2+	Los títulos elevados de anticuerpos anti-ADNdc en personas con LES correlacionan significativamente con la presencia de nefropatía, pero tienen baja especificidad.[143,173,174]
Ia/2+	Las evidencias sobre la asociación de la presencia de anticuerpos anti-Sm con la actividad general del LES o la nefropatía lúpica son inconsistentes.[104,175,176,178–181]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Ia	Los anticuerpos anti-RNP carecen de utilidad en la identificación de la nefropatía, la afectación del SNC o el daño orgánico asociados al LES.[104,178,182–184]
II	La elevación de los anticuerpos anti-RNP durante el curso evolutivo del LES no predice brote de actividad de la enfermedad.[177,185,228]
II	La asociación entre la presencia de anticuerpos anti-nucleosoma con la actividad y la presencia de nefropatía es inconsistente.[187,189,190,220]
2+	En los seguimientos prospectivos, los anticuerpos anti-nucleosoma son más sensibles que los anticuerpos anti-ADNdc para identificar la actividad general de la enfermedad y la nefropatía lúpica.[191]
II/2++	La asociación entre los anticuerpos anti-RibP y las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, incluida la psicosis, es inconsistente, tanto en análisis prospectivos como transversales, y su utilidad diagnóstica de episodios neuropsiquiátricos es escasa dada su baja sensibilidad y especificidad.[160,192–199]
II/2-	Las evidencias sobre la correlación de los anticuerpos anti-RibP con la actividad global del LES son inconsistentes, lo que les confiere un escaso valor diagnóstico y pronóstico.[161,195,196,198,199,202]
II	Los anticuerpos anti-Ro y anti-La atraviesan la barrera materno-fetal de la placenta y se asocian con bloqueo cardiaco en el feto y con manifestaciones de LES en el recién nacido, generalmente transitorias.[203]
III	No se dispone de evidencias suficientes que avalen el valor pronóstico de los anticuerpos anti-Ro y anti-La sobre la actividad del LES o el desarrollo de nefropatía lúpica, aunque los anticuerpos anti-La se han asociado a un menor riesgo de nefropatía.[163]
2+	Las personas con LES y AAF tienen mayor riesgo de trombosis arteriales y venosas recurrentes, abortos a repetición, muertes fetales, complicaciones del embarazo, livedo reticularis y trombocitopenia.[60]
III/2-	La presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-β2-glicoproteína I o anticuerpos anti-protrombina en personas con LES son factores de riesgo de eventos trombóticos.[230–238]
2+	La triple (anticardiolipina/anticoagulante lúpico/anti-β2-glicoproteína I) o la cuádruple positividad (anticardiolipina/anticoagulante lúpico/anti-β2-glicoproteína/anti-protrombina) incrementa el riesgo de eventos trombóticos en personas con LES.[229,231]
I	La triple positividad (anticoagulante lúpico/anti-β2-glicoproteína I/antifosfatidilserina-protrombina) mejora la especificidad pero disminuye la sensibilidad para la identificación del SAF en personas con LES, con respecto a la doble positividad (anticardiolipina/anticoagulante lúpico).[211]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2+	Los niveles de C3, C4 y CH50 correlacionan inversamente con la actividad del LES y los niveles bajos persistentes se asocian con la NL.[212–216,218]
2+	La proteína C reactiva puede estar elevada en pacientes con lupus con infeccion y en los brotes articulares o de serositis del LES. [214,219,239,240]
2++	La elevación de la VSG se asocia con la actividad general y órgano-específica (renal, hematológica, articular y cutánea , asi como con la cutánea y serositis del LES).[214,220–222]
2+	La elevación de la creatinina sérica, el sedimento urinario anormal, la proteinuria y la hipertensión arterial tienen valor predictor de la presencia de nefropatía lúpica.[224–227]

Recomendaciones

B	Para la valoración inicial de los pacientes diagnosticados de LES, se recomienda la cuantificación de los diferentes anticuerpos específicos como marcadores de actividad y pronóstico de la enfermedad.
A	No se recomienda la utilización aislada de anticuerpos anti-ADNdc para diagnosticar un brote de LES.
C	Se recomienda la evaluación conjunta del título de anticuerpos anti-ADNdc y los niveles de complemento C3 y C4 como apoyo para la evaluación de actividad.
A	No se recomienda la determinación aislada ni la monitorización de niveles de anticuerpos anti-Sm ni anti-RNP para valorar la actividad global o el riesgo de nefropatía del LES.
B	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ribosomales P como marcadores pronósticos de episodios neuropsiquiátricos o de actividad general del LES, ni en la evaluación inicial del paciente diagnosticado de LES ni en su curso evolutivo.
B	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La en todas las mujeres con LES antes de planificar el embarazo o tan pronto se reconozca un embarazo no planificado.
C	Por su valor predictivo de trombosis y complicaciones obstétricas, se sugiere la determinación periódica combinada de anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-β2-glicoproteina I) de cara a determinar su persistencia (en caso de ser positivos) o su positivización con el curso de la enfermedad (en caso de ser negativos).
B	No se recomienda utilizar la velocidad de sedimentación globular como

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	marcador de actividad del LES.
C	Se sugiere realizar sedimento urinario, cociente proteínas/creatinina en muestra orina de primera hora de la mañana, proteinuria en orina de 24 horas y creatinina sérica, tanto en el momento del diagnóstico del LES como en las visitas médicas sucesivas, para predecir la presencia y evolución de la nefropatía lúpica.
D	Se sugiere realizar hemogramas de forma rutinaria para valorar la existencia de anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, tanto en el momento del diagnóstico del LES como en las visitas médicas sucesivas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

5. Manejo general del lupus eritematoso sistémico

5.1. Seguimiento

5.1.1. Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el protocolo de seguimiento clínico más recomendable para las personas con lupus eritematoso sistémico?
- ¿Qué pruebas complementarias deberían realizarse y con qué periodicidad, a las personas con lupus eritematoso sistémico, en las consultas de seguimiento y control? ¿Cuáles son los biomarcadores de actividad de la enfermedad más efectivos y coste-efectivos para el seguimiento del lupus eritematoso sistémico? ¿Se deberían monitorizar los niveles de 25 (OH) vitamina D como marcador de actividad del lupus eritematoso sistémico?

Opinión de expertos
4

No se han encontrado estudios originales que evalúen protocolos de seguimiento clínico en las personas con LES. Las recomendaciones disponibles responden a consenso de expertos.[10,241,242] En el seguimiento de los pacientes con LES, además de los cuidados recomendados para la población general, los expertos recomiendan incluir la evaluación de la actividad de la enfermedad en cada visita, usando un índice validado, el daño orgánico, las comorbilidades, la posible toxicidad del tratamiento y la CVRS. Debería monitorizarse la presencia de síntomas generales y signos específicos de actividad de la enfermedad mediante anamnesis dirigida y exploración física.[10,241,242]

A continuación se exponen los síntomas y signos a recoger, los datos de laboratorio y otras exploraciones complementarias a realizar según tabla modificada del manual EULAR y de acuerdo con las directrices EULAR de monitorización del LES:[243,244]

Monitorización de síntomas y signos en el LES

Anamnesis: Dolor o inflamación articular, fenómeno de Raynaud Fotosensibilidad, erupción cutánea, alopecia, aftas orales Disnea, dolor pleurítico. edemas Síntomas generales (depresión, astenia, fiebre o cambios de peso)
Examen físico:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Tensión arterial*, lesiones cutáneas, alopecia, úlceras orales o nasales Linfadenopatías, esplenomegalia, roce pericárdico o pleural Otros signos según historia clínica
Imagen / Laboratorio: Hematología con VSG* Bioquímica con perfil lipídico** y albumina TP/TTP. AAF Análisis de orina** Serología (anti-ADN*** y complemento**) Otros test según la historia/ síntomas
Índice de actividad de enfermedad*
Efectos secundarios del tratamiento y comorbilidades
Índices de daño orgánico (SLICC/ACR DI): cada año

Nota. *: Evaluar en cada visita médica;**: evaluar cada 3-6 meses, si la enfermedad se encuentra estable; ***: evaluar cada 3-6 meses en pacientes con enfermedad renal activa; VSG: velocidad de sedimentación globular; TP: tiempo de protrombina; TTP: Tiempo de tromboplastina parcial; AAF: Anticuerpos antifosfolípido; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index*.

Las personas con LES tienen un incremento de prevalencia de ECV, no explicado por los factores cardiovasculares clásicos, aunque también presentan un aumento de prevalencia de hipertensión arterial y de dislipemia (variable según los diferentes estudios). Por ello se recomienda evaluar al menos una vez al año el hábito tabáquico, la presencia de eventos vasculares, la actividad física, la toma de anticonceptivos orales o terapias hormonales y la historia familiar de ECV. Asimismo, se recomienda examinar una vez al año la presión arterial, el índice de masa corporal (IMC) y/o perímetro abdominal, y una determinación de colesterol (total, HDL y LDL) y glucosa.[245,246] La prevalencia de osteoporosis también está aumentada, por lo que se recomienda evaluar la ingesta de calcio y vitamina D, la aparición de fracturas y la práctica de ejercicio regular en carga. Las recomendaciones para el cribado de la osteoporosis deberían realizarse según las guías para mujeres posmenopáusicas o pacientes que toman glucocorticoides.[10]

E. cohortes 2-

Se dispone de escasos datos en la literatura que permitan establecer una frecuencia óptima para el seguimiento clínico y analítico de las personas con LES. Además de cuatro estudios de cohortes que aportan cierta información sobre esta cuestión.[247–250], disponemos de las recomendaciones establecidas por consenso entre expertos en Estados Unidos[251] y Europa.[13]

E. cohorte 2+

Gladman *et al.*[247] realizaron un estudio en la cohorte de la Universidad de Toronto de pacientes con LES (*Toronto Lupus Cohort*, n=515), con un seguimiento de dos años, con el fin de determinar la frecuencia óptima de las visitas de seguimiento en estos pacientes. En concreto, en este estudio se informó sobre la frecuencia de las

E. cohorte 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

revisiones clínicas en pacientes con un índice de actividad medio de 2,1 (SLEDAI-2K) en los que se detectaron nuevos hallazgos silentes aislados (proteinuria, hematuria, piuria, hemoglobina baja, leucopenia, trombocitopenia, creatinina elevada, positividad para anticuerpos anti-ADNdc y complemento bajo). En general, se observaron nuevas características silentes aisladas en el 5,6% de las visitas. Estas nuevas características se registraron en el 24,5% de los pacientes, a lo largo de los dos años de seguimiento. Se concluye que el intervalo entre las revisiones (clínicas y de laboratorio) para detectar nuevo hallazgos silentes en personas con LES leve o inactivo se encuentra próximo a los 3-4 meses.[247]

Otro estudio en la misma cohorte se llevó a cabo para identificar la frecuencia y las características de la actividad clínica con quiescencia serológica en una gran cohorte de pacientes con LES (n=514).[262] De los 514 pacientes, 62 (12,06%) presentaron un episodio de la actividad clínica con quiescencia serológica, con una duración media de 9,8±6,4 meses. De los 62 pacientes que presentaron un episodio de actividad clínica con quiescencia serológica, 58 tuvieron un seguimiento. De estos 58 pacientes, nueve permanecieron quiescentes durante 39±23 meses. Y de los 49 restantes, 23 pacientes se volvieron activos, 21 se convirtieron en clínica y serológicamente activos y los cinco restantes en serológicamente activos pero clínicamente inactivos.

E. cohorte 2+

Se llevó a cabo un estudio longitudinal en 609 pacientes con LES con la finalidad de determinar la frecuencia de la remisión clínica serológicamente activa.[249] Ochenta y un pacientes (13,3%) presentaron al menos una remisión clínica serológicamente activa (180 episodios). De los 106 pacientes que presentaron episodios de remisión clínica serológicamente activa, 46 (43,4%) presentaron un brote clínico en el plazo de un año.

E. cohorte 2+

En la misma línea, Steiman *et al.*,[250] llevaron a cabo un estudio con una cohorte de 924 pacientes con LES. El 6,1% (56) presentaron una remisión clínica serológicamente activa. De los pacientes con remisión clínica serológicamente activa, el 58,9% presentaron un brote (tras 155 semanas de media), el 30,4 mantuvieron la remisión clínica serológicamente activa (159 semanas) y el 10,7% se convirtieron en clínica y serológicamente inactivos.

E. cohorte 2+

Según las recomendaciones de grupos de expertos, la frecuencia de las visitas de seguimiento se establece en base a la actividad y gravedad del LES, sus complicaciones y su evolución. El ACR ha recomendado una frecuencia de revisiones clínicas cada 3-6 meses para los pacientes con LES leve o estabilizado;[251] mientras que la EULAR recomienda que a los pacientes sin enfermedad activa ni daño y sin comorbilidad, los exámenes clínicos y de laboratorio se realicen cada 6–12 meses.[13] Los pacientes con enfermedad activa o más grave o con complicaciones

Consenso expertos 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

relacionadas con el tratamiento,asi como en situación de embarazo necesitarán controles con mayor frecuencia. También se puede requerir mayor frecuencia de controles cuando se inicia el descenso del tratamiento inmunosupresor.[251]

Existen algunos estudios que correlacionan diversos parámetros analíticos con el grado de actividad de la enfermedad y cuya determinación podría facilitar el seguimiento de las personas con LES. Aun así, la interpretación de muchos de ellos en el contexto clínico y su aportación relativa respecto a los parámetros convencionales no está clara y se precisa de estudios prospectivos que evalúen su utilidad para el diagnóstico y seguimiento de las personas con LES.

Aunque diversos estudios transversales sugieren correlación entre los niveles de PCR y la actividad de la enfermedad, su papel en el seguimiento del LES es controvertida. En dos estudios casos-control realizados por Gheita *et al.* con 45 mujeres con LES frente a 30 mujeres sanas, y Barnes *et al.* con 213 enfermos con LES y 134 controles sanos, el primero encontró una correlación significativa entre los niveles de PCR y la actividad de la enfermedad evaluada con SLEDAI (r= 0,67; *P*<0,001)[253] mientras el segundo no encontró correlación (r= 0,0056; *P*=0,11).[254]

Casos y controles
2+

En siete estudios transversales, que incluyen en total 1.537 pacientes diferentes con LES, se concluye que existe una correlación significativa entre la proteína C reactiva y diversos índices, medidas clínicas y de laboratorio que miden la actividad de la enfermedad.[255–261]

E. transversales
3

La determinación de parámetros séricos del complemento como CH50, C3 y C4 es de utilidad limitada para la valoración del grado de actividad de la enfermedad en las personas con LES. Aunque niveles bajos de CH50 y C3 se asocian con mayor grado de actividad, también pueden obtenerse los mismos niveles en pacientes que no presentan actividad clínica. Niveles bajos de C3 presentaron valores de especificidad del 94%, pero de sensibilidad del 20% en un estudio.[262]

E. de cohortes
3

Ng *et al.*, con el fin de determinar la capacidad predictiva diferencial de los anticuerpos anti-ADNdc y antinucleosomas de brotes en pacientes con remisión clínica y actividad serológica, analizaron retrospectivamente a un grupo de 37 personas con LES. Se obtuvo que la presencia del antinucleosoma (r= 0,57; *P*=0,007) es mejor predictor de futuros brotes que el anti-ADNdc, que no se asoció en este caso (r= 0,13; *P*=0,53).[263] Sin embargo, la heterogeneidad de estos autoanticuerpos y su falta de estandarización no permite la generalización de estos resultados y dificulta su aplicación en la clínica diaria.[264]

E. observacional
2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Existen algunos datos sobre la asociación del déficit de 25 (OH) vitamina D en las personas con LES y la actividad de la enfermedad. En el estudio de Thudi *et al.*, las ocho pacientes con déficit de 25 (OH) vitamina D tenían un peor estado funcional, con un índice combinado más elevado que las 29 pacientes sin deficiencia de 25 (OH) vitamina D : 44,7±5,4 nmol/L (13,4–67,4) *vs.* 25,6 ±3,2 nmol/L (5,0–55). Sin embargo, las pacientes con ANA+ y déficit de 25 (OH) vitamina D (n=3) tenían niveles de anti-ADNdc más bajos que las 22 pacientes con ANA+ y 25 (OH) vitamina D normal: 33±14 *vs.* 365±110 EU; *P*=0,0069).[265]

E. transversal. 3

En el estudio de Yeap *et al.* en 38 pacientes, los niveles medios de 25 (OH) vitamina D fueron más elevados en los pacientes con baja actividad de la enfermedad (SLEDAI <o igual a 10) comparando con los de alta actividad de la enfermedad (SLEDAI> o igual a 11): 23,09±4,54 ng/mL *vs.* 19,95±4,10 ng/mL.[266]

E. transversal 2-

Asimismo, Petri *et al.*, en un estudio longitudinal de 1006 pacientes de la *Hopkins Lupus Cohort* seguidos durante 128 semanas, observaron que un aumento de 20 ng/ml en el nivel de 25 (OH) vitamina D se asoció con una disminución del 21% en las probabilidades de tener una puntuación alta actividad en el índice de la enfermedad y una disminución del 15% en las probabilidades de tener proteinuria clínicamente importantes.[267] Sin embargo, la magnitud de las asociaciones fue poco relevante clínicamente (reducción de 0,22 puntos en la puntuación del SELENA-SLEDAI y del 25% en el cociente de proteínas/creatinina en orina).

E. observacional 2+

Resumen de la evidencia

4	No se han encontrado estudios originales que evalúen protocolos de seguimiento clínico en las personas con LES. La mayoría de las recomendaciones responden a consenso de expertos.[10,241,242]
4	Los expertos recomiendan evaluar al menos una vez al año el hábito tabáquico, la presencia de eventos vasculares, la actividad física, toma de anticonceptivos orales o terapias hormonales y la historia familiar de ECV. Asimismo, también recomiendan examinar una vez al año la presión arterial, IMC, y/o perímetro abdominal y una determinación de lípidos y glucosa.[245,246]
4	Entre las pruebas complementarias, existe consenso de expertos para solicitar en el seguimiento un hemograma, una bioquímica con perfil renal y un análisis de orina, junto con otra serie de biomarcadores.[10]
2+	El intervalo entre las revisiones (clínicas y de laboratorio) para detectar nuevos cambios analíticos silentes en personas con LES leve o inactivo podría estar

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	próximo a los 3-4 meses.[247]
2+	Los pacientes clínicamente quiescentes y serológicamente activos tienen un riesgo en torno al 50% de presentar un brote clínico en los meses siguientes.[249,250]
4	Las recomendaciones de expertos del ACR y EULAR sitúan la frecuencia de las revisiones en pacientes estables entre tres y 12 meses, en tanto que se recomiendan intervalos menores para paciente con enfermedad activa o en aquéllos en los que se inicia la retirada del tratamiento inmunosupresor.[13,251]
3	El valor de la PCR en el seguimiento de las personas con LES es controvertido, pero los estudios apuntan que podría ser útil para evaluar la actividad de la enfermedad en el LES.[253,255–261,268,269]
3	Parámetros séricos como CH50, C3 y C4, si bien son de uso clínico rutinario, aportan resultados controvertidos en su asociación con la actividad en las personas con LES.[262]
3	La relación entre los niveles de 25 (OH) vitamina D y la actividad del LES es poco relevante clínicamente.[265,266]
2+	En el 6-13% de las personas con LES la enfermedad se presenta clínicamente quiescente pero serológicamente activa, de los cuales desarrollan un brote entre el 43 y 59% de los casos tras un año.[249,250]
2+	La correlación entre manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio es heterogénea. Estos hallazgos explican la necesidad de monitorizar tanto los aspectos clínicos como serológicos en las personas con LES.[248]

Recomendaciones

√	Se sugiere realizar una evaluación integral, clínica y analítica en el momento de la confirmación del diagnóstico del LES.
√	En el protocolo de seguimiento de las personas con LES, se sugiere monitorizar la actividad de la enfermedad, el daño orgánico, las comorbilidades (incluyendo la presencia de factores de riesgo vascular) y la posible toxicidad del tratamiento farmacológico. Para ello se utilizará la entrevista clínica, la exploración física, la toma de tensión arterial y determinaciones analíticas básicas que incluyan hemograma, bioquímica con perfil renal y análisis de orina, complemento y la determinación de antiADNdc.
√	En las personas con LES activo, los intervalos de seguimiento deben estar ajustados a la situación clínica y son, por tanto, variables.
√	Si la enfermedad está en remisión clínica y analítica, se sugiere un seguimiento cada 6-12 meses, dependiendo del tiempo de evolución de enfermedad y la intensidad del tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

C	En pacientes clínicamente quiescentes con criterios analíticos de actividad mantenidos, se sugiere un seguimiento más estrecho, cada 3-4 meses, al menos durante los primeros años.
D	Se sugiere determinar periódicamente los niveles de 25 (OH) vitamina D en las personas con LES, sobre todo en caso de presencia de factores de riesgo de fractura osteoporótica.
D	Se sugiere el empleo regular de biomarcadores de actividad como los niveles C3 y C4 y de anti-ADNdc en las personas con LES, particularmente en aquellos con afectación renal.

5.1.2. Herramientas para evaluar la enfermedad

Preguntas a responder:

- ¿Son efectivas las herramientas estandarizadas disponibles para evaluar la enfermedad en la práctica clínica? ¿Se deben utilizar en la práctica clínica habitual?

El LES es una enfermedad muy heterogénea, su actividad fluctúa en el tiempo y en su curso puede aparecer daño irreversible. Esta variabilidad hace que las personas con LES precisen de una monitorización estandarizada y objetiva de la enfermedad, con instrumentos validados para determinar el grado de actividad y el grado de daño. Se recomienda evaluar la actividad del LES entre cada 15 días y seis meses, en función de los datos clínico-analíticos previos, el riesgo de brote y los cambios en el tratamiento, y valorar anualmente el daño acumulado.[270]

A esta situación del paciente con LES, se suma la disponibilidad actual y futura de nuevos fármacos, tanto inmunosupresores como terapias biológicas, para el tratamiento de la enfermedad, que hace todavía más necesaria una cuidadosa monitorización de todos los aspectos de la enfermedad y del uso de instrumentos validados y fiables para medir la actividad y el daño asociado a la enfermedad.[270]

Herramientas para evaluar la actividad:

La herramienta más sencilla para la valoración de la actividad en la práctica clínica diaria es la valoración global de la actividad por parte del médico.[271] Sin embargo, está sujeta a una importante variabilidad intra e interobservador.[272]

En los últimos años, se han desarrollado, validado y traducido a varios idiomas algunos índices de actividad en el LES. La finalidad de su desarrollo ha sido servir como herramientas objetivas para estudios de cohortes de pacientes con LES.[273] Además, permiten estandarizar el seguimiento del LES y valorar de forma más precisa la enfermedad, y facilitan la toma de decisiones terapéuticas, aunque su utilidad en la práctica clínica diaria está menos establecida.[270]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Entre las herramientas desarrolladas para la valoración de la actividad del LES se encuentran los siguientes:

- *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM)[271]
- *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM)[78]
- SLAM revisado (SLAM-R)[274]
- *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure* (SLEDAI)[78,275]
- *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI)[275,276]
- SLEDAI modificado (SLEDAI-2K)[276]
- *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA)-SLEDAI[277]
- *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG)[78,278]
- BILAG revisado (BILAG-2004)[279,280]
- *Systemic Lupus Activity Questionnaire* (SLAQ)[281]
- *Lupus Activity Index* (LAI)[282]

Todas estas escalas o índices han demostrado ser válidos para medir la actividad del LES. Se sabe que además son capaces de predecir daño y mortalidad.[283]Hay estudios que comparan algunas de estas herramientas:

Gladman *et al.*[284] compararon (n=8) la capacidad para evaluar el cambio en la actividad de la enfermedad de los índices SLEDAI, SLAM y BILAG. De los resultados se extrajo que los tres índices detectaron diferencias entre los pacientes (P=0,0001) y que se pueden considerar comparables, aunque el SLEDAI parece ser más sensible al cambio en la actividad entre visitas (P=0,04). E. cohorte 2+

En otro estudio con 23 pacientes y un seguimiento de 40 semanas, Ward *et al.*[153] compararon la validez y la sensibilidad de cinco índices de actividad del LES: SLAM, SLEDAI, LAI, BILAG, ECLAM. Se concluyó que todos los instrumentos fueron válidos para medir actividad, que el ECLAM detectó la recuperación mejor que los otros índices y que el SLEDAI fue el menos sensible al cambio. Los autores destacan que, a pesar de que BILAG es el único índice de actividad por órganos o aparatos, la limitada disponibilidad de la herramienta informática necesaria para su correcto uso y la necesidad de un entrenamiento específico para su correcta aplicación, hace poco viable su implantación en la práctica diaria. E. cohorte 2+

En la misma línea, Fortin *et al.*[274] reclutaron a 96 personas con LES para evaluar la capacidad de detección de cambios clínicamente importantes de los índices SLAM-R y SLEDAI. Los resultados mostraron que aunque ambos son sensibles al cambio, SLAM-R es más sensible que SLEDAI. E. cohorte 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En la actualidad, no hay acuerdo sobre el uso de un único índice de actividad. Según el consenso de expertos de terapias biológicas en el LES de la SER, el SLEDAI en sus versiones actualizadas, SLEDAI-2K o SELENA-SLEDAI que es un índice global numérico, breve y sencillo de aplicar, incluso para los no expertos, puede ser el instrumento de elección. Otros índices globales numéricos, como ECLAM o SLAM-R, pueden ser igualmente válidos.[270]

Consenso de expertos 4

Castrejón *et al.* llevaron a cabo una RS con la finalidad de determinar los índices más apropiados para la evaluación de la actividad y el daño de la enfermedad. Concluyeron que, a pesar de los múltiples índices validados para la evaluación de pacientes con LES, no se ha encontrado suficiente evidencia para determinar cuál es el más apropiado. Aun así, parece que los índices BILAG y SLEDAI son los dos índices con una validación más completa y los más empleados; sin embargo, presentan una moderada fiabilidad y poca sensibilidad al cambio.[285]

RS 2+

Índices de daño estructural:

El daño estructural en el LES hace referencia a aquellas lesiones irreversibles y clínicamente relevantes, atribuibles al LES, a los tratamientos empleados o a las complicaciones asociadas. Es pues un índice que trata de medir secuelas.

El único instrumento disponible para medir daño es el SLICC/ACR DI, que se desarrolló y validó[286] tras el consenso alcanzado entre un grupo amplio de reumatólogos sobre cuáles son las características del LES que deben considerarse en la evaluación de daño permanente.[285]

Este índice se ha utilizado en estudios de morbilidad y mortalidad en diferentes grupos de población. Diversos estudios han demostrado que el daño temprano en el LES medido con el SLICC/ACR DI es de valor pronóstico y puntuaciones altas en el SLICC/ACR DI se han asociado con la mortalidad en la mayoría de estudios.[284]

Rahman *et al.*, en un estudio prospectivo con 263 pacientes y un seguimiento de al menos 10 años, mostraron que el daño temprano medido al inicio mediante el SLICC/ACR DI se asoció con una tasa más alta de mortalidad. Un 25% de los pacientes que mostraron daño SLICC/ACR DI en su evaluación inicial fallecieron durante los primeros 10 años de su enfermedad en comparación con solo un 7,3% de los que no tenían daño temprano (*P*=0,0002). Además, mostraron que estos pacientes tenían más probabilidad de tener daño renal (*P*=0,013) y una tendencia a más ECV (*P*=0,056) en comparación con los pacientes que estaban vivos.[287]

E. cohorte 2+

Otro estudio se llevó a cabo en 80 pacientes con LES (70 mujeres, 10 varones), con un seguimiento mínimo de cinco años, para determinar la capacidad predictiva del SLICC/ACR DI sobre la supervivencia.[288]

E. cohorte 2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y estamos en el momento de su actualización.

Al inicio del estudio, 37 pacientes no presentaban daño (SLICC/ACR DI= 0). De los 43 restantes, 25 tenían una puntuación de uno (SLICC/ACR DI= 1) y 18 tenían una puntuación superior a uno (SLICC/ACR DI> 1). Catorce pacientes murieron en los siete años posteriores al inicio del estudio. Siete de ellos se encontraban dentro de los 18 pacientes con una puntuación superior a uno en SLICC/ACR DI, frente a los siete que murieron entre los 62 pacientes que presentaban menos o ningún daño (P<0,01). El RR de mortalidad con un SLICC/ACR DI≥ 2 fue de 3,4 (IC95%: 1,5-14,4) y un valor predictivo del 38%. Solo uno de los 37 pacientes que no presentaban daño al comienzo del estudio murió durante el periodo de observación, frente a los 13 pacientes muertos de los 43 casos con daño registrado inicialmente (P<0,001).

El SLICC/ACR DI es un instrumento que ha demostrado ser válido, fiable y reproducible, y que tiene poca variabilidad interobservador,[289] lo que permite que se use en investigación clínica multicéntrica. En los últimos años se han desarrollado y se están validando dos instrumentos derivados del mismo, los cuestionarios Lupus *Damage Index Questionnaire* (LDIQ) y *Brief Index of Lupus Damage* (BILD), que son auto-administrados al paciente de forma que puedan ser utilizados de forma habitual en la práctica clínica diaria.[290–292] Debe tenerse sin embargo en cuenta, que no se pueden alternar las mediciones del SLICC/ACR DI con los instrumentos de autoadministración.

Resumen de la evidencia

2+	Los estudios que analizan diferentes índices de actividad demuestran que todos los instrumentos son válidos para medir actividad y que son comparables aunque algunos presentan más sensibilidad al cambio que otros.[274]
4	En la actualidad, no hay acuerdo sobre el uso de un único índice de actividad.[285] Según el consenso de expertos de la SER sobre terapias biológicas en LES, SLEDAI en sus versiones actualizadas, SLEDAI-2K o SELENA-SLEDAI que es un índice global numérico, breve y sencillo de aplicar, incluso para los no expertos, puede ser el instrumento de elección. Otros índices globales numéricos, como ECLAM o SLAM-R, pueden ser igualmente válidos.[10,270]
2++/2+/2-	El SLICC/ACR DI es un instrumento validado para medir el daño acumulado en las personas con LES, que además ha demostrado ser predictivo de supervivencia a largo plazo.[287,288]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2+	Los cuestionarios auto-administrados al paciente LDIQ y BILD podrían ser una alternativa útil y confiable al SLICC/ACR DI en la evaluación de los daños relacionados con LES pero no se pueden usar de manera alternativa con el SLICC/ACR DI.[290–292]

Recomendaciones

√	Las personas con LES precisan una monitorización lo más estandarizada y objetiva posible de su enfermedad, por lo que se sugiere el uso de instrumentos validados para cuantificar el grado de actividad, daño acumulado y calidad de vida.

5.1.3. Factores predictivos de brote o aumento de actividad de la enfermedad

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los marcadores biológicos o analíticos predictivos de brote de enfermedad o qué factores se han asociado a un aumento de la actividad del lupus eritematoso sistémico?

La respuesta para factores predictivos de brote o asociados a un aumento de la actividad en el LES general (de los que se utiliza de forma habitual en la práctica clínica diaria), se fundamenta en siete estudios de cohortes y un análisis post hoc de ensayo clínico. Para pacientes con NL se han incluido dos estudios de cohorte.

Un estudio evaluó durante 12 meses los brotes en el LES y las alteraciones clínicas predictoras de la actividad de la enfermedad, con un seguimiento clínico y analítico mensual (n=53). Se obtuvo un incremento significativo del número de brotes en pacientes asintomáticos con títulos altos de anti-ADNdc (OR= 3,2; IC95%: 1,7-5,7) y niveles bajos de C3 (OR= 1,8; IC95%: 1,3-4,5).[293]

E. observacional 2++

Con el objetivo de identificar la prevalencia y los factores de riesgo de los brotes, tanto sociodemográficos como serológicos, otro estudio (n=299) encontró como factores de predicción de los brotes los títulos bajos de C3 (OR= 2,57; IC95%: 1,45-4,55; *P*=0,0019) y C4 (OR= 2,75; IC95%: 1,54-4,90; *P*=0,0009) y los títulos altos de anti-ADNdc (OR= 2,24; IC95%: 1,28-3,92; *P*=0,0070).[294]

E. observacional 2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Un análisis *post hoc*[295] para identificar los factores predictivos de los brotes (moderados a graves) en 502 pacientes con LES incluidos en dos ECA en fase III en los que se comparaban la terapia estándar (fármacos inmunosupresores y antipalúdicos) más placebo o belimumab,[296,297] encontró que los bajos niveles de C3 (<90 mg/dl, *P*<0,001) y C4 (<16 mg/dl, *P*<0,01), y los títulos altos de anti-ADNdc (≥200 UI/ml, *P*<0,001) son predictores de los brotes. Los valores altos de la proteína C reactiva (>3 mg/l, *P*<0,01), la proteinuria (≥0,5 g/24 h, *P*<0,001) y el estimulador de linfocitos B (Blys) (≥2 ng/ml, *P*<0,001) parecen también predecir brotes en el LES.

Otro estudio de seguimiento de un año (n=53) mostró también que la disminución de C3 y C4 se asocia con brotes, medidos a través del LAI modificado (OR 1,9; *P*=0,01) y SLAM (OR 1,9; *P*=0,03), C4 definidos por SLAM (OR 2,2; *P*=0,007). Asimismo, el aumento de la actividad renal medida a través de la sub-escala del LAI [C3 (OR 2,2; IC95%:1,4–3,5; *P*=0,001); C4 (OR= 1,9; IC95%:1,1–3,4; *P*=0,02)] y la actividad hematológica [C3, recuento de glóbulos blancos (OR= 2,2; *P*=0,002), recuento de plaquetas (OR= 2,5; *P*=0,0006), o el hematocrito (OR= 4,6; *P*=0,003)] [C4, hematocrito (OR= 3,2; *P*=0,009)] se relacionaron también con los brotes.[215] E. observacional 2++

En el estudio de la cohorte multicéntrica LUMINA,[298] se encontraron como factores sociodemográficos predictores de alta actividad: tener una edad joven (OR= 0,986; IC95%: 1,094-2,938; *P*=0,0046), ser hispano o afroamericano (OR= 1,793; IC95%: 1,094-2,938; *P*=0,0204 y OR= 2,310; IC95%: 1,507-3,540, *P*=0,0001, respectivamente), la falta de seguro de salud (OR= 1,609; IC95%: 1,167-2,205; *P*=0,0001), los comportamientos anormales relacionados con la salud (*P*=0,0001), el bajo apoyo social (OR= 1,065; IC95%: 1,000-1,205, *P*=0,0481), sentirse desamparado (*P*=0,0001) y una alta puntuación previa en la escala SLAM-R (*P*=0,0001). Por otro lado, como marcador serológico de brote encuentra el nivel de anti-ADNdc alto (OR= 2,248; IC95%: 1,638-3,085; *P*=0,0001). E. observacional 2++

En contra de lo anterior, un estudio prospectivo realizado en Canadá con personas con LES quiescente (n=609) no encontró asociación del desarrollo de brote con los niveles de complemento ni con el nivel de anti-ADNdc. Sólo observaron asociación con dosis de glucocorticoides e inmunosupresores más altas (*P*=0,01) y con la presencia de vasculitis (*P*=0,04).[249] E. observacional 2++

Ng *et al.*, con el fin de determinar la capacidad predictiva diferencial de los anticuerpos anti-ADNdc y de los anticuerpos antinucleosoma de brotes en pacientes con remisión clínica y actividad serológica, analizaron retrospectivamente a un grupo de 37 pacientes con LES. Se obtuvo que la presencia del antinucleosoma (r= 0,57; *P*=0,007) es mejor predictor de futuros brotes que el anti-ADNdc, que E. observacional 2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

no se asoció en este caso (r= 0,13; *P*=0,58).[263] Sin embargo, la heterogeneidad de estos anti-anticuerpos y su falta de estandarización no permite la generalización de estos resultados y dificulta su aplicación en la clínica diaria.[264]

En pacientes con NL, dos estudios identificaron factores de predicción de brote o de aumento de actividad renal:

E. observacional 2++

Para evaluar la relación entre los niveles de C3 o C4 en suero y los brotes renales en el LES, Birminghan *et al.* llevaron a cabo un estudio prospectivo en una cohorte pacientes con NL (n=71). Se obtuvo que la disminución en los niveles de C4 (*P*=0,002) se asocia a brotes en los siguientes dos meses y la disminución de los niveles de C3 marca la presencia de brote renal (*P*<0,001).[299]

E. observacional 2++

Moroni *et al.* llevaron a cabo un estudio prospectivo de seis años de seguimiento en pacientes con NL en remisión (n=228) para evaluar el papel de las pruebas inmunológicas para el seguimiento de la actividad de la NL. Se observó que el mejor predictor de brotes renal fue el anticuerpo anti-C1q (OR= 12,7; IC95%: 6,3-25; *P*=0,0005), sobre todo en la forma proliferativa, Por otro lado, el análisis multivariante mostró que la mejor predicción de los brotes renales se obtuvo mediante la combinación de anti-C1q (OR= 11,8; IC95%: 4,9-8,1; *P*=0,0005) con C3 (OR= 2,99; IC95%: 1,5-5,8; *P*=0,0005) y C4 (OR= 3,3, IC95%: 1,7-6,5; *P*=0,0005).[300] Sin embargo, las directrices EULAR 2012 de manejo de la NL desaconsejan su uso por falta de estandarización.[12]

E. observacionales 2++/2+

Los niveles urinarios de ciertas proteínas se han correlacionado con la aparición de brote renal en estudios observacionales; tal es el caso de RANTES y M-CSF[301], TWEAK (*TNF-like weak inducer of apoptosis*),[302] lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos[303] o proteína urinaria monocítica quimiotáctica 1.[304]

Asimismo, un estudio longitudinal encontró asociación entre el nivel de expresión en orina del ARNm de T-bet y del GATA-3 en pacientes con LES clínicamente y el riesgo de exacerbación de la enfermedad.[305]

E. observacional 2++

En otro estudio de seguimiento de un año de pacientes con LES (n=267) se observó que los niveles altos de dos quimioquinas en suero (IP-10 y MIP-3β) eran capaces de predecir brote en el siguiente año y correlacionan con la actividad de la enfermedad.[306]

Todos estos nuevos biomarcadores se encuentran aún en proceso de investigación y en el momento actual no reúnen las condiciones suficientes como para ser empleados como tales en la clínica diaria.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

2++	Los niveles bajos de C3 y C4 y los títulos altos de anti-ADNdc son factores predictivos de brote y se asocian a aumento de la actividad en personas con LES.[293–295,298]
2++	La disminución de C3 y C4 se asocia con brotes y aumento de actividad renal y hematológica.[215]
2++	Los anticuerpos antinucleosoma parecen predecir mejor los futuros brotes en personas con LES, que los niveles de anticuerpos anti-ADNdc.[263]
2++	En los pacientes con NL, la disminución de C4 y C3 se asocia a brotes en los siguientes dos meses[299] y anti-C1q es predictor de brote-reagudización renal.[300]
2++	Se han identificado seis marcadores no utilizados en la práctica clínica como predictores de brote renal o asociados con aumento de la actividad en pacientes con NL[304] o nivel urinario alto de RANTES y M-CSF[301], nivel urinario alto de proteína urinaria monocítica quimiotáctica 1, de brote renal nivel urinario alto de TWEAK de NL y gravedad de la afectación renal (Schwartz, 2009); nivel urinario alto de ARNm de T-bet (*type 1 T-helper cell transcription factor*), de brote lúpico;[305] niveles altos en suero de las quimioquinas IP-10 y MIP-3B, de brote en el siguiente año y correlacionan con la actividad de la enfermedad;[306] y lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos de afectación y brote renal.[303]

Recomendaciones

B	En el seguimiento de las personas con LES, se recomienda utilizar determinaciones periódicas de C3, C4 y anti-ADNdc como predictores de enfermedad activa.
C	Aunque los anticuerpos anti-C1q y antinucleosoma probablemente sean más sensibles y específicos como marcadores de nefritis lúpica, la falta de estandarización actual desaconseja su uso rutinario con este propósito.

5.2. Abordaje terapéutico general

5.2.1. Objetivos terapéuticos

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos en las personas con lupus eritematoso sistémico?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

El LES es una enfermedad de etiología desconocida, curso y prognosis variables, caracterizada por períodos de relativa quiescencia y otros de exacerbación de los síntomas, que pueden involucrar a uno o varios órganos[251]. La propia complejidad de la enfermedad hace que sea necesario el desarrollo de objetivos terapéuticos y directrices generales para aumentar la calidad de la atención a la enfermedad.

La mortalidad en personas con LES está aumentada con respecto a la esperable en la población general de similar edad y sexo.[307] Existen una serie de factores relacionados con el mal pronóstico del LES, por lo que cabe inferir que actuaciones que consigan minimizarlos tendrán un impacto pronóstico favorable. Desgraciadamente, dicho impacto no ha sido comprobado en estudios clínicos.

Un reciente MA (12 estudios, n=27.123) ha confirmado un riesgo de muerte tres veces superior en la población con LES en comparación con la población general. Entre las causas de mortalidad específicas, se observaron incrementos significativos de riesgo de muerte eventos de causa cardiovascular (meta-*standardized mortality ratio* [SMR] = 2,72; 95%; IC95%: 1,83–4,04), infecciones (meta-SMR= 4,98; IC95%: 3,92–6,32), y enfermedad renal (SMR= 7,90; IC95%: 5,50–11,00). A destacar, sin embargo, que las dos últimas asociaciones estaban basadas en dos y un estudio, respectivamente.[307]

MA de E. observacionales 1+

En diversos estudios observacionales, el desarrollo de daño orgánico irreversible se asoció a una mayor mortalidad en personas con LES.[28,288,308] Un reciente MA de estudios observacionales publicados entre 1950 y 2010 ha concluido que el daño renal y neuropsiquiátrico son los principales determinantes del daño sobre la mortalidad de pacientes con LES.[309]

E. cohortes 2+
MA de E. observacionales 1+

Una reciente RS de 50 estudios observacionales ha identificado varios predictores de daño,[310] entre los que destacan la actividad lúpica, sobre todo la afección renal y neuropsiquiátrica.

En el estudio reciente de la cohorte GLADEL se ha observado un aumento del daño irreversible, asociado tanto a los brotes leves-moderados (OR= 1,91; IC95%:1,28-2,83; *P*=0,001), como a los brotes graves (OR= 2,62; IC95%:1,31-5,24; *P*=0,006).[311] Destacar también el efecto sobre el daño de la hipertensión arterial,[312] de los AAF[308] y del SAF.[29]

RS de E. observacionales 2++
E. de cohortes 2+

En la RS de Sutton, el tratamiento con ciclofosfamida (CFM), azatioprina (AZA) y glucocorticoides se asoció a un aumento del riesgo de daño, en tanto que es de destacar el efecto protector de los antipalúdicos.[326] En relación a los tratamientos, la evidencia es abundante en cuanto al daño ocasionado por la prednisona, si bien dosis medias diarias inferiores a 7,5 mg/día no se asociaron a daño en los primeros cinco años de enfermedad. [310] Para más información ver la pregunta 5.2.2.3. Glucocorticoides del apartado 5.2.2. Indicaciones de tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Steiman *et al.* analizaron la evolución clínica de 165 pacientes de la *Toronto Lupus Cohort*, 55 con actividad serológica (anti-ADN elevados y/o hipocomplementemia) en remisión clínica durante dos años frente a 110 controles que no cumplían los criterios anteriores. En el seguimiento posterior, el daño acumulado (medido por SLICC/ACR DI) fue menor en los pacientes clínicamente quiescentes/serológicamente activos que en los controles a tres, cinco, siete y 10 años (P<0,001 en todas las comparaciones). Los autores concluyeron que estos resultados no apoyan el tratamiento activo de pacientes con actividad serológica sin actividad clínica.[313]

Casos y controles 2+

Recientemente, un grupo de expertos internacionales ha propuesto una serie de objetivos específicos en el tratamiento del LES.[314] Destacar entre los principios fundamentales de las recomendaciones el que las decisiones sean tomadas de manera conjunta entre el paciente, debidamente informado, y su médico, con los objetivos fundamentales de asegurar la supervivencia a largo plazo, prevenir el daño orgánico y optimizar la CVRS mediante el control de la actividad de la enfermedad, minimizando las comorbilidades y la toxicidad medicamentosa.

GPC 4

Por otro lado, el grupo de la SER, en el documento de consenso sobre el uso de terapias biológicas en el LES, destacan como objetivos del tratamiento la respuesta clínica completa, entendida como la ausencia de actividad clínica percibida o constatable, la estabilización de la enfermedad y la suspensión, o en su defecto, reducción a dosis mínimas, del tratamiento inmunosupresor y esteroideo.[270]

GPC 4

Resumen de la evidencia

1+	Existe un riesgo de muerte tres veces superior en personas con LES respecto a la población general, predominantemente por causas cardiovasculares, infecciosas y renales.[307]
2++/2+	El daño orgánico irreversible es el principal predictor de mortalidad en personas con LES,[28,288,308] particularmente el que se produce a nivel renal y neuropsiquiátrico.[309]
2++/2+	Los brotes lúpicos,[310,311] la afección renal y neurológica,[310] la hipertensión,[312] los AAF [308] y el SAF[29] se asocian con mayor daño.
2++	El tratamiento con CFM y AZA y, sobre todo, con glucocorticoides aumenta el riesgo de daño, en tanto que los antipalúdicos son un factor protector.[310]
2+	Los pacientes serológicamente activos en remisión clínica prolongada presentan una evolución favorable y no precisan tratamiento farmacológico

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	activo encaminado a mejorar los parámetros analíticos.[313]
4	Grupos de expertos señalan que los objetivos fundamentales del tratamiento del lupus son asegurar la supervivencia a largo plazo, prevenir el daño orgánico y optimizar la CVRS mediante el control de la actividad de la enfermedad, minimizando las comorbilidades y la toxicidad medicamentosa.[314] Otros objetivos son la respuesta clínica completa, la estabilización de la enfermedad y la suspensión del tratamiento inmunosupresor y esteroideo.[270]

Recomendaciones

B	Se recomienda que se fije como objetivo terapéutico principal en personas con LES controlar la actividad lúpica clínica percibida o constatable, evitando el daño irreversible secundario tanto a la propia enfermedad (particularmente daño renal, neurológico y eventos cardiovasculares) como a sus tratamientos, sobre todo a los glucocorticoides (osteonecrosis, fracturas osteoporóticas, diabetes mellitus, cataratas, etc.) y minimizar el impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.
B	Se recomienda minimizar el riesgo de infecciones.

5.2.2. Indicaciones de tratamiento

5.2.2.1. Tratamientos inmunosupresores no biológicos

Preguntas a responder:

- ¿Qué tratamientos inmunosupresores no biológicos son efectivos en lupus extrarrenal?

Una RS analizó la eficacia y seguridad de los inmunosupresores no biológicos en el tratamiento del LES extrarrenal.[315] Los criterios de inclusión de artículos son: a) población: pacientes adultos con LES, b) intervención: tratamiento con inmunosupresor no biológico, c) comparador: placebo o comparador activo y d) medida de desenlace que evalúe eficacia y/o seguridad. La revisión selecciona 158 artículos para su análisis en detalle, de los cuales 65 cumplen los criterios de inclusión. Las conclusiones a las que llega son: a) varios inmunosupresores han demostrado su seguridad y eficacia en el LES extrarrenal, b) no puede recomendarse un inmunosupresor específico para cada manifestación particular aunque la CFM debería tenerse en cuenta para los casos más graves y el metotrexato (MTX) podría ser la primera opción en la mayoría de las personas con LES extrarrenal

RS de ECA y E. de cohortes 1++

Han transcurrido mas de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

moderadamente activo, c) el micofenolato de mofetilo (MFM) ha mejorado manifestaciones extrarrenales en pacientes con NL tratados con esta droga y d) son precisos ECA de mayor calidad que incluyan un mayor número de pacientes.

Un ECA abierto analizó el efecto al cabo de seis meses de la CFM en pacientes con LES-NP.[316] Comparó 37 pacientes tratados con CFM intravenosa (200-400 mg/mes durante seis meses) y prednisona con 23 pacientes tratados sólo con prednisona. Se midieron la mejoría clínica, las recaídas, la mejoría electroencefalográfica y en los potenciales evocados. Los pacientes tratados con CFM presentaron mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros mencionados respecto al grupo control (P=0,005, P=0,005, P=0,003 y P=0,003, respectivamente). ECA 1-

Otro ECA abierto analizó el efecto al cabo de 24 meses de la CFM en pacientes con LES-NP de establecimiento reciente.[317] Se excluyeron pacientes con SAF y trastornos infecciosos o metabólicos. Este ECA comparó 19 pacientes tratados con metil-prednisolona (MPred) intravenosa (1 g/día durante tres días) seguida de prednisona (1 mg/kg/día con posterior descenso de dosis) y CFM intravenosa (0,75 g/m^2/mes durante 12 meses y, después, cada tres meses durante un año) con 13 pacientes tratados con Mpred intravenosa (3 g/mes durante cuatro meses, seguidos de 3 g cada dos meses durante seis meses, seguidos de 3g cada mes durante 12 meses). Se midió la respuesta al tratamiento (mejoría ≥ 20% en los parámetros clínicos, serológicos y neurológicos). Los pacientes tratados con CFM presentaron una tasa de respuesta significativamente mayor que los del grupo control (P<0,03). ECA 1+

Otro ECA abierto analizó el efecto al cabo de seis meses de la CFM en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a LES.[318] Se excluyeron pacientes con embolismo pulmonar, fibrosis pulmonar, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este ECA comparó 16 pacientes tratados con CFM intravenosa (0,5 g/m^2/mes durante seis meses) con 18 pacientes tratados con enalapril (10 mg/día). Se evaluaron la mejoría clínica (reducción de las limitaciones ocasionadas por los síntomas cardíacos, evaluadas por la escala NYHA) y la reducción de la presión arterial pulmonar sistólica. Los pacientes tratados con CFM presentaron mejoría estadísticamente significativa en ambos parámetros respecto al grupo control (P=0,02 y P=0,04, respectivamente). Este estudio tiene las importantes limitaciones entre las que destacan que el diagnóstico de hipertensión pulmonar se llevó a cabo únicamente por ecocardiograma, el seguimiento fue a corto plazo y no se emplearon variables finales robustas como mortalidad. ECA 1-

Otro ECA abierto analizó el efecto al cabo de 30 meses de dos regímenes distintos de CFM en personas con LES moderado-grave y falta de respuesta a dosis moderadas-altas de glucocorticoides o ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

inmunosupresores.[319] Se compararon 26 pacientes tratados con CFM intravenosa (0,75g/m^2/mes durante seis meses y, después, cada tres meses durante dos años) con 21 pacientes tratados con dosis altas de CFM intravenosa (50 mg/kg durante cuatro días). Se midió con el índice RIFLE (*Responder Index for Lupus Erythematosus*) la respuesta al tratamiento (respuesta completa o parcial, sin cambios o empeoramiento) sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos, en conjunto o por cada uno de los principales sistemas afectados.

Un ECA abierto analizó el efecto al cabo de 24 meses de la AZA en personas con lupus activo con amenaza vital que no habían recibido > 20 mg/día de prednisona ni inmunosupresores durante los seis meses previos.[320] Comparó 11 pacientes tratados con AZA (3-4 mg/kg/día) y prednisona (60 mg/día con posterior modificación de dosis según respuesta) con 13 pacientes tratados sólo con prednisona (60 mg/día con posterior modificación de dosis según respuesta). Se evaluaron la mejoría clínica y la dosis media diaria de prednisona. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los parámetros mencionados. ECA 1+

Otro ECA abierto comparó el efecto al cabo de 12 meses de la ciclosporina A (CsA) frente al de la AZA en personas con lupus grave que requerían dosis de prednisona ≥15 mg/día y un nuevo inmunosupresor.[321] Comparó 47 pacientes tratados con Cs A (1 mg/kg/día con posterior incremento a 2,5-3,5 mg/kg/día) frente a 42 pacientes tratados con AZA (0,5 mg/kg/día con posterior incremento a 2-2,5 mg/kg/día). Se permitió comedicación con dosis estables de AINE, antipalúdicos y prednisona. La principal medida de desenlace final fue el cambio medio en la dosis de prednisona. También se valoró la aparición de brotes de LES. Los pacientes de los dos grupos redujeron significativamente la dosis diaria de prednisona al final del estudio (P<0,001) sin que hubiera diferencia significativa en dicha reducción al comparar ambos grupos entre sí. No hubo diferencias en la reducción de brotes de LES entre ambos grupos. ECA 1+

Un ECA doble ciego controlado con placebo analizó el efecto al cabo de seis meses de MTX en personas con lupus con actividad leve-moderada y escaso compromiso renal que estaban recibiendo < 0,5 mg/kg/día de prednisona y no habían recibido inmunosupresores durante los cuatro meses previos.[322] Comparó 20 pacientes tratados con MTX oral (15-20 mg/semana) con 21 pacientes tratados con placebo. Se permitió comedicación con prednisona. Se evaluaron la actividad de la enfermedad (SLEDAI), dolor articular (escala visual analógica), mejoría de la artritis, mejoría de las lesiones cutáneas y la reducción en la dosis diaria de prednisona. Los pacientes tratados con MTX presentaron mejoría estadísticamente significativa en todos los ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

parámetros mencionados respecto al grupo placebo (*P*<0,05, *P*<0,05, *P*<0,001, *P*<0,001 y *P*<0,001, respectivamente).

Otro ECA doble-ciego, controlado con placebo analizó el efecto al cabo de 12 meses de MTX en pacientes con lupus con actividad moderada (SLAM-R ≥8), sin afectación renal y que no habían recibido CFM o AZA durante las cuatro semanas previas.[323] Comparó 41 pacientes tratados con MTX (7,5-20 mg/semana) con 45 pacientes tratados con placebo. Se permitió comedicación con AINE, antipalúdicos y prednisona. Se evaluaron la actividad de la enfermedad (SLAM-R) y la reducción en la dosis diaria de prednisona. Los pacientes tratados con MTX presentaron mejoría estadísticamente significativa en ambos parámetros respecto al grupo placebo (*P*=0,03 y *P*=0,01, respectivamente). ECA 1++

Un ECA doble-ciego, controlado con placebo analizó el efecto al cabo de 24 semanas de leflunomida (LEF) en pacientes con lupus activo (SLEDAI ≥6), dosis de prednisona menores de 0,5 mg/kg/día y sin necesidad de recibir CFM o AZA.[324] Comparó seis pacientes tratados con LEF (100 mg/día durante tres días y, después, 20 mg/día) con seis pacientes tratados con placebo. Se permitió comedicación con AINE, HCQ y prednisona (15 mg/día). Se midió la actividad de la enfermedad (SLEDAI), encontrándose una reducción significativamente mayor en el grupo tratado con LEF respecto al grupo placebo (*P*=0,02). También se evaluaron los niveles de proteinuria, anti-ADNdc y las dosis diarias de prednisona, encontrándose cambios similares entre ambos grupos. ECA 1-

Un ECA abierto analizó el efecto al cabo de 12 meses de la Cs A en pacientes con lupus moderadamente activo.[325] Comparó 10 pacientes tratados con MPred intravenosa (1 g/día durante tres días) seguida de prednisona (0,5-1 mg/kg/día con posterior reducción de dosis) y Cs A (< 5 mg/kg/día) con ocho pacientes tratados sólo con la misma pauta de glucocorticoides. Se evaluaron la actividad de la enfermedad (SLEDAI) y la dosis media acumulada de prednisona. Los pacientes tratados con Cs A presentaron mejoría estadísticamente significativa en ambos parámetros respecto al grupo control (*P*<0,05 y *P*<0,005, respectivamente). ECA 1-

Resumen de la evidencia

1-/1+	La CFM intravenosa con prednisona o MPred es mejor que los glucocorticoides solos en el tratamiento a corto y largo plazo del LES neuropsiquiátrico y en la reducción de sus recidivas.[316,317]
1	La CFM mejora la clase funcional de la NYHA y reduce la presión arterial pulmonar sistólica en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a LES.[318]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

1+	La asociación de AZA con prednisona podría reducir la tasa de brotes en personas con LES severo.[321]
1++	En personas con actividad lúpica extrarrenal a pesar del tratamiento convencional, la asociación de MTX (7,5-20 mg/semana) reduce la actividad global, articular y cutánea de la enfermedad a corto/medio plazo (6/12 meses) con un efecto ahorrador de glucocorticoides.[322,323]
1-	En personas con LES y actividad leve-moderada a pesar de prednisona, la LEF es más efectiva que el placebo en la reducción de la actividad de la enfermedad a corto plazo (seis meses).[324]
1+	En personas con LES y actividad renal y/o no renal refractaria a glucocorticoides, la adición de CsA puede reducir la actividad e inducir remisión de la enfermedad a corto plazo. En este contexto, CsA no es menos efectivo que AZA en reducir la actividad renal y/o no renal y ambos fármacos tienen un efecto ahorrador de glucocorticoides similar a medio plazo.[321]
1-	En personas con LES y actividad renal y/o no renal refractaria a glucocorticoides, la adición de CsA puede reducir la actividad y tener un efecto ahorrador de glucocorticoides a largo plazo.[325]

Recomendaciones

B	Se recomienda la ciclofosfamida intravenosa como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento del LES y de las manifestaciones no renales graves.
A	Se recomienda el metotrexato como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento del LES no renal con actividad moderada, particularmente en aquellos casos con manifestaciones cutáneas y articulares.
√	Como alternativa para el tratamiento del LES no renal, se sugiere el uso de otros inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina A, leflunomida o micofenolato.

5.2.2.2. Antipalúdicos

Preguntas a responder:

- ¿Está indicado el uso de antipalúdicos en todos las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Cuál es la efectividad, coste-efectividad y seguridad de estos fármacos en la prevención de brotes? ¿Tienen otros efectos beneficiosos adicionales que justifiquen su empleo generalizado?

Los antipalúdicos son fármacos utilizados en el lupus desde los años 40. Sin embargo, sólo en la última década se ha empezado a reconocer su amplio abanico terapéutico en

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

pacientes con lupus, más allá del tratamiento específico de manifestaciones concretas. Su mecanismo de acción básico es el aumento del pH intralisosomal, lo que provoca una interferencia con el procesamiento de los antígenos de baja afinidad, sin afectar a la respuesta inmune frente a péptidos de alta afinidad como los bacterianos. Son, por tanto, capaces de producir una importante inmunomodulación sin inmunosupresión.[326] Se dispone de tres antipalúdicos de uso en pacientes con lupus: la HCQ, la cloroquina (CQ) y la quinacrina (o mepacrina), esta última no comercializada en España.

Eficacia

La mayoría de la información publicada sobre los efectos de HCQ y CQ en personas con LES ha sido recogida y analizada en la RS de Ruiz-Irastorza *et al.*[327] En ella se seleccionaron los pocos ECA disponibles, y un gran número de estudios observacionales bien diseñados con resultados consistentes, lo que permitió en muchos de los aspectos analizados evaluar el grado de evidencia, mediante el sistema MFM, como alta o moderada. En concreto, se obtuvo un alto grado de evidencia para la reducción de la actividad en pacientes con LES, tanto dentro como fuera del embarazo, y, de forma muy llamativa, para un aumento de la supervivencia en pacientes tratados con HCQ y/o CQ. Además, se categorizó como moderada la evidencia que apoya un efecto protector frente a las trombosis y frente a la aparición de daño irreversible. Otras posibles acciones favorables, como el efecto adyuvante en el tratamiento de la NL, la protección frente a la osteonecrosis, las neoplasias o la aterosclerosis y la evolución a LES de portadores de autoanticuerpos oligosintomáticos, están sustentadas por un menor grado de evidencia, en la mayoría de los casos por haber sido identificadas en estudios observacionales únicos.

RS
2++

Un estudio observacional multicéntrico publicado tras la RS de Ruiz-Irastorza *et al.,* confirmó los datos relacionados con el aumento de la supervivencia de las personas con LES tratados con antipalúdicos.[328] De 1480 pacientes de la cohorte GLADEL, el 77% fue tratado con antipalúdicos. La mortalidad se redujo en un 38% en los pacientes tratados con antipalúdicos, cifra similar a la de estudios previos. Este estudio, con su elevado número de pacientes, aportó además un análisis adicional con resultados muy consistentes que refuerzan su validez, ya que la tasa de mortalidad (por mil pacientes-mes) se redujo de forma progresiva con el tiempo de tratamiento con antipalúdicos: 3,07 en los no tratados, 3,85 en los tratados menos de 11 meses, 2,70 en los tratados entre 12 y 23 meses y 0,54 en los tratados durante más de dos años (P<0,0015). Este estudio apoya, pues, el uso prolongado de los antipalúdicos en personas con LES.

E. cohortes
2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Dos estudios publicados en 2009 y 2010 también aportan nuevos datos sobre el efecto de los antipalúdicos en la protección frente a las trombosis en pacientes con LES.

En el de Tektonidou *et al.*, se analizaron las variables asociadas con trombosis en 144 pacientes con LES, portadores asintomáticos de AAF, y 144 controles con lupus sin AAF. Durante el seguimiento posterior (mediana 104 meses), los meses en tratamiento con HCQ se asociaron de forma inversa con el riesgo de trombosis, tanto en pacientes con AAF (HR= 0,99; IC95%: 0,98-1,00; *P*=0,05) como sin AAF (HR= 0,98; IC95%: 0,95-0,99; *P*=0,04).[329]

E. cohortes 2+

En el estudio de Jun *et al.* se analizó de forma específica el efecto de los antipalúdicos sobre las trombosis en personas con LES. Con un diseño de estudio de casos (n=58 pacientes con LES y trombosis) y controles (n=108 pacientes con LES sin trombosis). El uso de antipalúdicos se asoció de forma independiente a un descenso del riesgo de sufrir trombosis (OR= 0,32; IC95% 0,14–0,74). Este efecto fue tanto para las trombosis arteriales (OR= 0,34, IC95%: 0,12–0,99) como venosas OR= 0,26, IC95%: 0,07–1,02).[330]

E. casos/ controles 2+

Estudios observacionales también han encontrado un efecto protector de la HCQ frente al síndrome metabólico. El estudio de corte transversal de Sabio *et al.* encontró una prevalencia de síndrome metabólico del 20% en 160 personas con LES de la cohorte de Granada, con una menor frecuencia de tratamiento con HCQ en este subgrupo comparado con el de los pacientes con LES sin síndrome metabólico (53 *vs.* 74%; p = 0,035).[331]

E. cohortes 2+

El estudio de Parker *et al.* en la cohorte de inicio SLICC observó una prevalencia de síndrome metabólico del 38,2%, 34,8% y 35,4% en el momento de entrada en la cohorte, al año y a los dos años, respectivamente. En el análisis multivariante, el tratamiento con HCQ durante el periodo de seguimiento redujo de forma significativa y clínicamente muy relevante el riesgo de sufrir síndrome metabólico (OR 0,27, IC95% 0,14 to 0,54).[332]

E. cohortes 2++

En un estudio de casos-controles anidado de 249 pacientes, Ruiz-Irastorza *et al.* estudiaron las variables asociadas a infecciones graves en pacientes con LES. El tratamiento con antipalúdicos disminuyó de forma independiente el riesgo de infecciones graves (OR= 0,06; IC95%: 0,02-0,18).[333]

Casos y controles 2+

En una serie de seis casos con LES activo (SLEDAI > 5) a pesar de tratamiento convencional, Toubi *et al.* observaron que la adición de mepacrina al tratamiento de base (incluida HCQ), dio como resultado una reducción significativa de SLEDAI y de la dosis de prednisona. Todos ellos tenían afección articular y 4/6 también cutánea. Resultados similares se han obtenido en series mayores, pero en lupus cutáneo.[334,335]

Serie de casos 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Efectos adversos

En la RS de Ruiz-Irastorza *et al.*,[327] los datos referidos a los efectos adversos globales muestran que la tasa de toxicidad por antipalúdicos es baja y poco grave, fundamentalmente a nivel gastrointestinal y cutáneo. La tasa de suspensión del tratamiento antipalúdico por efectos adversos se calculó en un 15%, con una menor probabilidad de suspensión del tratamiento con HCQ que con CQ (HR= 0,62; IC95%: 0,40-0,96). El nivel de evidencia sobre la seguridad del tratamiento antipalúdico se calificó como alto de acuerdo con la escala MFM, con un nivel de evidencia moderado en relación con la mayor seguridad global de la HCQ frente a la CQ.

RS
2++

En relación con la toxicidad retiniana, el incremento de riesgo de maculopatía definitiva en pacientes tratados con CQ (2,5%) frente a los tratados con HCQ (0,1%) fue significativo (OR= 25,88; IC95%: 6,05-232,28; *P*<0,001). La mepacrina no tiene toxicidad ocular.[336]

Un estudio posterior de Wolfe y Marmor[337] analizó la base de datos del *National Data Bank for Rheumatic Diseases* para estimar el riesgo de toxicidad retiniana en 3995 pacientes con LES y AR tratados con HCQ. Se calculó un riesgo del 2% a los 15 años de tratamiento, con un incremento brusco de la tasa de maculopatía tras alcanzarse una dosis acumulada de 1000 g de HCQ. Sin embargo, la generalización de estos datos a los pacientes con LES es cuestionable por varios factores relacionados con la metodología del estudio: 1.- los datos de toxicidad no se pudieron validar por oftalmólogos expertos de forma individual; 2.- solo un 17% de los pacientes analizados tenían LES; 3.- la prevalencia de retinopatía en el subgrupo de pacientes con lupus fue muy baja, con un solo caso de toxicidad retiniana detectado, lo que supone un 0,15%, es decir, en el rango calculado en la RS de Ruiz-Irastorza *et al.*[327]. Por tanto, es posible que por una serie de factores no identificados el riesgo de retinopatía por HCQ sea menor en pacientes con LES que en pacientes con AR. Los propios autores reconocen que estos números son insuficientes para analizar de forma específica el riesgo de toxicidad retiniana en pacientes con LES.

E. cohortes
2-

Las recomendaciones más recientes *del American College of Ophthalmology* establecen una exploración ocular basal durante el primer año de tratamiento y anualmente tras cinco años de tratamiento, si bien el control debe iniciarse más temprano en pacientes con maculopatía de otro origen o con factores de riesgo adicionales. En cuanto a las técnicas de despistaje, se recomienda incluir técnicas sensibles (al menos una) como la tomografia de coherencia óptica dominio espectral (SD-OCT), la autofluorescencia retiniana o el electroretinograma multifocal junto con un campo visual automatizado 10-2.[338]

GPC
4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

2++	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de brotes en personas con LES.[327]
2++	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de daño orgánico irreversible en personas con LES.[327]
2++/2+	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas en personas con LES, tanto portadores como no portadores de AAF.[327,329,330]
2++/2+	El tratamiento con HCQ reduce el riesgo de desarrollar síndrome metabólico en personas con LES.[331,332]
2+	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de infecciones graves en personas con LES.[333]
2++	El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia en personas con LES, con un efecto más marcado según aumenta el tiempo de tratamiento.[327,328]
2++	Los antipalúdicos tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos.[327]
2++	La toxicidad de la CQ es superior a la de la HCQ, particularmente a nivel retiniano.[327]
2-	El riesgo de toxicidad retiniana por HCQ parece aumentar de forma relevante a partir de una dosis acumulada de 1000 g.[337]
2++	La mepacrina no tiene toxicidad retiniana.[336]

Recomendaciones

B	Se recomienda que los antipalúdicos constituyan el tratamiento de base de todos los pacientes con LES que no tengan contraindicaciones para su administración.
B	Se recomienda mantener el tratamiento con antipalúdicos de forma indefinida por sus efectos sobre la actividad, el daño, las trombosis, las infecciones y la supervivencia a largo plazo.
B	Por su mayor seguridad, se recomienda la hidroxicloroquina como antipalúdico de elección frente a la cloroquina.
D	Se sugiere la combinación de tratamiento antipalúdico con mepacrina e hidroxicloroquina en pacientes con actividad lúpica refractaria, sobre todo cutánea, ya que puede producir efectos sinérgicos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

D	En pacientes con toxicidad retiniana por antipalúdicos, se sugiere la sustitución de hidroxicloroquina o cloroquina por mepacrina (no está comercializada en España).
D	Se sugiere la vigilancia activa de toxicidad retiniana en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina o cloroquina.
D	Se sugiere, al menos, una exploración ocular basal durante el primer año de tratamiento y anualmente tras cinco años de tratamiento, si bien el control debe iniciarse más tempranamente en pacientes con maculopatía de otro origen o con factores de riesgo adicionales.
D	Se sugiere incluir, al menos, una de las técnicas más sensible: tomografia de coherencia óptica dominio espectral (SD-OCT), autofluorescencia retiniana o electroretinograma multifocal junto con campo visual automatizado 10-2.

5.2.2.3. Glucocorticoides

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la dosis de glucocorticoides recomendada para mantener controlada la enfermedad con un riesgo de efectos adversos asumible?

Los glucocorticoides, más específicamente la prednisona y la MPred, son fármacos de uso muy habitual en personas con LES. Se utilizan tanto en situaciones de brote agudo como en mantenimiento de la remisión. De forma llamativa, y pese a que el LES figura como indicación en ficha técnica y a la prescripción generalizada de los glucocorticoides a lo largo de más de 40 años, no existen estudios de calidad que nos permitan establecer con certeza la relación entre las diferentes dosis, la eficacia y la seguridad. Dicho de otra forma, la mayoría de las recomendaciones sobre el uso de glucocorticoides en el LES están basadas en la experiencia y están sustentadas, sobre todo, en la práctica habitual.[339] Desafortunadamente, el potencial tóxico a corto y largo plazo de los glucocorticoides es enorme, y puede condicionar de forma muy significativa la evolución de las personas con LES, muchas veces tanto o más que la propia enfermedad.[339]

Estudios farmacológicos recientes han puesto de manifiesto que los glucocorticoides ejercen su acción por dos tipos de vía diferentes, la genómica y las no genómicas. En la vía genómica, los efectos inmunomoduladores se acompañan indefectiblemente de acciones indeseadas sobre el hueso, el metabolismo lipídico y glucémico, entre otros, que son las responsables de complicaciones como la osteoporosis, la osteonecrosis, la diabetes o el aspecto cushingoide, por ejemplo.[340] Por el contrario, las vías no genómicas están libres de este tipo de efectos adversos, con una acción antiinflamatoria mucho más intensa y rápida.

Estudios farmacológicos recientes muestran que la activación de una u otra vía es consecuencia fundamentalmente de la dosis administrada.[341] En función del grado de saturación de los receptores correspondientes, se han dividido las dosis de prednisona en bajas (hasta 7,5 mg/día), medias (hasta 30 mg/día) y altas (por encima de 30 mg/día). La saturación de la vía genómica es cercana al 100% con dosis de prednisona superiores a 30

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

mg/día, lo que sugiere que a partir de estas dosis ya se produce una elevada toxicidad sin que su efecto antiinflamatorio aumente de forma sustancial con incrementos adicionales. Las vías no genómicas comienzan a activarse de forma apreciable a partir de 100 mg/día, con un efecto máximo por encima de los 250 mg/día, lo que también apuntaría a una mayor eficacia y menor toxicidad de la terapia en pulsos por encima de 100-250 mg/día. Hay que añadir que la actividad no genómica de la MPred es varias veces superior a igualdad de dosis a la de la prednisona.[341] Otro aspecto que los trabajos básicos no sustentan es el uso de dosis de prednisona ajustadas a peso (mg/kg/día). Queda por dilucidar si los trabajos clínicos disponibles corroboran o no estos datos de investigación farmacológica.

Eficacia

En un ECA de no inferioridad de 24 semanas de duración, Zeher *et al.*[342] compararon el efecto del MFM combinado con dos pautas diferentes de prednisona en pacientes con NL proliferativa. Todos ellos recibieron tres pulsos iniciales de MPred seguidos de MFM. Esta pauta se combinó en 42 pacientes con prednisona a dosis iniciales de 1 mg/kg/día (oscilando entre 45 y 70 mg/día), en tanto que en 39 pacientes esta dosis se redujo a la mitad. En ambos grupos la prednisona se redujo de forma gradual, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 y 10 mg/día y 5 y 2,5 mg/día, respectivamente. Fuera de protocolo, en torno a la mitad de pacientes en ambos grupos recibieron HCQ e IECA. La tasa de remisión completa a las 24 semanas fue de 19% y 20,5% (P=0,098 para no inferioridad). Se produjeron tasas similares de remisión parcial y de descenso de SLEDAI y BILAG en ambos grupos. La principal limitación de este estudiose da en el pequeño número muestral, con la consiguiente pérdida de potencia que impidió alcanzar la significación estadística plena en el objetivo principal del estudio (remisión a las 24 semanas). ECA 1-

El ECA de Yee *et al.*[343] comparó dos grupos de 16 pacientes con NL, uno tratado con pulsos de CFM y MPred (inicialmente intravenosos y posteriormente orales) cada 3-4 semanas y otro con terapia oral continua con CFM seguida de AZA. El primer grupo recibió dosis reducidas de prednisona oral (iniciales de 0,3 mg/kg/día con reducción progresiva hasta 0,05-0,1 mg/kg/día), en tanto que el segundo fue tratado con prednisona inicial de 0,85 mg/kg/día (máximo de 60 mg/día) con reducción hasta 0,11 mg/kg/día en la semana 52. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a mortalidad o evolución a insuficiencia renal terminal. En cuanto a valorar la eficacia de las diferentes dosis de pred, este estudio tiene las limitaciones importantes de su pequeño tamaño de muestra y de la diferente forma de administración del resto de fármacos. ECA 1-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

El estudio observacional de Fischer-Betz *et al.*[344] analizó el curso clínico de 40 pacientes con primer episodio de NL tratados con 12 pulsos de CFM intravenosa, a los que no se administró prednisona de forma rutinaria, sino en función de las manifestaciones extrarrenales del lupus (es decir, no en función de la gravedad de la nefritis). 37,5% de los pacientes recibieron HCQ. La dosis media inicial de prednisona fue de 23,9 mg/día. A los 24 meses, se alcanzó la remisión completa en el 62,5% de los pacientes, con un 20% adicional de respuestas parciales. Cuando se comparó la evolución de los pacientes que recibieron una dosis de prednisona inicial ≥ 20 mg/día frente a < 20 mg/día, la tasa de respuesta completa fue 52,5% y 71,4%, respectivamente (*P*=0,37). La frecuencia de infecciones fue similar en ambos subgrupos. A largo plazo, el riesgo de recidivas fue similar (dosis < 20 mg/día *vs.* ≥ 20 mg/día, HR= 0,73 (95%CI: 0,25–2,12, *P*=0,57). La mayor limitación de este estudio es que los pacientes del grupo de dosis altas tenía una mayor frecuencia de NL clase IV, si bien la suma de pacientes con clases III y intravenosa fue idéntica.

E. cohortes 2+

El estudio observacional de Ruiz-Irastorza *et al.*[345] comparó un grupo de 15 pacientes con NL biopsiada tratados con dosis medias iniciales de prednisona (media 20 mg/día) con 30 controles históricos, pareados para edad, sexo y tipo de NL, que recibieron dosis altas (media 50 mg/día). La mayoría de pacientes en ambos grupos (86%) fueron tratados con CFM. El grupo de dosis medias recibió además HCQ en el 100% de los pacientes frente al 33% en el grupo de dosis altas. La dosis de MPred en pulsos también fue mayor en el grupo de dosis medias. Asimismo, el descenso de prednisona se llevó a cabo de una forma mucho más rápida en el grupo de dosis medias, con una mediana de semanas transcurridas hasta la reducción a 5 mg/día de 16 *vs.* 87 (*P*<0,001). Consecuentemente, la dosis media diaria de prednisona calculada durante los seis primeros meses de tratamiento fue de 9 mg/día *vs.* 25 mg/día, respectivamente (*P*<0,001). La tasa de respuesta completa o parcial a los seis meses fue de 87 *vs.* 63%, respectivamente (*P*=0,055). A largo plazo, la remisión completa se alcanzó en el 100% de los pacientes con dosis medias, *vs.* 70% en el grupo con dosis altas (*P*=0,013). El número de rebrotes renales fue también menor en el grupo tratado con dosis medias (13 *vs.* 47%, *P*=0,008). Nueve pacientes en el grupo de dosis altas sufrieron complicaciones renales a largo plazo (cuatro trasplantes renales, tres hemodiálisis, dos muertes por nefritis activa) frente a ninguno en el grupo de dosis medias (*P*=0,02) Los autores destacan que el tratamiento combinado con HCQ y MPred, además de inmunosupresores, permite reducir la dosis de prednisona oral sin perder eficacia a medio o largo plazo.

E. cohortes 2+

El ECA de Illei *et al.*[346] comparó la eficacia de una pauta de CFM intravenosa (n=27), MPred intravenosa (n=27) o la combinación de

ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

ambas (n=28), junto con prednisona a dosis iniciales de 0,5 mg/kg/día con reducción a partir de las cuatro semanas en pacientes con NL clase EV La tasa de respuesta fue superior en el grupo de terapia combinada: 81 *vs.* 63% en el de CFM (*P*=0,24) *vs.* 33% en el de MPred (*P*=0,002).

El ECA de Mackworth-Young *et al.*[347] incluyó 25 personas con LES activo grave de acuerdo con la opinión de los médicos responsables. Se administró MPred (n=12), 1 g intravenosa durante tres días consecutivos, o placebo (n=13), seguido de prednisona a dosis de 40-60 mg/día y, a discreción del médico responsable, HCQ, mepacrina, AZA y/o CFM. Los resultados mostraron una tendencia a una mejor evolución de los pacientes tratados con MPred a los 14 días (mejoría del 100% *vs.* 70%), que no se mantuvo en seguimientos posteriores hasta los seis meses. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la dosis de prednisona, uso de otros inmunomoduladores/inmunosupresores o efectos adversos. Los autores destacan la eficacia inicial de la MPred en casos graves sin una mayor frecuencia de efectos indeseados.

ECA
1-

La RS de Badsha y Edwards[348] incluyó series de casos y ECA de pacientes tratados con pulsos de MPred publicados entre 1966 y 2002. Sus resultados mostraron una mayor eficacia de la terapia combinada MPred/CFM sobre ambos fármacos en monoterapia en pacientes con NL. En series de casos se ha comunicado la eficacia de los pulsos de MPred en diversas manifestaciones del LES, como artritis, *rash*, pleuritis, trombocitopenia, LES-NP, hemorragia alveolar y mielitis transversa, entre otras. La eficacia de dosis de 1 g durante tres días no parece ser mayor que la de dosis más reducidas de 500, 400 e incluso 100 mg.

RS
1-

Toxicidad

En el ECA de no inferioridad de 24 semanas de duración de Zeher *et al.*[342] la frecuencia de efectos adversos atribuibles a la medicación de estudio fue de 19% *vs.* 10,3%, respectivamente (*P*=0,26). La tasa de infecciones fue de 57,1% en el grupo de dosis estándar *vs.* 35,9% en el grupo de dosis reducida (*P*=0,056).

ECA
1-

En el estudio observacional de Ruiz-Irastorza *et al.*[345] de pacientes con NL comentado también en la sección anterior, la tasa respectiva de efectos adversos atribuibles a los glucocorticoides en los grupos tratados con dosis medias y altas de prednisona fue de 7 *vs.* 67% (*P*<0,0001). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la toxicidad global por glucocorticoides y los efectos adversos metabólicos y la dosis de prednisona acumulada a los seis meses (HR= 1,4; IC95%: 1,17–1,65 y HR= 1,38; IC95%: 1,14–1,66, respectivamente); entre la osteonecrosis y la dosis diaria inicial de prednisona (HR= 1,03; IC95%: 1,01–1,3); y entre las fracturas osteoporóticas y las semanas

E. cohortes
2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

recibiendo dosis de prednisona superiores a 5 mg/día (HR= 1,01; IC95%: 1,00–1,02). Los pulsos de MPred no se asociaron a la presencia de toxicidad atribuible a glucocorticoides.

Gladman *et al.*[248] estudiaron la incidencia de daño atribuible a glucocorticoides en una cohorte de inicio de 73 pacientes con al menos 15 años de seguimiento. El daño fue cuantificado mediante la escala validada SLICC/ACR DI, y clasificado como asociado a glucocorticoides de forma definitiva (ítems oculares y musculoesqueléticos), posible (ítems cardiovascular, arterial periférico, neuropsiquiátrico y diabetes) o independiente (ítems renal, pulmonar, gastrointestinal y cutáneo, fallo gonadal prematuro y cáncer). El 87,7% de los pacientes recibieron glucocorticoides, a una dosis máxima media de 37,7 mg/día. La puntuación media del SLICC/ACR DI aumentó de 0,33 a los seis meses a 1,99 a los 15 años. El 49% del nuevo daño acumulado a los 15 años se consideró secundario a glucocorticoides de forma definitiva, con un 31% adicional asociado de forma probable.

E. cohortes 2-

El estudio de la *Hopkins Lupus Cohort* de Zonana-Nacach *et al.*[349] analizó la influencia de los glucocorticoides en la aparición de nuevo daño en 539 pacientes. El 85% de los pacientes habían sido tratados con prednisona, el 21% con dosis altas. La dosis acumulada de glucocorticoides se asoció de forma significativa con un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas, osteonecrosis, cataratas, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, fibrosis pulmonar y deterioro cognitivo/psicosis. La dosis acumulada de prednisona aumentó el riesgo de fracturas osteoporóticas, cataratas y enfermedad arterial coronaria entre 1,7 y 2,5 por cada 10 mg/día durante 10 años). Las dosis altas de prednisona, definidas como ≥ 60 mg/día durante dos meses, aumentaron el riesgo de osteonecrosis y enfermedad vascular cerebral un 20%. Los pulsos de MPred solo se asociaron con una mayor frecuencia de psicosis.

E. cohortes 2++

En un segundo estudio de la misma cohorte se analizó la aparición de primer daño, medido por el SLICC/ACR DI, en 525 personas con LES de reciente diagnóstico.[350] La principal variable independiente fue la dosis acumulada de prednisona, categorizada en cinco niveles: 0 mg/mes, >0-180 mg/mes, > 180-360 mg/mes, > 360-540 mg/mes y > 540 mg/mes. La aparición de daño, ajustada para variables de confusión incluida la actividad del LES, se asoció de forma significativa con dosis de prednisona superiores a 180 mg/mes, o el equivalente a 6 mg/día. En este estudio no se analizaron subtipos específicos de daño.

E. cohortes 2+

En el estudio observacional de Ruiz-Arruza *et al.*[351] han analizado recientemente la relación entre el tratamiento con glucocorticoides y el daño a los cinco años, general y específico en 230 pacientes con LES. Se calculó la dosis total acumulada de prednisona en los primeros cuatro años, y se creó una variable categórica de tres niveles según la dosis

E. cohortes 2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

media diaria calculada: 0 mg/día, ≤ 7,5 mg/día y > 7,5 mg/día, es decir, no tratamiento esteroideo, dosis bajas y dosis medias-altas según la clasificación de Butgereit *et al.*[341] Los análisis se ajustaron para variables como edad, sexo y actividad de la enfermedad (SLEDAI) y presencia de NL. Se encontró asociación entre la dosis acumulada de prednisona y la puntuación total del SLICC/ACR DI al quinto año (*P*=0,001), así como con el incremento del SLICC/ACR DI desde el basal al quinto año (*P*=0,02). Los pacientes con dosis de prednisona superior a 7,5 mg/día tuvieron un mayor riesgo de sufrir daño que los no tratados con prednisona (OR= 5,39; IC95%: 1,59-18,27), mientras que el riesgo no fue mayor en los tratados con dosis ≤ 7,5 mg/día (OR= 1,65; IC95%: 0,53-5,10). Se obtuvieron resultados similares en relación con el riesgo de sufrir daño atribuible a glucocorticoides (cataratas, diabetes, fracturas osteoporóticas, osteonecrosis) en los pacientes tratados con > 7,5 mg/día *vs.* no tratados (OR= 9,9; IC95%: 1,1-84) mientras que no se encontraron diferencias entre los tratados con ≤7,5 mg/día y los no tratados (OR= 1,7; IC95%: 0,17-17). No se encontró ninguna relación entre daño y el tratamiento con MPred.

En un estudio de casos-controles anidado de 249 pacientes, Ruiz-Irastorza *et al.* analizaron las variables asociadas a infecciones graves en pacientes con LES.[333] La prednisona fue el único tratamiento inmunosupresor con una significación estadística. La mediana de dosis en pacientes con infección fue de 7,5 mg/día, frente a 2,5 mg/día en aquéllos sin infecciones (*P*<0,01). La dosis diaria de prednisona (en mg/día) fue un factor independiente de mayor riesgo de infecciones graves (OR= 1,12; IC95%: 1,04-1,19).

Casos y controles 2++

Por último, el estudio retrospectivo de Badsh *et al.*[352] comparó la eficacia y seguridad de dos pautas de pulsos de MPred, una consistente en 3-5 g administrados en tres días (n=29) y otra en la que se administró una dosis inferior de 1-1,5 g (n=26). En torno a la mitad de los pacientes tenían NL, siendo la afección neuropsiquiátrica y la hemorragia alveolar las otras dos indicaciones más frecuentes. Ambas pautas mostraron una eficacia similar en reducir la puntuación de SLEDAI y las dosis de prednisona oral. Sin embargo, la pauta de dosis altas se asoció a un riesgo más elevado de sufrir infecciones graves (OR= 3,34; IC95%: 1,29-8,65).

E. cohortes 2-

Resumen de la evidencia

1-/2+	El tratamiento con dosis medias de prednisona (≤ 30 mg/día) obtiene una tasa de respuestas al menos similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con NL.[342–345]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2+	El pronóstico renal a largo plazo parece ser mejor en pacientes con NL tratados con dosis medias de prednisona (≤30 mg/día), pulsos de MPred, HCQ y CFM frente a pacientes tratados con dosis altas de prednisona y CFM.[345]
1+	La combinación de pulsos MPred y CFM en el tratamiento de inducción de la NL mejora la eficacia de ambos fármacos por separado.[346]
1+/1-	Los pulsos de MPred mejoran la respuesta a corto plazo en pacientes con actividad lúpica.[347,348]
2++/2+/2-	El tratamiento con glucocorticoides se asocia a daño irreversible.[248,349–351]
2++/2+	Dosis de prednisona inferiores a 6 mg/día no causan daño irreversible clínicamente relevante.[350,351]
1-/2++	El tratamiento con glucocorticoides aumenta el riesgo de infecciones de forma dosis-dependiente.[333,342]
2++	Los pulsos de MPred no producen efectos adversos serios ni daño irreversible.[349,351]
1-/2-	Los pulsos de MPred a dosis reducida (< 1 g x tres días) tienen un efecto similar con un riesgo reducido de infecciones.[348,352]

Recomendaciones

B	Se sugiere no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica. Sin embargo, la dosis debe ser individualizada.
√	Se recomienda en general no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en el resto de manifestaciones de LES. Sin embargo, la dosis debe ser evaluada individualmente en cada paciente.
B	En brotes graves, se recomienda el tratamiento coadyuvante con pulsos de metil-prednisolona.
C	Se sugiere una rápida reducción de la dosis de glucocorticoides (prednisona) con el objetivo de llegar a los 5 mg/día, como muy tarde, antes de los seis meses, procurando su retirada completa lo antes posible.
B	En caso de ser necesaria en tratamientos de mantenimiento, se recomienda que la dosis de prednisona no sea superior a 5 mg/día.
√	Se sugiere la utilización de pulsos de metil-prednisolona inferiores a 1000 mg, si bien no se puede recomendar una dosis específica.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

5.2.2.4. Terapias biológicas

Preguntas a responder:

- ¿Qué terapias biológicas son efectivas y seguras en personas con lupus eritematoso sistémico?

El belimumab ha sido el primer agente biológico aprobado específicamente para su uso en el LES. Su aprobación se ha basado en dos ECA.[296,297] En estos estudios se excluyeron pacientes con afectaciones graves del riñón y del SNC. La variable principal en ambos ensayos fue el porcentaje de pacientes que responden basado en el *SLE Responder Index* (SRI), índice compuesto creado para estos estudios y definido por una reducción del valor inicial ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI); sin empeoramiento de la enfermedad, medida por la PGA; y ninguna puntuación nueva BILAG A de órganos mayores y no más de un nuevo BILAG B.

En el primer ECA pivotal publicado (BLISS 52), 867 personas con LES fueron asignadas a tres grupos de tratamiento: belimumab 10 mg/kg (n=288), 1 mg/kg (n=290) o placebo (n=287).[296] La tasas de respuesta del belimumab (dosis de 1 y 10 mg/kg) fueron significativamente mayores que el placebo a la semana 52 (51 y 58% *vs.* 44%, OR= 1,55; IC95%: 1,10-2,19; *P*=0,0129 y OR= 1,83; IC95%: 1,30-2,59; *P*=0,0006 respectivamente). En comparación con los pacientes asignados al grupo placebo, los que recibieron el belimumab 1 mg/kg presentaron una reducción significativa de la actividad de la enfermedad en la semana 52, medida a través de las escala SLEDAI (53 *vs.* 46%, OR= 1,51; IC95%: 1,07-2,14; *P*=0,0189). La reducción en el grupo de belimumab 10 mg fue del 58% (OR= 1,71; IC95%: 1,21-2,41). ECA 1++

El segundo de los ECA pivotales (BLISS 76) se llevó a cabo en 819 pacientes con LES para conocer la eficacia del belimumab (1mg/kg, n=275 y 10 mg/kg, n=271) frente al placebo (n=273) sobre la actividad del LES.[297] La tasa de respuesta a las 52 semanas del belimumab (dosis de 10 mg/kg) fue significativamente mayor que el placebo (43,2 *vs.* 33,5%, *P*=0,017). La tasa de respuesta en el brazo que utilizó la dosis de 1 mg/kg fue de 40,6% (*P*=0,089). Así mismo, en comparación con los pacientes asignados al grupo placebo, los que recibieron el belimumab 10 mg/kg presentaron una reducción significativa de la actividad de la enfermedad en la semana 52, medida a través de la escala SLEDAI (46,5 *vs.* 35,3%; *P*=0,006). Sin embargo, en la semana 76 no se encontraron diferencias significativas respecto a placebo al evaluar el SRI. ECA 1++

En ambos estudios (BLISS 52 y BLISS 76),[296,297] el tratamiento de base puede ser una limitación de la aplicabilidad práctica, debido a su gran variabilidad: 42 *vs.* 55% con inmunosupresores, dosis media de prednisona de 13 mg/día *vs.* 9 mg/día, 70 *vs.* 46% de los pacientes con más de 7,5 mg/día de prednisona, 64 *vs.* 61% con antipalúdicos. En

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

ninguno de los dos ensayos se especifica el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento combinado con prednisona, HCQ e inmunosupresores. Destaca el alto porcentaje de participantes sin antipalúdicos y, sobre todo, sin inmunosupresores, considerando que se trata de pacientes con un SELENA-SLEDAI ≥6, lo que refleja una actividad lúpica al menos moderada. Se puede afirmar, por tanto, que muchos pacientes incluidos en ambos estudios estaban recibiendo un tratamiento subóptimo en el momento de ser aleatorizados.

Aunque ambos ensayos lograron una mayor tasa de respuestas con belimumab 10 mg/kg, en general los resultados de BLISS 76 son menos convincentes, siendo más robustas las diferencias de los resultados entre belimumab y placebo en BLISS 52. En cualquier caso, llama la atención la baja tasa de respuesta en la semana 52, por debajo del 60 en todos los brazos de ambos estudios; es decir, al menos el 40% de los pacientes tratados con diferentes combinaciones de prednisona, HCQ, inmunosupresores y belimumab, continuaban activos al cabo de un año de tratamiento.

Tres análisis *post-hoc* de los estudios pivotales anteriormente citados obtuvieron que: ECA 1+

- El belimumab parece tener un efecto especialmente beneficioso con una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en manifestaciones cutáneas (10 mg/kg, P<0,001) y articulares (1 mg/kg, P=0,02).[353]

- El belimumab presenta mayores beneficios terapéuticos que la terapia estándar en serológicamente activos o con alto nivel de actividad (S-SLEDAI≥10).[354]

- El perfil de seguridad del belimumab fue bueno en los ECA sin un aumento significativo de los efectos adversos frente a placebo y esto se ha corroborado en seguimiento a largo plazo sin que se haya observado un incremento de efectos secundarios.[355]

De acuerdo a los resultados de estos estudios pivotales, la indicación concreta para el uso de este agente que se incluye en ficha técnica y para la que ha logrado la aprobación de las diferentes agencias internacionales es la de lupus con actividad moderada o grave que no responda al tratamiento estándar y que no sea debido primariamente a una NL o a una complicación del SNC. Este tipo de indicación un tanto indefinida ha creado ciertos problemas a la hora de trasladarla a la práctica clínica diaria. Para una mejor definición de las indicaciones de belimumab en España se han publicado documentos de consenso por parte de la Sociedad Española de Reumatología[270] y del o Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna.[356] GPC 2++

En las recomendaciones de la SER, el panel recomienda la utilización de belimumab en pacientes adultos con LES activo, con

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar. Se considera que los pacientes con manifestaciones clínicas no mayores (como artritis o afectación cutánea) refractarias y con datos analíticos de actividad parecen ser el escenario clínico más adecuado para el uso de belimumab. No se puede recomendar el uso de belimumab en personas con LES y afectación grave del SNC y/o NL grave.

En las recomendaciones del GEAS se detalla algo más el concepto de tratamiento estándar requerido antes de plantear la adición de belimumab.[356] La recomendación de su uso es en personas con LES clínicamente activo y con positividad mantenida a ANAs, especialmente si además presenta anticuerpos anti-ADNn positivos y/o hipocomplementemia con:

1. Ausencia de respuesta tras al menos tres meses de tratamiento que incluya un antipalúdico, prednisona y al menos un inmunosupresor a dosis adecuada, o
2. Necesidad de prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunosupresor, o
3. Contraindicación para la utilización de los inmunosupresores indicados clínicamente por toxicidad o superación de la dosis acumulada recomendada.

El RTX, aunque no ha sido aprobado para su uso en el LES, es el agente biológico con el que se ha acumulado más experiencia. Numerosos estudios observacionales sumando más de 800 pacientes, han mostrado efectos positivos del RTX tanto en el control de la actividad lúpica, evaluada con índices de actividad estandarizados, como en la respuesta de numerosos tipos de manifestaciones clínicas como artritis, afectación cutánea, nefritis, afectación de sistema nervioso o alteraciones hematológicas. En concreto, las indicaciones organo-específicas mejor fundamentadas son sobre la artritis y la trombocitopenia.[357]

E. observacionales 2+

Con algunas variaciones entre los estudios, el porcentaje de respuesta en todos los casos oscilaba entre el 60 y el 90%, siendo de remarcar que en una inmensa mayoría de los casos se trataba de pacientes que habían sido refractarios al tratamiento con los inmunosupresores habituales en estos casos. Incluso algunos estudios han mostrado como el RTX puede ser efectivo a dosis más bajas de las habitualmente utilizadas. Así, un estudio mostró buena respuesta clínica de la trombocitopenia utilizando dosis de RTX de 100 mg[358] y en otro se obtenía un buen control de la actividad global de la enfermedad evaluada por BILAG con un protocolo de tratamiento que incluía una infusión única de RTX de 500 mg.[359]

De todas las manifestaciones clínicas, han sido las cutáneas las que

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

han tenido tasas de respuesta más pobres. Así, y aunque en la cohorte española LESIMAB de 132 pacientes refractarios sí se conseguía una alta tasa de respuesta en los pacientes con afectación cutánea (90%).[360] En otros dos estudios, una recopilación de casos de la literatura de 162 pacientes y una cohorte mexicana con 56 pacientes, se reportaron tasas de respuesta en torno al 30%.[361,362] No obstante, muy recientemente se ha publicado un trabajo con seguimiento longitudinal de 17 pacientes con manifestaciones cutáneas rebeldes al tratamiento habitual, en el que se lograba una respuesta en el 53% de los casos, aunque esta cifra todavía se encuentra por debajo de las comúnmente reportadas para otros tipos de manifestaciones.[363]

En cualquier caso, todos estos estudios han sido no controlados, con diversos diseños metodológicos (cohortes, históricos sobre datos de registros, etc.) y muy heterogéneos en cuanto a las características de los pacientes incluidos, todo lo cual limita considerablemente su nivel de evidencia científica.

Se han realizado dos ECA de tratamiento con RTX en el LES. Uno focalizado en el LES sin afectación renal (estudio *Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab* -EXPLORER)[364] y otro en la NL (estudio *Lupus Nephritis Assessment with Rituximab* -LUNAR).[365] En ambos casos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los paciente en los diferentes objetivos planteados.

El estudio EXPLORER[364] se llevó a cabo con la finalidad de conocer la eficacia y seguridad de RTX versus placebo en pacientes con actividad extrarrenal del LES de moderada a grave (n=257). No se observaron diferencias entre el placebo y RTX en los criterios de valoración de eficacia primaria, incluida la respuesta BILAG. ECA 1++

El estudio LUNAR[365] también se llevó a cabo con la finalidad de conocer la eficacia y seguridad de RTX versus placebo, pero en esta ocasión, en pacientes con NL clase III o ev (n=144). Tampoco se observaron diferencias entre el placebo y RTX en los criterios de valoración de eficacia primaria. Las tasas de eventos adversos graves, incluyendo infecciones, fueron similares en ambos grupos. La neutropenia, leucopenia, y la hipotensión ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de RTX. ECA 1+

Sin embargo, es importante hacer notar que en ambos ensayos el grupo de comparación recibía tratamiento activo con eficacia demostrada para las diversas manifestaciones que se trataban y que esto hacía más complicado el conseguir establecer diferencias significativas, con respecto al grupo en el que se añadía el tratamiento objeto del ensayo, salvo que se utilizaran muestras muy grandes de pacientes o se seleccionaran poblaciones especialmente refractarias; condiciones muy difíciles de lograr en el LES. Si a esto unimos la conocida

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

heterogeneidad clínica de la enfermedad y las limitaciones que tienen los diferentes métodos de evaluación en esta enfermedad podemos explicar, en cierta medida, el fracaso de estos ECA.[366] No obstante, diversos sub-análisis del estudio LUNAR muestran datos a favor de la eficacia de este fármaco en este contexto clínico, como son las diferencias numéricamente relevantes en el porcentaje de los que respondieron dentro del subgrupo de pacientes afro-americanos (70% en el grupo con RTX *vs.* 45% en el grupo control; *P*=0,2), diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con RTX en el descenso de los niveles de anticuerpos anti-ADN, en la elevación de los niveles de C3 y C4, o un menor porcentaje de pacientes que requirieron rescate terapéutico con CFM en este mismo grupo (0 *vs.* 11%; *P*=0,006).

En este sentido, una RS recientemente publicada que incluye a 362 pacientes, refuerza la idea de que el RTX es eficaz en casos de NL refractaria.[367] Adicionalmente, tanto en los diferentes estudios abiertos como en los ECA el RTX ha presentado un buen perfil de seguridad. RS

Existen experiencias muy limitadas del uso en personas con LES, fuera de ficha técnica, de otras terapias biológicas que están actualmente en el mercado con indicación en otras enfermedades reumáticas. La terapia con agentes bloqueantes del TNF siempre ha planteado dudas en el LES por los efectos observados por estos agentes en pacientes con AR consistentes en la inducción de ANA, anti-ADN y la inducción de cuadros lúpicos. En un estudio en el que se revisaron la evolución a largo plazo de 13 pacientes tratados con infliximab se observaron buenos resultados en nefritis y artritis pero planteaba dudas sobre su seguridad en tratamientos a largo plazo.[368] Serie de casos 3

Un reciente estudio observacional de la cohorte del Hospital Vall d'Hebron ha analizado la eficacia de etanercept (añadido al tratamiento habitual) en 43 pacientes con artritis lúpica refractaria (de los cuales además el 33% tenían serositis refractaria y el 16% historia de NL). Hubo remisión clínica articular en el 90% de los pacientes a los seis meses y en el 100% de los casos de pleuritis (, sin diferencias significativas (mejoría ni empeoramiento) en los parámetros renales. El SLEDAI medio disminuyó de forma significativa de ocho a dos. Diecinueve pacientes presentaron efectos adversos, de los que dos se consideraron graves, sin ningun caso de exacerbación grave del LES.[369] E cohorte 2-

El abatacept se ha probado en dos ECA fases II y II/III en el LES sin afectación renal y, más recientemente, en otro en NL, sin que se alcanzaran los objetivos primarios en ninguno de los dos casos.[364,370] No obstante, análisis post-hoc del primero han sugerido un posible efecto positivo en la artritis. ECA 1+

En un análisis posterior, en el que se emplean los criterios de respuesta empleados en otros estudios (*Aspreva Lupus Management*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Study -ALMS, LUNAR y *Abatacept and Cyclophosphamide Combination: Efficacy andSafety Study* -ACCESS), se observa que las tasas de respuesta fueron mayores en los grupos de tratamiento que en control. Las mayores diferencias se obtuvieron con el uso de los criterios LUNAR (tasa de respuesta completa del 6% en el grupo control, en comparación con el 22% y el 24% en los grupos de abatacept).[371]

Uno de los ECA, se llevó a cabo para evaluar el tratamiento con abatacept en pacientes con LES sin riesgo vital y poliartritis, lesiones discoides, pleuritis y/o pericarditis (n=170).[364] La proporción de nuevos brotes BILAG A / B durante 12 meses fue del 79,7% (IC95%: 72,4-86,9) en el grupo de abatacept y 82,5% (IC95%: 72,6-92,3) en el grupo placebo (diferencia de tratamiento -3,5; IC95%: -15,3-8,3). En los análisis post hoc, se observó que el efecto del tratamiento fue más pronunciado para los pacientes que tenían poliartritis como la manifestación primaria del LES al inicio del estudio (diferencia de tratamiento -28,3; IC95%: -46,1-10,5). La frecuencia de los eventos adversos fue comparable en los grupos de abatacept y placebo (90,9% versus 91,5%), pero los eventos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo con abatacept (19,8 frente a 6,8%).

El otro ECA se llevó a cabo también para comparar la eficacia y seguridad del abatacept en pacientes con LES y NL (n=289). No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el tiempo transcurrido hasta la respuesta completa confirmada o en la proporción de sujetos con respuesta completa confirmada en las 52 semanas siguientes al tratamiento.[370]

ECA
1++

Finalmente, respecto al tocilizumab, al margen de algún caso aislado reportado de respuesta clínica tras el uso de tocilizumab, solo existe un estudio en fase I abierto con 10 pacientes donde se observó una mejoría en los índices de actividad clínica.[372]

Serie de casos
3

Resumen de la evidencia

1++	El belimumab es eficaz en personas con LES activo que no responde al tratamiento estándar (se excluyen pacientes con nefritis o afectación grave del SNC).[296,297]
1+	El belimumab ha mostrado eficacia en el tratamiento de manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas del LES.[353]
2++	Se consideran candidatos a tratamiento con belimumab aquellos personas con LES con ausencia de respuesta tras al menos tres meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y al menos un inmunosupresor a dosis

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	adecuada, o necesidad de prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunosupresor, o contraindicación para la utilización de los inmunosupresores indicados clínicamente por toxicidad o superación de la dosis acumulada recomendada.[356]
	El RTX es efectivo en personas con LES activo refractario al tratamiento inmunosupresor estándar incluyendo la afectación renal y neurológica grave, aunque en los dos ECA realizados hasta ahora (en LES activo sin afectación renal o del SNC y en NL) no se hayan alcanzado los objetivos primarios.[358–365]
	El infliximab ha mostrado cierta eficacia en pacientes lúpicos con nefritis y artritis refractarias, si bien con un estrecho margen de seguridad.[368]
	El etanercept ha sido eficaz en pacientes con artritis y serosis refractarias, sin efectos adversos graves a corto plazo y sin empeoramiento de la actividad renal.[369]
	El abatacept podría ser efectivo en la artritis lúpica.[364]
	El tocilizumab ha mostrado ciertos beneficios en el control de la actividad clínica del LES.[372]

Recomendaciones

A	Se recomienda el tratamiento con belimumab en personas con LES activo que no hayan respondido al tratamiento estándar y que su actividad no se deba de forma fundamental a afectación renal o neurológica.
B	Se sugiere que se consideren candidatos a tratamiento con belimumab aquellos personas con LES activo y ausencia de respuesta tras al menos tres meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y al menos un inmunosupresor a dosis adecuada, o necesidad de prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunosupresor, o contraindicación para la utilización de los inmunosupresores indicados clínicamente por toxicidad.
C	Se sugiere administrar rituximab en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica grave que no responda al tratamiento inmunosupresor de primera línea.
√	A día de hoy, no existe indicación aprobada para el uso de otros agentes biológicos en el LES. Sin embargo, en determinadas situaciones en las que han fracasado o no se pueden utilizar las medidas terapéuticas habituales (incluyendo el uso de belimumab y rituximab) se podría plantear la utilización de alguno de los siguientes agentes: infliximab (en artritis y nefritis refractarias), etanercept (artritis y serositis), abatacept (especialmente en artritis) y tocilizumab (en pacientes con mal control de su actividad clínica).

*CARTA DE SEGURIDAD de La Roche Ltd., de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (27 de Junio de 2019)

Se han observado casos graves de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia (algunos de ellos requirió trasplante), en pacientes tratados con tocilizumab. La frecuencia de aparición de casos de hepatotoxicidad grave asociados a la administración de este medicamento es muy baja.

Para más información consulte:
https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DHPC_Tocilizumab_27062019.pdf

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

5.2.2.5. Inmunoglobulinas

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las inmunoglobulinas en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico?

La administración de altas dosis de inmunoglobulinas (Ig) intravenosas humanas obtenidas de múltiples donantes tiene propiedades inmunomoduladoras de potencial valor terapéutico. Se trata de una terapia no aprobada para el LES por las agencias reguladoras (*Food and Drug Administration*-FDA, *European Medicines Agency*-EMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS), pero de uso relativamente frecuente, sobre todo en situación de trombocitopenia grave, con resultados favorables. El fundamento racional para su utilización en esa situación estriba, entre otros argumentos, en la fuerte similitud patogénica entre la PTI, donde la terapia con Ig intravenosa tiene indicación reconocida, avalada por numerosos ECA[373] y muchas de las trombocitopenias que aparecen en el LES. Su mecanismo de acción es complejo y no se conoce bien, habiéndose implicado el bloqueo del receptor Fc, modulación de la red anti-idiotipo, regulación a la baja de la síntesis de Ig, expansión de linfocitos T reguladores, etc.

Sin embargo, la evidencia disponible sobre la efectividad y la seguridad de Ig intravenosa para el tratamiento del LES es muy escasa.

Se dispone de un único ECA (n=14) referido al tratamiento de la NL proliferativa, comparando dosis relativamente bajas de Ig intravenosa (400 mg/kg/mes) frente a CFM intravenosa en pulsos en el mantenimiento de respuesta a corto plazo (18 meses). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos del ensayo.[374] El bajo número de pacientes limita considerablemente el poder estadístico de este ECA abierto. Además, no se especifica el método de enmascaramiento y existían diferencias basales entre los dos brazos de tratamiento (los pacientes tratados con CFM eran histológicamente más activos), lo que implica una alta probabilidad de sesgos en su diseño.

ECA
1-

Datos procedentes de estudios observacionales (con n máxima de 62 pacientes y seguimiento máximo de 74 meses), sugieren que el tratamiento con Ig intravenosa podría ser eficaz en pacientes con algunas manifestaciones de LES activo refractario, describiéndose respuesta completa o parcial entre el 63 y el 85% de los casos, medida mediante índices globales de actividad (SLAM o SLEDAI) o por órgano, como es el caso de la NL.[375] El tratamiento con Ig intravenosa se asocia a un alto porcentaje de recidivas tras suspender el tratamiento.[376–378]

E. observacionales
2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En situación de trombocitopenia grave, varios estudios observacionales con limitado número de pacientes comunican una rápida respuesta plaquetar a las Ig intravenosa, siendo la serie más amplia comunicada de 31 pacientes tratados, con un porcentaje de respuesta parcial o completa del 65%, de carácter transitorio en todos los casos.[377,379] No se han llevado a cabo estudios comparativos frente a los agonistas del receptor de la trombopoyetina, cuya utilización en personas con LES y trombocitopenia grave ha sido, hasta la fecha, anecdótica.

E. observacionales 3

Algunos autores encuentran las Ig intravenosa eficaces y seguras como terapia de rescate en la situación de infección activa y alta actividad del LES, situación en la que la intensificación del tratamiento inmunosupresor podría conllevar riesgos inaceptables.[376–378]

E. observacionales 2-

La dosis o pauta de administración no está establecida, siendo la más habitual y la más recomendada por los expertos internacionales, la de 0,4 g/kg/día por cinco días consecutivos.[373,378] Sin embargo, dosis inferiores (por ejemplo, de 85mg/kg/día, tres días o 0,5 g/kg un día) pueden también ser eficaces.[376]

Las Ig intravenosas tienen un aceptable perfil de seguridad cuando se usan en pacientes con LES activo o en complicaciones hematológicas del LES, siendo las reacciones infusionales no graves los efectos adversos más comunes, si bien los datos disponibles directamente referidos al LES son escasos.[375,377,378,380,381]

E. observacionales 2-

Las reacciones infusionales ocurren del 0,5 al 3% de las veces, tienden a ser leves y pueden disminuirse o atenuarse si se usa una velocidad de infusión adecuada y se premedica con antihistamínicos y/o paracetamol, si bien sobre esta última medida no existe evidencia científica alguna. Los pacientes con déficit de IgA que poseen anticuerpos con isotipos anti IgA pueden sufrir reacciones anafilactoides (no mediadas por IgE), que se minimizan con preparados bajos en IgA. Los efectos adversos graves más frecuentemente comunicados son la trombosis, y el fracaso renal agudo por lesión tubular osmótica, siendo sin embargo raros. Los factores de riesgo de fracaso renal identificados hasta la fecha son la enfermedad renal crónica estadios 2-4, el empleo simultáneo de diuréticos o de fármacos nefrotóxicos, la diabetes, obesidad, hipovolemia o edad mayor o igual de 65 años . En cuanto a la trombosis, la presencia de factores de riesgo de trombosis añadidos o la alta concentración del preparado, así como el antecedente de eventos cardiovasculares se han sugerido como factores de riesgo. Empíricamente, se tiende a recomendar tromboprofilaxis en esas situaciones. En general se recomienda usar preparados al 5%, al menos en la primera infusión.

Otras complicaciones muy ocasionales incluyen meningitis

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

aséptica, distress respiratorio del adulto, etc.

Resumen de la evidencia

1-	Las Ig intravenosa podrían ser eficaces como terapia de mantenimiento en la glomeruloNL.[374,375]
3	Las Ig intravenosas pueden ser eficaces en pacientes con trombocitopenia grave asociada al LES, siendo potencialmente útiles en situación de sangrado activo, por su rápido inicio de acción, si bien sus efectos son transitorios en la mayoría de los casos.[379]
2-	Las Ig intravenosa tienen un aceptable perfil de seguridad cuando se usan en pacientes con LES activo o complicaciones hematológicas del LES.[378,380]
2-	El uso de Ig intravenosa no se asocia a un aumento de riesgo de infección aguda.[378,380]
4	Los riesgos inherentes al uso de Ig intravenosa pueden reducirse si se consideran los factores de riesgo asociados a los potenciales efectos adversos y se aplican ciertas medidas preventivas como un adecuado tiempo de infusión.[381]

Recomendaciones

D	El uso de inmunoglobulinas intravenosas estaría justificado en trombocitopenia inmune grave con riesgo vital por sangrado activo o cuando se requiera una intervención quirúrgica o procedimiento de riesgo hemorrágico.
D	Se sugiere tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo de toxicidad: velocidad de infusión adecuada, evitar preparados con alto contenido en sacarosa, descartar deficiencia de inmunoglobulina A y sopesar cuidadosamente el balance riesgo-beneficio. Se sugiere considerar el uso de tromboprofilaxis con heparina en caso de presencia de factores de riesgo de trombosis y garantizar una adecuada hidratación. Asimismo, en pacientes con factores de riesgo de fracaso renal asociado, se sugiere vigilancia de función renal en los días siguientes a la infusión.
√	Las inmunoglobulinas intravenosas podrán también ser empleadas en personas con alta actividad y compromiso de órgano mayor en presencia o sospecha de infección grave que contraindique o limite sustancialmente el tratamiento inmunosupresor.
√	Se sugiere administrar la dosis de inmunoglobulinas intravenosas de 0,4 g/kg/día durante cinco días consecutivos. Sin embargo, dosis inferiores (por ejemplo, 0,5 g/kg un día) también pueden ser eficaces, salvo en caso de trombocitopenia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

√	No se recomienda el uso de inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento de mantenimiento en ninguna de las manifestaciones del LES, ya que se dispone de otras alternativas terapéuticas de eficacia más establecida y de menor coste.

5.2.3. Efectos adversos y pautas de monitorización de los tratamientos inmunosupresores y biológicos.

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son las complicaciones y efectos adversos de los tratamientos inmunosupresores y biológicos más habituales del lupus eritematoso sistémico? ¿Cuáles son las pautas de monitorización más aconsejables?

La descripción de los efectos adversos de los tratamientos habituales del lupus se ha fundamentado en las RS realizada por Pego-Reigosa *et al.*[315] Otras fuentes de información han sido extraídas de ECA que comparaban varias alternativas tanto en el lupus extrarrenal como renal. Los efectos adversos de los antipalúdicos y los glucocorticoides se discuten en el apartado 5.2.2. Indicaciones de tratamiento

La monitorización de los efectos adversos se basa principalmente en las recomendaciones de EULAR[382] y la RS de Schmajuk *et al.*[383]

Efectos adversos

Ciclofosfamida

Existe publicada una RS sobre los efectos adversos de la CFM en personas con LES no renal y se han revisado 19 estudios en los que la CFM se ha utilizado en pacientes con lupus extrarrenal o NL.[315] De forma heterogénea, se ha encontrado relación entre el tratamiento con CFM y displasia cervical y daño, si bien la asociación principal es con con fallo ovárico precoz.[315]

RS 1+

En comparación con los glucocorticoides,[346,384–386] los efectos adversos principales de la CFM en pacientes con NL fueron amenorrea, infecciones, neoplasias y hospitalizaciones, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

ECA 1+

La CFM tiene más efectos adversos a nivel gastrointestinal y de fallo ovárico que el tacrolimus en pacientes de origen asiático con NL.[387]

MA 1+

La revisión de Henderson *et al.*[388] es la más importante con respecto a la comparación de MFM con CFM en pacientes con NL. El riesgo de fallo ovárico (RR= 0,15; IC95%: 0,03-0,80; *P*=0,03) alopecia (RR= 0,22; IC95%: 0,06-0,86; *P*=0,03) y leucopenia (RR= 0,49; IC95%: 0,28-0,88; *P*=0,02) fue significativamente menor que en el grupo CFM. Sin embargo, la diarrea fue significativamente más frecuente en el

RS 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

grupo de MFM (RR= 2,53; IC95%: 1,54-4,16; *P*=0,0003).

En otros estudios en los que compararon la CFM con el MFM en pacientes con NL, no hay datos concluyentes sobre la toxicidad de la CFM aunque parece que puede producir más riesgo de infecciones.[389–391] ECA 1+

El perfil de seguridad de la CFM es similar al de la ciclosporina oral.[389,392,393] ECA 1+

Entre los estudios que compararon AZA con CFM en pacientes con NL, no encontraron diferencias significativas en cuanto a efectos adversos.[394–396] ECA 1+

Azatioprina

La evidencia sobre el uso de AZA en el LES extrarrenal es escasa, solamente se ha publicado un ECA con pocos pacientes (n=24) que mostró un mayor riesgo de toxicidad hepática si la dosis de AZA era ≥ 200mg/día.[315] ECA 1+

Con respecto a la NL, la referencia más importante es la revisión de Henderson *et al.*,[388] en la cual no encontraron diferencias con respecto a la tolerancia de la AZA en comparación con la CFM, ciclosporina o el MFM en pacientes con NL. RS 1+

La tolerancia de AZA parece ser similar a la de tacrolimus.[397] ECA 1+

En un estudio retrospectivo de Naughton *et al.*[398] se evaluó la toxicidad de la AZA en relación con la presencia de un polimorfismo relacionado con la reducción de la actividad de la enzima tiopurin metiltransferasa, observándose un mayor riesgo de efectos adversos serios en los pacientes homocigotos. La evidencia es moderada, ya que el estudio se realizó en una cohorte de 120 personas con LES, a siete pacientes se les identificó el polimorfismo y solamente uno de estos pacientes fue homocigoto; este paciente tuvo una aplasia medular grave durante el tratamiento con AZA. E cohorte 2+

Leflunomida

Existe poca evidencia sobre la seguridad de la LEF en el tratamiento del LES. En el estudio piloto de Tam *et al.*[324] (n=12) se comparó la eficacia y seguridad de la LEF con respecto a placebo durante 24 semanas. Solamente se produjo una elevación de transaminasas, hipertensión y leucopenia transitorias. ECA 1+

En el estudio longitudinal de Chan *et al.*[389] se evaluó la eficacia y la seguridad de la LEF (1 mg/kg/día) en una cohorte de 110 pacientes con LES frente a la CFM (0,5 g/m^2). Los eventos adversos mayores, incluidos la infección, la alopecia y la hipertensión, fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Micofenolato de mofetilo

Puede producir efectos adversos no dosis dependientes, particularmente en el sistema digestivo. Su perfil de efectos adversos es aceptable y se producen pocos abandonos tras 12 meses de tratamiento. ECA 1+

Se desaconseja su utilización durante el embarazo.[242]

En el estudio de Zeher *et al.*,[342] el MFM más la dosis estándar de glucocorticoides favoreció más infecciones (57,1 *vs.* 39,1%, *P*=0,056) y herpes zoster (16,7 *vs.* 0%, *P*=0,012) que el MFM más dosis bajas de glucocorticoides. La tolerancia del MFM es similar a la del tacrolimus.[399] ECA 1-

Ciclosporina

Existe poca evidencia sobre la seguridad de la ciclosporina en el tratamiento del LES. Los efectos adversos más frecuentes son hipertensión y deterioro de la función renal (en un 20% de los casos) e hipertricosis (aproximadamente en un tercio de los pacientes).[315] ECA 1+

Terapias biológicas

Los dos ensayos pivotales del belimumab[296,297] incluyeron dentro de sus objetivos resultados en seguridad. En el estudio de Furie *et al.*,[297] los efectos adversos se consideraron un objetivo principal y a las 24 semanas de seguimiento, los eventos adversos graves (infecciones, anomalías de laboratorio, los tumores malignos y las muertes) fueron comparables entre los grupos. En el otro estudio pivotal de Navarra *et al.* de igual forma los efectos adversos fueron similares entre ambos grupos (placebo *vs.* belimumab).[296] ECA 1++

Posteriormente, un análisis post hoc de Wallace *et al.*[355] corroboró los datos expuestos anteriormente.

Se han realizado dos ECA de tratamiento con RTX en LES. Uno de ellos focalizado en LES sin afectación renal (estudio EXPLORER)[364] y otro en la NL (estudio LUNAR).[365]

En el estudio EXPLORER la frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (36,4 *vs.* 37,9% en placebo y RTX, respectivamente), tampoco hubo diferencias con respecto a las reacciones relacionadas con la infusión, los efectos cardiacos y las infecciones, aunque si se produjeron más casos de neutropenia grado 3 y 4 en el grupo de RTX (7,7 *vs.* 3,4%). ECA 1++

En el ensayo LUNAR, igualmente las tasas de eventos adversos graves, incluyendo infecciones, fueron similares en ambos grupos. La neutropenia, leucopenia, y la hipotensión ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de RTX. ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Monitorización de efectos adversos

La revisión de Schmajuk *et al.*[383] concluye que las siguientes recomendaciones sobre la monitorización de otros fármacos habitualmente utilizados en LES están basados mayoritariamente en consenso de expertos: RS 1++

1) Azatioprina: realizar un recuento sanguíneo y de plaquetas cada cuatro a 12 semanas o cada una o dos semanas si hay cambios de dosis. Realizar cada seis meses control de creatinina, dado que si el aclaramiento disminuye se debe disminuir la dosis de AZA. Monitorizar enzimas hepáticas cada 12 semanas y, si hay anormalidades, modificar la dosis. Recomiendan determinar la actividad de la enzima Tiopurina Metil Transferasa antes del inicio de la AZA.
2) Ciclofosfamida: análisis de orina mensual durante el tratamiento o cada tres a seis meses indefinidamente, debido a la posibilidad de cistitis hemorrágica y neoplasias uroteliales, las cuales son más frecuente en pacientes con CFM oral. Test PAP anualmente para cribado de cáncer cervical.
3) Metotrexato: recuento plaquetario, creatinina sérica, enzimas hepáticas cada ocho semanas y cada dos a cuatro semanas durante los tres primeros meses si hay cambio de dosis. Albúmina cada ocho ó 12 semanas. Bioquímica cada ocho semanas. Fosfatasa alcalina cada 12 semanas. No hay recomendación clara sobre la realización de radiografía de tórax en prevención de neumonitis. Algunos grupos sugieren la realización de serologías de hepatitis B y hepatitis C antes de iniciar este compuesto.
4) Micofenolato de mofetilo: recuento sanguíneo y plaquetario cada 12 semanas o cada semana durante el primer mes.

Resumen de la evidencia

1+	En una RS se concluye que la CFM se asocia con daño acumulado, desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial, neoplasias uroteliales y con fallo ovárico.[315]
1+	En el tratamiento de la NL el MFM se presenta como un tratamiento con un mejor perfil de efectos adversos que la CFM oral o intravenosa.[242,387]
1++	El perfil de seguridad de los fármacos biológicos más habituales en el tratamiento del LES (RTX o belimumab) es favorable y similar al placebo.[296,297,355,364,365]
1++	Existen recomendaciones específicas para la monitorización de los fármacos utilizados en el LES aunque la mayoría están basadas en opiniones de grupos de expertos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

Recomendaciones

B	Para la monitorización de la toxicidad hematológica y hepática de los inmunosupresores, se recomienda realizar hemograma y bioquímica hepática en intervalos de uno a tres meses.
B	En pacientes tratados con ciclofosfamida, se recomienda la vigilancia activa de cáncer vesical mediante análisis de orina con el fin de detectar microhematuria. Está vigilancia no debería cesar tras la suspensión del tratamiento.
D	Se recomienda determinar la actividad de la enzima tiopurina metil transferasa o sus polimorfismos antes del inicio del tratamiento con AZA.

5.2.4. Indicación de la aféresis terapéutica

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aféresis terapéutica en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico?

La mayoría de los estudios publicados sobre la efectividad y seguridad de la aféresis terapéutica en el LES son meramente observacionales, muchos no controlados y con un tamaño pequeño de muestra. En su mayoría evalúan la eficacia de la adición de diferentes procedimientos de aféresis a la terapia habitual (glucocorticoides o CFM en el caso de pacientes con enfermedad más activa). Además, la heterogeneidad de los procedimientos y pacientes hace muy complicada la extrapolación de los resultados a la población de nuestra guía.

Para comparar la eficacia de tres tratamientos diferentes (tratamiento estándar, tratamiento estándar con plasmaféresis y tratamiento estándar con MPred) en pacientes con NL clase IV probada a través de biopsia (n=18), se llevó a cabo un ECA.[400] No se observaron diferencias en las tasas de remisión de la enfermedad en las distintas opciones de tratamiento.

ECA 1+

En otro ECA se comparó la eficacia de la terapia estándar (prednisona más CFM), frente a la terapia estándar más plasmaféresis en 46 pacientes mayores de 16 años con LES, con biopsia renal. Sin embargo, no se observaron diferencias en las tasas de empeoramiento, ni de remisión de la enfermedad, tanto global como renal. El análisis de la tendencia de los datos mostró que no se podría obtener ningún beneficio adicional en el grupo de pacientes tratados con plasmaféresis. Por tanto, a pesar de obtener resultados significativos en parámetros de laboratorio (disminución del 20% en las concentraciones de C3 y C4 después de dos semanas de terapia con plasmaféresis, P<0,05), este beneficio no se tradujo en resultados clínicos relevantes.[401]

ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Dieciocho personas con LES con biopsia renal clase III o ev fueron asignados aleatoriamente a recibir seis sesiones de CFM sola o combinada con tres sesiones de plasmaféresis (60 ml/kg) al día por cada ciclo de CFM.[402] En los resultados de este estudio, se observó que los niveles de albúmina sérica y C3, y las puntuaciones SLAM mejoraron en ambos grupos (*P*=0,001, *P*=0,02, *P*=0,01) respectivamente) y el nivel de anti-ADN en los pacientes con plasmaféresis (*P*=0,025).

ECA 1++

Para evaluar el efecto del recambio plasmático terapéutico frente a sesiones de reinfusión sin recambio plasmático, se asignó aleatoriamente a 20 personas con LES a cada uno de los procedimientos.[403] Dieciséis de los 18 pacientes que completaron el estudio mejoraron o se mantuvieron estables, sin diferencias entre el grupo de recambio plasmático y el de reinfusión. El recambio plasmático generó una reducción significativa en los niveles de IgG, IgM, IgA y los complejos inmunes circulantes (*P*<0,01 para cada medida); estas medidas volvieron a los niveles basales tras cuatro semanas del tratamiento.

ECA 1++

Un ECA se llevó a cabo con la finalidad de evaluar la eficacia de dos columnas de inmunoabsorción diferentes (2,500 ml, IMPH-350 *vs.* Ig-Therasorb) en 20 pacientes con LES activo (>15 puntos SLAM o un incremento > 5 en tres meses, o afección de moderada a grave de órganos).[404]

ECA 1+

Las puntuaciones en la actividad de la enfermedad (SLAM) disminuyeron en el grupo de IMPH-350 de 14,3 ± 5,6 en la línea base, a 9,2 ± 6,2 después de un mes y a 9,4 ± 3,9 después de seis meses. En el grupo de Ig-Therasorb fueron de 18,3 ± 5,5 a 11,2 ± 7,6 al mes y a 9,2 ± 2,9 a los seis meses. Cinco de 10 pacientes en el grupo IMPH-350 y 8/10 en el grupo de Ig-Therasorb cumplieron los criterios de respuesta al tratamiento.

Se evaluó la viabilidad y la seguridad del tratamiento con inmunoadsorción extracorpórea en una pequeña cohorte formada por 10 pacientes mayores de 18 años con LES, con un índice de enfermedad (SLEDAI) >3 puntos y niveles de anticuerpos VRT-101 de la laminina >0,4 (nueve mujeres, un hombre, media de edad 36,2 años).[405]

E. observacional 2+

Tras el tratamiento, se detectó una disminución estadísticamente significativa en el nivel sérico de anticuerpos VRT-101 de la laminina (reducción de 38,75%, *P*=0,009). Se documentaron un total de 11 reacciones adversas en siete pacientes, ninguno de los cuales requirió la retirada del estudio.

Algunos estudios observacionales han obtenido mejoras en la sintomatología de la enfermedad mediante diferentes índices (SLEDAI/SLAM), tras la plasmaféresis.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Un estudio que se llevó a cabo en personas con LES (n=21) para evaluar el efecto terapéutico y la seguridad del tratamiento con ciclosporina (2,5 mg/kg/día) y plasmaféresis (siete a 15 sesiones cada dos o tres días) observó que los síntomas clínicos mejoraron en dos/cuatro semanas, sin la aparición de eventos adversos graves. Un 85% de los pacientes (tratados en fases agudas de la enfermedad con recambio plasmático terapéutico) reportaron una mejora en su CVRS. Aunque no se especifica el método de registro, este es el único estudio que incluye la visión de los pacientes.[406]

E. observacional 2-

Otra cohorte de 18 pacientes con LES y actividad moderada (SLEDAI ≥8) (100% mujeres, media de edad 47,2 años) fue expuesta a citaféresis extracorpórea a través de una columna adsorbente selectiva para granulocitos y monocitos circulantes (una vez a la semana durante cinco semanas consecutivas).[407] La media del SLEDAI disminuyó de 16 al inicio del estudio a seis en la semana 11 (10 semanas después de la primera aféresis) (P<0,001). Se observaron mejoras significativas en los sistemas musculoesquelético y dérmico y no se informaron eventos adversos graves.

E. observacional 2+

El posible efecto de la plasmaféresis en el LES se examinó en un estudio de ocho pacientes.[408] La eficacia terapéutica de la plasmaféresis se indica por una disminución significativa de las puntuaciones SLEDAI después del tratamiento (P<0,01). Las concentraciones de anti-ADNdc eran altos antes de la plasmaféresis y se cambiaron en paralelo con actividad de la enfermedad durante la plasmaféresis (P<0,01).

E. observacional 2+

Veintiocho pacientes con LES fueron seleccionados para una cohorte con la que se pretendía conocer la eficacia, seguridad y utilidad clínica del recambio plasmático terapéutico.[409] El tratamiento combinado resultó en una mejora clínica más rápida (artralgia, artritis, pleuritis, implicación cardiaca, neuropsiquiátrica y hematológica).

E. observacional 2-

Se llevó a cabo otro estudio con seis pacientes con LES y diagnóstico de NL comprobada con biopsia renal para evaluar si el tratamiento con plasmaféresis es eficaz con respecto a los tratamientos convencionales (con glucocorticoides)[410] Los títulos anti-ADN disminuyeron significativamente tras Ia plasmaféresis de 79,5 ± 97,7 U/ml en el pre a 6,6 ± 5,8 U/ml 12 meses después del tratamiento (P<0,05). La proteinuria disminuyó de 2,2 ± 1,7 g/día a 0,4 ± 0,6 g/día tras el tratamiento (P<0,001).

E. observacional 2-

En otro estudio se seleccionó una cohorte de 14 pacientes con LES (100% mujeres, edad media: 29 años, duración de la enfermedad: cuatro años) para investigar el efecto de la plasmaféresis.[411] Se obtuvo una rápida mejoría en los 14 pacientes. La elevada media basal del índice SLAM cayó de 28,4 a 14,7 a las cuatro semanas y a 8,9 a los seis

E. observacional 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

meses.

Un ensayo clínico controlado (ECC) comparó la respuesta y los efectos secundarios de la plasmaféresis en pacientes con NL proliferativa tratados con CFM intravenosa, en un estudio de caso control con 28 pacientes con LES.[412] Al final del periodo de tratamiento, el 75% de los pacientes en el grupo de plasmaféresis presentaban una remisión completa, frente al 31% de los pacientes del grupo de CFM sola (P<0,02); y a largo plazo los porcentajes se mantuvieron similares (41 *vs.* 50%). ECC 1+

Otro ECC se llevó a cabo con la finalidad de conocer los riesgos de infección asociados al tratamiento con plasmaféresis. Para ello se seleccionó a 21 pacientes con LES bajo tratamiento con CFM intravenosa (19 mujeres, dos varones, media de edad 30,2 años) y se les asignó a la condición de plasmaféresis (cuatro-seis sesiones en dos semanas) o a la control.[413] Siete de los nueve pacientes tratados con plasmaféresis tenían infecciones bacterianas o virales graves, incluyendo tres casos de infecciones por citomegalovirus. Entre los 12 pacientes tratados con CFM, sólo dos tenían infecciones graves (P<0,01). La eficacia del tratamiento, sin embargo, fue similar para ambos grupos. ECC 1+

Los datos previos, contrastan con los resultados del ECA publicado por Pohl *et al.*,[414] que fue llevado a cabo para determinar si la plasmaféresis aumenta el riesgo de infecciones en pacientes inmunodeprimidos con NL, en el que se asignó a 86 al tratamiento con prednisona más CFM durante ocho semanas (n=46) o a una terapia idéntica más 12 sesiones de plasmaféresis a lo largo de cuatro semanas (n=40). En este estudio no se encontraron más infecciones en el grupo de plasmaferesis. ECA 1++

Resumen de la evidencia

1++	Algunos estudios muestran que la adición de plasmaféresis a las terapias tradicionales no parece mejorar el curso de las personas con LES moderado[403] o con NL.[400-402]
1+	Parece que la inmunoadsorción es una opción adicional en el tratamiento de LES grave y la elección del tipo de tratamiento con plasmaféresis debería individualizarse en función de las condiciones del paciente y de otros aspectos económicos.[404]
2+	En esta línea, parece que la terapia sincronizada con plasmaféresis podría ser útil en la inducción de una respuesta de remisión en pacientes con NL proliferativa[410,412] y en la disminución de la actividad clínica en el LES;[406,408,409,411]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	y se muestra como una opción adicional en el tratamiento del LES.[407]
2+	El tratamiento con inmunoadsorción extracorpórea es una modalidad segura y eficaz para la reducción de anticuerpos anti-VRT-101[405], anti-ADNdc[402,408,410], así como de la proteinuria[410], la albúmina[402], y los niveles de C3, C4[401], IgG, IgM, IgA y los complejos inmunes circulantes,[403] sin embargo, este beneficio en valores bioquímicos no siempre se ve relacionado con mejoras en variables clínicas.[401,403,405]
2++	Algunos estudios apuntan a una mayor frecuencia de infecciones potencialmente mortales (bacterianas o víricas) en personas con LES en tratamiento con plasmaféresis (adicional a la terapia con prednisona más CFM),[413] sin embargo, estos datos no son consistentes a lo largo de la literatura.[414]

Recomendaciones

A	No se recomienda la plasmaféresis como tratamiento de primera o segunda línea en personas con LES, ni de forma general ni en aquellas con nefritis.
C	En casos graves refractarios a otras terapias, se sugiere considerar el uso de la plasmaféresis de manera individualizada.

5.2.5. Prevención de reactivación de la enfermedad

Preguntas a responder:

- ¿Qué medidas son efectivas para prevenir la reactivación del lupus eritematoso sistémico?

El LES es una compleja enfermedad autoinmune, multiorgánica y crónica caracterizada con frecuencia por múltiples brotes y remisiones. En ausencia de un tratamiento curativo, las terapias existentes tienen como objetivo controlar los brotes, limitar el daño orgánico y reducir el requerimiento de glucocorticoides, y con ello los bien conocidos efectos adversos de la terapia estándar.

El efecto de los antipalúdicos sobre la actividad lúpica ha sido analizado en una RS reciente, que utilizó el sistema de evaluación MFM.[327] Se identificaron 11 estudios que investigaron la relación del tratamiento antipalúdico con la actividad del LES, obteniéndose datos consistentes de una reducción de la actividad lúpica, tanto en pacientes embarazadas como no embarazadas, con una calidad de la evidencia calificada como alta. La evidencia que soporta la prevención de brotes graves y la acción adyuvante sobre la actividad renal se calificó como baja.

RS
1++/2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Para evaluar la eficacia del fosfato de CQ en la prevención de brotes y en la reducción de la dosis de mantenimiento de glucocorticoides en pacientes con LES sin manifestaciones de riesgo vital (n=24), se asignó, de forma aleatoria, a CQ (una dosis de 250 mg/día) o placebo.[415] El 18% de los pacientes de CQ y el 83% de los asignados al placebo presentaron una exacerbación de la enfermedad (*P*<0,01). El riesgo de padecer un brote fue 4,6 veces mayor en el grupo de placebo que en de los pacientes que recibieron CQ.

ECA 1+

En otro ECA doble ciego se asignó a pacientes con LES (n=53) a continuar con HCQ o sustituirla por placebo con el objetivo de conocer la efectividad del fármaco antipalúdico en la prevención de brotes.[416] El RR de brotes no graves entre los pacientes que recibieron placebo fue 2,5 veces mayor (IC95%: 1,08-5,58) que en los pacientes que continuaron recibiendo HCQ (*P*=0,02). El uso de antipalúdicos en el LES se generaliza a partir de este estudio canadiense.

ECA 1+

Un estudio reciente investigó la relación entre los niveles sanguíneos de HCQ y la actividad del LES (n=143).[417] Se definió un brote lúpico como una puntuación de SLEDAI ≥6. En el momento de la determinación de los niveles de HCQ, éstos fueron significativamente menores en los 23 pacientes con enfermedad activa que en los 120 sin actividad 694 *vs.* 1079 ng/ml, respectivamente (*P*<0,001). En el seguimiento longitudinal durante seis meses de los 120 pacientes con lupus inactivo, 14 sufrieron un brote, de nuevo con unos niveles basales de HCQ significativamente menores 703 *vs.* 1128 ng/ml (*P*=0,006). En el análisis multivariante de los predictores de brote, los niveles de HCQ fueron igualmente significativos (*P*=0,01).

E. de cohorte 2+

Para conocer si el tratamiento con prednisona puede prevenir las recaídas cuando se produce un aumento de anti-ADNdc, se estudió a 156 pacientes en otro ECA. Se encontró un aumento en los niveles de anti-ADNdc en 46 pacientes, que fueron asignados al azar a su tratamiento convencional (n=24) o a la toma de una dosis de 30 mg adicionales a su tratamiento habitual (n=22) durante 18 semanas.[418] En caso de brote, los pacientes del grupo convencional recibieron dosis de prednisona de 30 mg/día o 1 mg/kg/día según la gravedad del brote. El riesgo acumulado de recaída tras un aumento significativo de los anti-ADNdc fue mayor para el grupo de tratamiento habitual que para el grupo de prednisona (n=20 *vs.* 2; *P*<0,001). Sin embargo, y a pesar de las altas dosis de prednisona utilizadas para tratar los brotes, el grupo de tratamiento convencional recibió una dosis de prednisona menor (mediana 18,0 *vs.*15,3 mg/día; *P*=0,025).

ECA 1+

Otro ECA doble ciego asignó a 40 pacientes con LES a terapia con prednisona (30 mg durante dos semanas, 20 mg durante una semana y 10 mg durante una semana) o placebo, con el fin de conocer si el tratamiento a corto plazo con glucocorticoides puede prevenir los

ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

brotes asociados a la elevación de anti-ADNdc y C3.[419] En el análisis de los brotes (leves/moderados o graves) ocurridos en los 90 días posteriores al comienzo del tratamiento, se observó que el 19% de los pacientes en el grupo de prednisona y el 35% pacientes en la condición placebo experimentaron al menos un brote (RR= 2,2; IC95%: 0,64-7,47). En el grupo placebo, el 30% de los pacientes experimentó una exacerbación grave de sus síntomas, frente a ninguno de los pacientes en el grupo de tratamiento (*P*=0,0086). Es de destacar que el 60% de los pacientes del grupo placebo no recibieron prednisona extra y no sufrieron un brote. De hecho, la dosis media diaria de prednisona recibida por el grupo placebo fue menor, aunque los autores no aportan las cifras concretas. En relación a los niveles de anti-ADNdc en el subgrupo con altos niveles del anticuerpo, ninguno de los pacientes que tomaba prednisona tuvo un brote grave, frente al 38% de los pacientes que recibieron placebo (*P*=0,07). En el subgrupo con bajos niveles del anticuerpo, ninguno de los pacientes que tomaba prednisona tuvo un episodio grave, mientras que el 14% de los pacientes que recibieron placebo sí (*P*=0,16).

En relación al significado pronóstico de la actividad serológica aislada, Steiman *et al.* analizaron la evolución clínica de 165 pacientes de la *Toronto Lupus Cohort*, 55 con actividad serológica (anti-ADN elevados y/o hipocomplementemia) en remisión clínica durante dos años frente a 110 controles que no cumplían los criterios anteriores. En el seguimiento posterior, el daño acumulado (medido por SLICC/ACR DI) fue menor en los pacientes clínicamente quiescentes/serológicamente activos que en [267]los controles a tres, cinco, siete y 10 años (*P*<0,001 en todas las comparaciones). Los autores concluyeron que estos resultados no apoyan el tratamiento activo de pacientes con actividad serológica sin actividad clínica.[313]

ECC 1+

La relación entre la 25 (OH) vitamina D y el lupus ha sido objeto de estudio en un notable número de publicaciones, recogidas en la reciente RS de Sakthiswary *et al.,*[420] en ella se recogen un total de 22 estudios, 14 de cohortes y ocho casos y controles. 15 de ellos analizaron de forma específica la relación entre los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D y la actividad del LES. 10 de los 15, todos ellos fueron estudios de corte transversal, encontraron una asociación significativa, inversamente proporcional, entre la puntuación SLEDAI y los niveles de vitamina D.

RS 2++

Solo se han publicado dos estudios de seguimiento longitudinal en los que se midieron los niveles de 25 (OH) vitamina D y la puntuación SLEDAI en dos ocasiones separadas. En el primero de ellos, tras dos años de seguimiento, no hubo relación ni entre los valores absolutos de ambas variables ni en los de sus variaciones.[421] En el segundo, aunque se observó una disminución significativa del SELENA-SLEDAI medio en

E. de cohorte 2+

E. de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

paralelo al aumento de los niveles de vitamina D sérica, esta variación no se puede considerar con un significado clínico apreciable: 0,02 puntos por cada 20 ng/ml, 0,22 puntos en aquéllos pacientes con unos niveles iniciales <40 ng/ml.[267]. No se han llevado a cabo estudios de prevención de brote lúpico mediante la administración de vitamina D. | cohorte 2+

En un estudio transversal en 1002 personas con lupus cutáneo de la base de datos de la Sociedad Europea del Lupus Eritematoso Cutáneo (EUSCLE), se comprobó la actividad y el daño de la enfermedad, medidos mediante la escala específica CLASI (*Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index*) en pacientes fumadores en algún momento y no fumadores.[422] Asimismo, se analizó la respuesta a los antipalúdicos en ambos subgrupos. Los pacientes fumadores tenían más actividad, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa, y más daño cutáneo (*P*<0,05). | E. de cohorte 2+

Otro análisis transversal (n=111), esta vez de la cohorte de la Universidad de Nuevo México, estudió la relación entre la puntuación SLEDAI y el consumo de tabaco *et al.* 2003),[423] la cual fue mayor en fumadores (15,6) que en exfumadores (9,63) o en no fumadores (9,03) (*P*<0,001). Por el contrario, un estudio similar en 223 pacientes de la Universidad de Helsinki, obtuvo valores similares de SLEDAI en pacientes fumadores, exfumadores o no fumadores (*P*=0,20).[424] Ambos estudios tienen las evidentes limitaciones de la falta de ajuste para otras variables con potencial influencia en la actividad de la enfermedad y de su diseño de corte transversal. | E. de cohorte 2-

E. de cohorte 2-

Una de las posibles explicaciones del efecto negativo que ejerce el tabaco sobre el lupus, al menos a nivel cutáneo, es su interferencia con la acción de los antipalúdicos. Jewell *et al.* llevaron a cabo un estudio histórico en 61 paciente con lupus cutáneo, en el que se revisó la respuesta al tratamiento con HCQ durante ocho semanas o CQ durante cinco semanas. La tasa de respuestas fue 90% en los no fumadores frente a un 40% en los fumadores (*P*<0,0002). La tasa de respuesta fue decreciendo según aumentaba el número de cigarrillos.[425] | E. de cohorte 2+

En el estudio de Kuhn *et al.*, la respuesta a antipalúdicos fue también mayor en pacientes no fumadores (93,8 *vs.* 82,1%; *P*<0,05).[422] | E. de cohorte 2+

Resumen de la evidencia

1++/1+/2++	Los antipalúdicos (CQ y HCQ) reducen el riesgo de brotes no graves y, posiblemente, el riesgo de brotes graves, en las personas con LES, incluidas las mujeres embarazadas.[327,415,416]
2+	Los bajos niveles sanguíneos de HCQ se asocian con una mayor

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

	probabilidad de sufrir un brote lúpico.[417]
1++/1+	El tratamiento con prednisona a dosis medias previene a corto plazo la recaída asociada al aumento significativo de los anticuerpos anti-ADNdc con una diferencia significativa incluso en brotes graves.[418,419]
1++/1+	El tratamiento con glucocorticoides de forma preventiva resulta en un aumento de la dosis acumulada de prednisona.[418,419]
2++	La evolución clínica de los pacientes clínicamente quiescentes y serológicamente activos es benigna, lo que desaconseja el tratamiento preventivo en situaciones de actividad serológica aislada.[313]
2+	Parece existir una relación entre los niveles de 25(OH) vitamina D y la actividad del lupus.[267,420]
2+	No se ha demostrado que la suplementación con vitamina D3 a pacientes lúpicos deficientes resulte en una reducción clínicamente relevante de la actividad del LES.[267,421]
2+	El consumo de tabaco se asocia a una mayor actividad y mayor gravedad de las lesiones cutáneas del lupus.[422]
2-	La relación entre el consumo de tabaco y la actividad sistémica del LES no está bien establecida.[423,424]
2+	El tabaco interfiere con el efecto terapéutico de los antipalúdicos sobre el lupus cutáneo.[422,425]

Recomendaciones

A	Para prevenir las reactivaciones del LES, se recomienda el tratamiento prolongado con antipalúdicos, incluso durante el embarazo.
A	Debido al desfavorable balance entre el efecto beneficioso observado y la potencial toxicidad asociada al exceso de tratamiento con glucocorticoides, no se recomienda la administración preventiva de prednisona a pacientes con actividad serológica sin manifestaciones clínicas asociadas.
B	No se recomienda que los pacientes con LES clínicamente quiescente y serológicamente activo reciban tratamiento inmunosupresor para prevenir brotes más allá de su tratamiento de base o del tratamiento de mantenimiento de remisión de una nefritis lúpica.
C	Aunque no se recomienda la suplementación con vitamina D con el único objetivo de prevenir brotes de actividad, se sugiere corregir el déficit de vitamina D por sus efectos desfavorables sobre la masa ósea y la astenia, no descartándose un efecto beneficioso en el control de la actividad lúpica.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

C	Además de por su impacto nocivo sobre otros aspectos de la enfermedad y sobre la salud en general, se sugiere evitar el consumo de tabaco por su posible efecto sobre la actividad lúpica, especialmente a nivel cutáneo.

5.2.6. Tratamiento de la astenia asociada

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son las opciones terapéuticas eficaces para ayudar a las personas con astenia asociada al lupus eritematoso sistémico?

La astenia es el síntoma más frecuente en el LES, afecta al 67–99% de los pacientes [426]. A pesar de los avances terapéuticos en el tratamiento y la supervivencia de las personas con LES, sigue sin disponerse de tratamientos de efectividad probada frente a la astenia, lo que limita tanto el apoyo profesional como el autocuidado de los pacientes. Estas circunstancias han quedado corroboradas en la consulta que los autores de esta GPC han llevado a cabo a las personas con LES en España.

No existe acuerdo sobre la causa de la astenia en LES [427,428]. Además, la mayoría de los estudios que aportan información están limitados por su diseño transversal, por la variable selección de las medidas utilizadas y porque no se consideraron otras posibles causas de astenia en el LES (fármacos, hipotiroidismo o anemia) [429,430]. La relación entre astenia y actividad de la enfermedad, inflamación, daño orgánico y duración del LES; o bien es controvertida o inexistente [431]. La obesidad está presente en 28-50% de los pacientes, incrementando el riesgo cardiovascular propio del LES [432–434]. Otras variables secundarias tales como el dolor, la calidad del sueño, el deterioro de la capacidad física y la depresión, muestran asociaciones consistentes con la astenia. Sin embargo, el solapamiento sintomatológico y la bidireccionalidad causal que parece existir entre estas variables y la astenia, dificultan la interpretación de los resultados que proceden, mayoritariamente, de estudios descriptivos. La complejidad y multidimensionalidad de las causas de la astenia en el LES se refleja, también, en los diferentes mecanismos utilizados por las intervenciones terapéuticas no medicamentosas que han sido utilizadas y evaluadas para mejorar los efectos de la astenia en el LES.

Existen numerosos instrumentos de medida de la astenia, pero no es posible confirmar que todos midan el mismo problema. En una RS de la literatura sobre los instrumentos que miden la astenia y que han sido utilizados en LES, se identificó a la escala de gravedad de la astenia (*Fatigue Severity Scale*, FSS) como la más adecuada tanto para su uso en ensayos clínicos y estudios observacionales como en la práctica clínica [435]. Este instrumento fue diseñado para el LES, tiene propiedades psicométricas válidas, es uno de los más utilizados y está disponible en diferentes idiomas.

Si bien la mayoría de los estudios no observan asociación entre uso de medicamentos en LES y astenia, cuatro estudios aislados, de calidad limitada, señalan mayores niveles de astenia entre los pacientes que utilizan glucocorticoides, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Un estudio aislado sobre el

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

uso de medicinas alternativas en enfermedades reumáticas informa de una mayor predisposición al uso entre los pacientes con más astenia [436].

La diferencia mínima críticamente importante de astenia ha sido examinada desde la doble perspectiva de los pacientes y los profesionales sanitarios. Este parámetro corresponde a la diferencia más pequeña, en el nivel medido de astenia, que los pacientes perciben como beneficiosa y que podría requerir cambios en las decisiones clínicas. La consideración y medida de la diferencia mínima críticamente importante permitiría interpretar la magnitud de los cambios observados, longitudinalmente, al probar diferentes estrategias terapéuticas. Ante la ausencia de evidencias científicas, los expertos sugieren que el valor de la diferencia mínima críticamente importante sea el incremento o descenso de un 15% en la escala FSS. En un estudio reciente los pacientes señalaron como importante un cambio del 10% (IC95%: 4,9 –14,6) en varias escalas de astenia (entre ellas FSS)[437].

Ejercicio físico

La respuesta a esta pregunta está basada en cuatro RS cuyas conclusiones son, en general, coincidentes.[438–441]

Con el objetivo de examinar las intervenciones no farmacológicas para la astenia en adultos con enfermedades autoinmunes, se llevó a cabo una RS de los estudios experimentales indexados en 19 bases de datos entre 1987 y 2006.

RS 2++

Se registraron 33 estudios primarios (14 ECA y 19 diseños cuasi experimentales). El ejercicio, las intervenciones conductuales, fisiológicas y nutricionales se asociaron con reducciones estadísticamente significativas en el nivel de astenia. El ejercicio aeróbico se mostró eficaz, adecuado y viable para reducir la astenia entre los adultos con patologías crónicas autoinmunes[438].

Se llevó a cabo una RS de ECC que investigaban los efectos de ejercicio aeróbico sobre la rehabilitación de adultos con LES, indexados en *Medline* antes de 2006 [441]. Parece que la intensidad, la frecuencia y la duración de los programas de ejercicio deberían ser similares a las recomendadas en otros grupos poblacionales. En pacientes con baja actividad de la enfermedad, el ejercicio moderado mostró ser seguro y se podrían esperar diversos efectos positivos derivados de su práctica, entre ellos, la mejora de la capacidad aeróbica, la astenia, la tolerancia al ejercicio y, posiblemente, de la función física y la depresión.

RS 2+

Para conocer la evidencia existente sobre las estrategias no farmacológicas, tales como el ejercicio físico, que pueden ser empleadas en la prevención y el tratamiento de la astenia en personas con LES, se llevó a cabo una RS de los artículos previos a febrero de 2011 indexados en *Pubmed*, *SPORTDiscus*, *Medline*; y de los *abstracts* de congresos de las áreas de reumatología, cardiología, educación física y fisioterapia[439].

RS 2++

Se recopilaron 18 estudios (6 ECA y 12 estudios transversales).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Parece que las personas con LES presentaban una menor aptitud física (capacidad cardiovascular y fuerza muscular) y capacidad funcional en relación con individuos sanos. Asimismo, se observó que aunque para lograr una mejora significativa en la condición física, está clara la importancia de la supervisión de los programas de ejercicio físico, los efectos del ejercicio físico en la reducción de la astenia en personas con LES aún no están definidos.

Otra RS se llevó a cabo con el objetivo de proporcionar un examen exhaustivo de la literatura sobre la astenia en el LES. Se obtuvieron 55 artículos pertinentes en las bases de datos *Medline*, *Embase*, *Cinahl*, *Amed*, *PsycINFO* y *PubMed* (28 estudios de cohortes transversales, 10 longitudinales y 11 intervenciones no farmacológicas)[440]. En relación al ejercicio como intervención no farmacológica de la astenia en el LES, se observó que la falta de actividad física se asocia a menudo a mayores niveles de astenia. En general, se observó que las personas con LES son menos aptas al principio que los controles para el ejercicio físico. En algunos estudios se redujo el nivel de astenia a través de la intervención para la mejora de la capacidad aeróbica y la vitalidad, sin embargo, estos hallazgos no son uniformes a lo largo de la literatura.

RS
2++

Un único ECA[442] evaluó la efectividad de los programas de entrenamiento graduales y supervisados clínicamente para mejorar el estado cardiovascular y muscular (capacidad funcional expresada por el incremento significativo del consumo máximo de oxígeno) y reducir la astenia a corto plazo, en mujeres de 15-65 años con LES estable y no complicado. Este ensayo informó sobre la mejora significativa del estado de salud (0,14 ± 0,21 *vs.* 0,06 ± 0,19; $P<0,01$), de la vitalidad (67,56 ± 17,54 *vs.* 76,22 ± 14,61; $P=0,002$) y de la capacidad física autopercibida (63,32 ± 22,38 *vs.* 73,17 ± 18,97; $P<0,001$) por los pacientes. Además, tras el entrenamiento se observó una mejoría en la puntuación del inventario de Beck (8,37 ± 12,79 *vs.* a 2,90 ± 3,00, $P<0,001$) y el nivel de astenia (3,57 ± 1,47 *vs.* 2,68 ± 1,33 $P<0,001$) en el grupo de entrenamiento. La comparación entre el grupo control y el de intervención mostró una diferencia significativa en el consumo máximo de oxígeno (24,31 ± 4,61 *vs.* a 21,21 ± 3,88 ml/kg/min, $P<0,01$) y el umbral anaeróbico de oxígeno (17,08 ± 3,35 frente a 13,66 ± 2,82 ml/kg/minuto, $P<0,0001$).[442]

ECA
1+

Intervenciones psico-educativas

Las recomendaciones están respaldadas por dos RS con resultados coincidentes, incluyendo entre ambas un total seis ECA.[440,443]

Se llevó a cabo una RS con el objetivo proporcionar un examen exhaustivo de la literatura sobre la astenia en el LES. Se obtuvieron 55 artículos pertinentes en las bases de datos *Medline*, *Embase*, *Cinahl*, *Amed*, *PsycINFO* y *PubMed* (28 estudios de cohortes transversales, 10

RS
2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

longitudinales y 11 intervenciones no farmacológicas).[440]

Entre las intervenciones no farmacológicas desarrolladas en el campo de la astenia en el LES, se encuentran: a) intervenciones de autocuidado y asesoramiento, que mostraron su eficacia a través de la disminución significativa en las puntuaciones de astenia, el aumento de la autoeficacia y las habilidades de afrontamiento; b) un programa de manejo del estrés, que informó de la reducción significativa en la astenia en comparación con la atención habitual (aunque este efecto no se mantuvo a los nueve meses de seguimiento); c) una intervención de escritura expresiva o de reexperimentación emocional, técnica que consiste en la escritura repetida de los pensamientos y emociones relacionados con eventos vitales negativos, que mostró una capacidad para reducir los niveles de astenia en comparación con el grupo control.

Con el propósito de cuantificar los efectos de las intervenciones psicológicas en la salud psicológica, la salud física y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de todos los ECA indexados en PubMed, *Cochrane Library*, *Web of Science*, *EBSCOhost*, Chinese Biomedical Literature Database y la *Chinese Digital Journals Full-text Database* hasta junio de 2011[443]. Los artículos fueron evaluados de forma independiente mediante la escala Jadad. Se incluyeron seis estudios con una muestra total de 537 pacientes. El MA de los datos mostró, entre otros resultados, que las intervenciones psicológicas podrían reducir la astenia, la dirección del efecto fue la esperada, pero no fue estadísticamente significativo ($P > 0,05$). Los datos actuales indican que las intervenciones psicológicas son tratamientos prometedores en la intervención del LES.

RS y MA
1++

Acupuntura

Tan sólo un ECA piloto informa sobre el valor (aplicabilidad y seguridad) de la acupuntura en las personas con astenia por LES,[444] comparando la acupuntura con estimulación eléctrica (n=8) frente a estimulación mínima con aguja (n=8) y frente a placebo (n=8) en 10 sesiones. La intervención fue aceptada por los pacientes y no produjo efectos adversos relevantes. La astenia se redujo en dos pacientes con acupuntura. El que este estudio no fuera diseñado para evaluar eficacia frente a astenia, su mínima muestra, la escasa magnitud de la mejora y el hecho de que también mejorara un paciente de estimulación mínima con aguja, sitúan estos resultados como exploratorios.[444]

ECA
1-

Tratamiento farmacológico

Dehidroepiandrosterona (DHEA):

La eficacia de DHEA para mejorar la astenia se evaluó en dos ECA frente a placebo con 60 y 381 pacientes con LES estable, a una dosis de 200 mg/día, durante 12 meses.[445,446]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Se seleccionó a 381 mujeres con LES en un ECA para determinar si la administración de prasterona produce mejoría o estabilización de la actividad de la enfermedad y sus síntomas (n=189), frente a un grupo control (n=192).[446] La astenia se redujo tanto en el grupo de tratamiento con DHEA como en el grupo con placebo.

ECA 1+

Otro ECA doble ciego con placebo se llevó a cabo para conocer los efectos de la administración de DHEA sobre la astenia, el bienestar y el funcionamiento en las mujeres con LES inactivo. En total, 60 pacientes mujeres con LES recibieron 200 mg de DHEA por vía oral o placebo.[445] Ambos grupos de tratamiento mejoraron su nivel de astenia en general (P<0,001). El cambio en el nivel de astenia (P=0,04) se relacionó con la creencia del uso de la DHEA, aquellos pacientes que creían que habían usado DHEA mostraron una mejoría.

ECA 1+

Vitamina D:

Tres estudios observacionales[421,447,448] aportan alguna información, de validez limitada, sobre el papel de la vitamina D en la astenia asociada al LES.

Con el fin de conocer las consecuencias de la deficiencia de la vitamina D en personas con LES se llevó a cabo un estudio transversal con (n=92) LES.[448] Se observó que los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaban un mayor grado de astenia que los pacientes con niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D) > 10 ng/ml media 5,32 *vs.* 4,03, P=0,08).

E. transversal 3

Para analizar cómo influyen los cambios en los niveles de 25(OH) D en la actividad, el daño orgánico irreversible y la astenia en el LES, se realizó un estudio longitudinal en 80 pacientes con LES con medidas de seguimiento a los dos años. Del total, sesenta pacientes tomaron la vitamina D_3.[421] La astenia mejoró en toda la cohorte (4,1 ± 3,0 *vs.* 3,3 ± 2,6; P=0,015). Sin embargo, solo se observó mejora en la escala visual analógica de astenia en aquellos pacientes que tomaron la vitamina D_3. En el seguimiento se encontró una asociación inversa significativa entre la 25(OH) D y la escala visual analógica de astenia (P=0,001).

E. observacio-nal 2+

Otro estudio transversal se llevó a cabo con el fin de conocer la relación existente entre los niveles de astenia, los niveles de vitamina D y la fuerza muscular en mujeres con LES (n=24), frente a controles sanas (n=21).[447] No se encontró asociación entre el nivel de astenia y el nivel de 25(OH) D (r= -0,12).

E. transversal 3

Belimumab:

Existe un ECA[296] realizado sobre la eficacia y seguridad del belimumab (estimulador linfocitos B) en 867 pacientes con LES y otros dos ECA que publicaron sus datos agrupándolos y efectuando análisis post-hoc, por subgrupos, no bien definidos a priori[354].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y están pendientes su actualización.

ECA 1++

En el primer ECA pivotal publicado (BLISS 52), doble ciego, que se llevó a cabo para conocer la eficacia y seguridad del belimumab en pacientes con LES (n=867) de la terapia estándar se utilizaron dosis de 1mg/kg (n=288) y 10 mg/kg (n=290), frente a placebo con terapia estándar (n=305); y se evaluaron los efectos sobre la astenia como un objetivo secundario.[296]

Las reducciones porcentuales de PGA desde el valor basal fue significativamente mayor a las ocho semanas con belimumab 1 mg/kg, y cuatro semanas con belimumab 10 mg/kg que con placebo, estas diferencias se mantuvieron a lo largo de las 52 semanas (1 mg/kg: *P*=0,0039 en la semana 52; 10 mg/kg: *P*<0,0001 en la semanas 52).

Los resultados sobre la astenia, medida a través del *36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) fueron favorables para los pacientes con belimumab 1 mg/kg y 10 mg/kg en la 52 semanas (1 mg/kg: OR= 1,34; IC95%: 0,15-2,52; *P*=0,0272 / 10 mg/kg: OR= 1,35; IC95%: 0,17-2,54; *P*=0,0247).

Análisis post-hoc de dos ECA

En el análisis post-hoc, citado previamente, de los dos ECA pivotales sobre el tratamiento belimumab junto a la terapia estándar (BLISS 52[296] y BLISS 76[297]), se evaluaron los efectos sobre la astenia como un objetivo secundario.[354] Los resultados para la astenia fueron favorables desde las ocho semanas de tratamiento y alcanzaron significación estadística tras 52 y 76 semanas de seguimiento (*P*<0,001 y *P*=0,004, respectivamente). Estos resultados conjuntos son aplicables únicamente a los pacientes con LES con puntuaciones iguales o superiores a 10 de la escala SELENA–SLEDAI, bajos niveles de complemento, positividad anti-ADNdc y que requieren tratamiento con glucocorticoides.

Belimumab y placebo mostraron tasas similares de efectos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento.

La validez de estos resultados está limitada por proceder de análisis post hoc por subgrupos efectuados a partir de la combinación de los datos procedentes de dos ECA independientes ejecutadas en diferentes partes del mundo, requiriéndose nuevos estudios longitudinales originales que confirmen estos hallazgos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

1+	El ejercicio aeróbico supervisado en personas con LES estable no empeora el curso de la enfermedad y parece ayudar a mejorar la salud, vitalidad y la capacidad física autopercibida.[442]
2++	Para mejorar la capacidad física en las personas con LES se requiere algún grado de supervisión profesional en el diseño y ejecución de los programas de ejercicio físico.[439]
2++	Las intervenciones psico-educativas basadas en terapia cognitiva, presenciales o mediadas telefónicamente, logran reducir la astenia y mejorar el soporte social entre los pacientes que reciben apoyo familiar, mejorando también la autoeficacia en el manejo de la enfermedad frente a placebo, a los 12 meses. Las intervenciones para mejorar el conocimiento y comprensión del LES, las creencias, los estilos de afrontamiento y el soporte social, así como los programas de gestión del estrés que incluyen *biofeedback* y tratamiento cognitivo; y las actividades de escritura expresiva produjeron resultados de salud favorables y parecen reducir, a corto-medio plazo, los niveles de astenia; si bien no en todos los casos significativamente.[440]
2++	Las intervenciones psico-educativas basadas en terapia cognitiva contribuyen a reducir la astenia.[440]
	No existen pruebas científicas disponible sobre la efectividad de la acupuntura para mejorar la astenia en las personas con LES.
1++	La DHEA no añade valor al placebo para reducir la astenia.[445,446]
2+/3	A pesar de la constatación de la alta frecuencia de hipovitaminosis D entre las personas con LES, no existe evidencia robusta sobre la eficacia de la vitamina D para mejorar la astenia.[421,447]
1++	La evidencia disponible sobre belimumab junto a terapia estándar a dosis de 1 y 10 mg/kg frente a placebo con terapia estándar, apunta a que el belimumab podría contribuir a reducir la astenia.[296]

Recomendaciones

B	En personas con LES estable, se recomiendan sesiones graduales de ejercicio físico aeróbico domiciliario controlado por personal sanitario (caminar, bicicleta estática, natación) por su efecto global de mejora sobre un conjunto de medidas autopercibidas por las personas con LES.
B	Se deberá ofrecer apoyo psico-educativo a las personas con LES para mejorar el conocimiento y comprensión de la enfermedad, reestructurar creencias, mejorar

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	el afrontamiento y soporte social.
√	No se recomienda la suplementación con vitamina D a pacientes con astenia con niveles normales de 25 (OH) vitamina D.
√	No se recomienda la administración de belimumab con el único objetivo de mejorar la astenia.

5.3. Medidas de estilo de vida

Preguntas a responder:

- ¿Qué medidas referentes al estilo de vida deben aconsejarse en las personas con lupus eritematoso sistémico?

La alteración de los distintos órganos y sistemas provoca una disminución de la CVRS en las personas con LES, que sufren síntomas muy diversos, como afecciones cutáneas, músculo-esqueléticas, pulmonares, cardiacas, neuropatías periféricas, ansiedad o depresión.[441]. La astenia es uno de los síntomas más comunes, y se asocia a una disminución de la capacidad para realizar las tareas diarias; en muchos casos las causas no están claras, pero existen una serie de factores contribuyentes como son la actividad lúpica, desórdenes anímicos y del sueño o menor condición física y fuerza muscular debido a una menor actividad física.[449] Los resultados obtenidos en varios estudios que investigan condición física y capacidad funcional en LES revelan que las personas con LES tienen peor condición física (definida por capacidad cardiovascular y fuerza muscular) y capacidad funcional que los individuos sanos, así como niveles más altos de astenia.[439]

Los estudios identificados sobre medidas del estilo de vida que ayuden a mejorar síntomas y disminuir riesgos en estos pacientes abordan cuatro áreas de investigación: el efecto del consumo de alcohol y de tabaco, del ejercicio físico y la dieta.

Tabaco y alcohol

Existe amplia bibliografía sobre la relación entre el consumo de tabaco y de alcohol en el desarrollo o aparición de la enfermedad, pero menos sobre el posible efecto que pueda tener en su curso y en el bienestar del paciente una vez diagnosticado. Se han identificado cuatro estudios observacionales que abordan el tema en este sentido, ninguno sobre el efecto del alcohol.

Dos estudios de cohortes, uno retrospectivo[450] y otro prospectivo[451] y un estudio transversal[423] realizados en poblaciones caucásicas y con un porcentaje de mujeres entre el 90 y 100%, evaluaron la posible asociación del consumo de tabaco con la actividad y el daño producido por el LES.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Dos estudios observaron un aumento significativo de la actividad global de la enfermedad en fumadores activos en comparación con los que nunca fumaron. Uno de ellos (n=1346) informa de un aumento de 2,17 puntos (95%IC: 1,03-3,32)[450] y el otro (n=125) de una media de puntuación de 15,63 ± 7,78 *vs.* 9,03 ± 5,75, (*P*=0,001), medidos en ambos casos con la escala SLEDAI.[423]

E. cohortes/ E. trasversal 2+/3

Una mayor intensidad y duración del tabaquismo (paquetes/día/años) se asocia a un mayor riesgo de *rash* activo (RR por cada 5 paquetes/años=1,17; IC95%:1,06-1,29), a un aumento similar de *rash* discoide significativo[450] y de la actividad global del LES por cada año de fumador (*P*=0,003).[423]

Los resultados obtenidos en dos de los estudios (n=1346 y n=276) muestran que el hecho de ser fumador activo con diagnóstico de LES aumenta el riesgo de *rash* activo frente a no fumar, (OR=1,63 95%IC: 1,07-2,48)[450] (OR=6,18 95%IC: 1,63-23,3).[451]

E. cohortes 2+/2-

Uno de ellos encontró también mayor riesgo de *rash* discoide (OR=1,96 95%IC: 1,31-2,92)[450], y en el segundo de cicatrices (OR=4,70 95%IC: 1,04-21,2) y de daño cutáneo total (OR=2,73 95%IC: 1,10-6,81) comparando fumadores activos con no fumadores.

Un estudio encontró relación significativa entre los fumadores y la fotosensibilidad (OR=1,47; 95%IC: 1,1 1-1,95). No se observó interacción entre el tabaco y los fármacos antipalúdicos (no aportan datos).[450]

E. cohortes 2+

Los resultados de un estudio transversal (n=181) muestran una asociación significativa entre ser fumador (n=37) con bajo nivel en la mayoría de los dominios del SF-36, un cuestionario genérico de CVRS.[452]

E. transversal 3

Dos de los estudios, que realizaron el análisis en función del hábito tabáquico de los pacientes, distinguiendo exfumador, fumador concurrente con la enfermedad y no fumador, informan que no encontraron asociación significativa entre la actividad de la enfermedad con ser exfumador.[423,450]

E. cohortes/ E. trasversal 2+/3

Ejercicio

Los factores de motivación para hacer ejercicio en las personas con LES parecen ser los mismos que para la población general: placer, beneficios para la salud, sentido del logro, que sea cómodo (mejor en el propio domicilio) y que sea personalizado. Manifiestan tener dificultades al principio debido a la astenia y a las molestias musculares y articulares pero que estas mejoran en poco tiempo.[453]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Un total de ocho estudios identificados investigaron cómo afecta la actividad física a la sintomatología, capacidad física funcional y actividad de la enfermedad,[442,454–459] mientras que otros dos estudios la relacionan con factores de riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación.[460,461]

Tres ECA,[454–456] con muestras constituidas exclusivamente por mujeres (n=23, 45 y 10, respectivamente) evalúan el efecto del ejercicio físico aeróbico sobre la capacidad funcional y tolerancia al ejercicio, comparándolo con el efecto de la práctica de ejercicio no aeróbico o con sujetos sedentarios.

Robb-Nicholson *et al.*[454] y Miossi *et al.*[455] encontraron mejoras significativas en el grupo de ejercicio comparado con el grupo control, y que la capacidad aeróbica de las mujeres con LES está reducida en comparación con mujeres sanas de su edad. Se observó que, en comparación a las pacientes inactivas, el ejercicio aeróbico mejoró la recuperación de la frecuencia cardiaca y la reserva cronotrópica (P=0,009 y P=0,007, respectivamente),[455] la duración del test de ejercicio (con un aumento del 12%) y disminuyó la frecuencia cardiaca submáxima de esfuerzo (P=0,007 y P<0,05, respectivamente).[454]

ECA
1-/1+

Un ECA piloto con un número muy reducido de participantes (n=10) llevado a cabo por Ramsey-Goldman *et al.* comparó un programa de ejercicio aeróbico con uno de arcos de movimiento y fuerza muscular, valorando astenia, capacidad funcional y capacidad para el ejercicio. No se encontraron diferencias entre grupos aunque se observó cierta mejoría en el estado funcional, la capacidad para el ejercicio y la fuerza muscular en los dos grupos después de la intervención (9 meses).[456]

ECA
1-

El efecto beneficioso del ejercicio aeróbico supervisado también se observó en un ensayo clínico aleatorizado (ECnA) (n=72) que obtuvo una mejoría del umbral aeróbico, del consumo máximo de O_2 y de la capacidad funcional en el grupo de intervención (P=0,0001, P=0,007 y P=0,03, respectivamente) en comparación con el grupo control, así como un incremento de la capacidad funcional en el grupo de intervención comparado con la situación basal (P<0,01).[442]

ECnA
1-

Un pequeño estudio piloto antes-después (n=6) que evaluó ejercicio aeróbico no obtuvo resultados clínicos relevantes pero mostró una mejora significativa en las subescalas de vitalidad (P=0,03) y función física del SF-36 (P=0,03) y consumo de oxígeno (P=0,05).[459]

E. observacional
2-

Cinco estudios identificados evaluaron el efecto del ejercicio aeróbico sobre la astenia.[442,454,456–458]

El ECA de mayor tamaño de muestra (n=93) encontró una tendencia a la mejoría de la astenia en el grupo intervención frente al control en dos de las tres herramientas utilizadas para medir la astenia,

ECA
1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

y fue significativa en la escala de Chadler (*P*=0,04).[458]

Dos estudios muestran mejoría significativa de este síntoma medido con escalas validadas en los grupos de intervención respecto a la situación basal pero sin encontrar diferencias entre grupos comparados.[442,456]

ECA
1-

El ECA piloto (n=10) mostró una diferencia de medias entre el grado de astenia basal y al final del programa de -0,71 (95%IC: -1,23 a -0,18) en el grupo de ejercicio aeróbico y -0,68 (95%IC: -1,22 a -0,13).[456]

El ECnA (n=72) informa de un descenso en la puntuación de la escala (indicando menor astenia) después del programa de ejercicio respecto a la situación basal *P*=0,001.[442]

ECnA
1-

Robb-Nicholson *et al.* evaluaron este síntoma con dos herramientas, una validada (la escala POMS -*Profile of Mood States*) y la otra una escala analógica visual elaborada específicamente para el estudio, encontrando solamente mejoría significativa con la segunda comparando con el grupo control.[454]

ECA
1-

Por último un estudio con diseño antes-después (n=15), cuya intervención fue un programa de ejercicio en el domicilio con *Wii Fit*®, obtuvo un descenso significativo de este síntoma después de la intervención (*P*=0,002).[457]

E. observacional
2-

El efecto del ejercicio sobre la actividad de la enfermedad fue evaluado en seis estudios identificados, cuatro ECA, un antes-después y un observacional. En todos, la actividad física analizada incluía ejercicio aeróbico, no observándose en ninguno de ellos cambios ni agravamiento en la comparación entre grupos ni en la comparación con la situación basal.[454–456,458–460]

En el ECA de Ramsey-Goldman *et al.* se midió con el índice SLAM sin que hubiera cambios significativos en los grupos al final del estudio respecto a la situación basal: diferencia de medias 2,80 (95%IC: 0,90-4,70) en el grupo ejercicio aeróbico y 0,40 (95%IC: -2,27-3,07) en el grupo de ejercicios de arcos de movimiento y fuerza muscular.[456]

ECA
1-/1+

Tench *et al.*, utilizando la misma herramienta, tampoco obtuvieron diferencia significativa en ningún grupo (*P*=0,20), ni se dieron eventos adversos importantes.[458]

El ECA de Miossi *et al.* (n=45) no mostró diferencia entre la media de puntuación SLEDAI basal y al final del estudio en ningún grupo (*P*=0,9 y *P*=0,6).[455]

El ECA de Robb-Nicholson *et al.* (n=23) y el estudio piloto con diseño antes-después de Clarke-Jenssen *et al.* (n=6), si bien no muestran análisis estadístico, informan de que tampoco encontraron diferencia significativa después de la intervención, en ambos casos

ECA
1-
E. observacional

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

evaluada con el índice SLEDAI.[454,459]

2-

En un estudio transversal (n=242) que evaluó la asociación del ejercicio físico con determinados marcadores de riesgo cardiovascular no se encontró correlación entre la actividad o el daño del LES y el ejercicio.[460]

E. transversal 3

El efecto de ejercicio sobre el daño del LES fue evaluado en el estudio con diseño antes-después de Yuen *et al.* (n=15) sin encontrar empeoramiento después de la intervención.[457]

E. observacional 2-

Dos estudios trasversales muestran resultados que indican la existencia de relación entre la actividad física y determinados marcadores biológicos de riesgo cardiovascular.

E. transversales 3

Volkman *et al.* (n=242) obtuvieron una correlación negativa entre la cantidad de equivalentes metabólicos (METS) invertidos en la actividad física por semana y el grosor de la pared arterial (r= -0,4, *P*=0,002), y también el número de placas ateromatosas en carótida (r= -0,30, *P*=0,0001).[460]

Así mismo, Barnes *et al.* (n=41) compararon pacientes activos con pacientes sedentarios y con controles sanos observando que la rigidez arterial (medida a través del Índice de Aumento Aórtico) era mayor en los pacientes sedentarios que en los activos y que en población sana (*P*<0,05), mientras que la carotidea era más baja (*P*<0,05) Estos autores encuentran una correlación inversa entre el grado de actividad física y la rigidez arterial (r= -0,30) o el factor de necrosis tumoral (r= -0,31), pero no informan el *p*-valor.[461]

Ambos estudios muestran una relación entre el sedentarismo en personas con LES y algunos marcadores inflamatorios. Volkman *et al.* encontraron una asociación entre la baja actividad física y el incremento de HDL proinflamatoria (*P*=0,03).[460] Por su parte, Barnes *et al.* encontraron niveles mayores de PCR y de moléculas de adhesión intercelular en los pacientes sedentarios en comparación con los activos (*P*<0,05).[461]

De los estudios identificados que evaluaron el efecto del ejercicio en la CVRS, ansiedad, depresión y calidad del sueño en las personas con LES, los ECA de Robb-Nicholson *et al.* (n=23) y Tench *et al.* (n=93) no encontraron cambios significativos en el grado de ansiedad debidos a la intervención.[454,458]

ECA 1+

Sin embargo, el ECnA de Carvalho *et al.* (n=72) obtuvo para el grupo intervención, pero no para el control, mejoras significativas en el grado de depresión, (*P*<0,001) y en la CVRS en todos los dominios del SF-36 (*P*<0,03), excepto para el dolor, después de finalizar el programa de ejercicios.[442]

ECnA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Un estudio antes-después también obtuvo mejoras significativas en la ansiedad y depresión (*P*=0,03) y en la intensidad del dolor experimentado (*P*=0,04), utilizando la escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) y el cuestionario SF-MPQ (*Short-form of the McGill Pain Questionnaire*), respectivamente.[457]

E. observacional 2-

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a calidad del sueño en ninguno de los dos estudios que la evaluaron.[456,458]

ECA 1+

Alimentación

Se identificaron nueve estudios que analizaron el efecto de la alimentación sobre distintos aspectos de la enfermedad; dos ECA informados en tres publicaciones [462–464] evaluaron el efecto de determinadas dietas en personas con LES, y el resto el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en el curso y fisiopatogenia de la enfermedad: tres ECA[465–467] y dos estudios observacionales.[468,469]

Davies *et al.* analizaron en pacientes con corticoterapia (n=23) la efectividad de una dieta hipoglicémica (10-15% energía de hidratos de carbono, 25% proteínas, 60% grasas, sin restricción calórica) frente a una dieta hipocalórica tradicional (50% energía de hidratos, 15% proteínas, 30% grasas y 2.000 cal/día) para reducir peso y secundariamente astenia y marcadores cardiovasculares.[464] Se obtuvo una reducción significativa de peso (*P*<0,01) y de la astenia (*P*<0,03) en ambos grupos respecto a la situación basal, sin encontrar diferencia entre grupos. No se obtuvieron variaciones en los niveles de colesterol total, HDL, LDL y glucemia en ningún grupo.

ECA 1-

Shah *et al.*[463] analizaron la efectividad de un programa dietético y de educación sanitaria (n=17) comparando un grupo sometido a una dieta baja en grasas (1.400-1800 calorías, ≤30% energía proveniente de las grasas y ≤200g de colesterol al día), con un grupo sin ningún tipo de intervención. Los resultados mostraron una disminución modesta de peso en el grupo de la dieta en comparación con el peso basal aunque significativa (*P*=0,006). El colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos fueron variables en ambos grupos a lo largo del seguimiento, sin resultados consistentes excepto un descenso del colesterol total a las seis (*P*=0,0002) y 12 semanas (*P*=0,01) en las pacientes incluidas en el programa dietético. Se obtuvo un incremento de la CVRS en el grupo experimental comparado con el grupo control (*P*=0,05) y con la situación basal (*P*=0,01).

ECA 1-

En una publicación posterior del mismo estudio se analiza qué ocurrió con el aporte de nutrientes, energía y hemoglobina en los pacientes sometidos a la dieta.[462] Los resultados muestran que fue efectiva en reducir la ingesta de sodio y mantener la ingesta de niveles adecuados de casi todos los nutrientes excepto de vitamina B12, que disminuyó de forma significativa en el grupo de intervención respecto al

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

control (*P*=0,02), calcio, folato, hierro y fibra que estaban en torno al 67% del valor de referencia. La anemia estaba presente en ambos grupos sin asociación significativa con la dieta y sin correlación con la ingesta de hierro (r=0,38; *P*=0,2).

Se identificaron cinco trabajos que evaluaron la posible relación entre la actividad de la enfermedad y el daño asociado al LES con los ácidos grasos poliinsaturados.

El ECA de Wright *et al.* (n=60) se observó un efecto positivo del suplemento de 1,8 g de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 1,2 g de docosahexaenoico (DHA) al día en la actividad de la enfermedad con la disminución de las puntuaciones globales en dos escalas, así como de determinados síntomas individuales a las 12 y 24 semanas respecto a la situación basal, mientras que en el grupo placebo no hubo ningún cambio (*P*<0,001).[465] ECA 1++

Resultados similares obtuvieron Duffy *et al.* (n=52) que evaluaron el efecto de un suplemento de 0,540 g de EPA y 0,360 de DHA al día, sobre todo en los dominios neuromotor, tegumentario y de laboratorio.[467] ECA 1+

El ECA cruzado de Walton (n=27) obtuvo un efecto beneficioso del suplemento de EPA junto con una dieta baja en grasas (< 20% de la energía) comparado con la misma dieta y placebo (*P*<0,01), basándose en un set individualizado de variables según criterios de LES y parámetros analíticos que los autores no informan de forma detallada.[466] ECA 1-

Un estudio transversal (n=114) encontró una correlación negativa entre la concentración de EPA y DHA en el tejido adiposo y la actividad de la enfermedad (SLEDAI) (*P*<0,001), así como una correlación positiva entre la ingesta de omega-6 y el daño acumulado (r=0,20; *P*=0,045) y la actividad lúpica (r=0,21; *P*=0,028).[468] E. transversal 3

Davies *et al.*[464] no observaron cambios en ninguna de estas medidas de resultado (daño y actividad lúpica) con ninguna de las dos dietas analizadas. ECA 1+

El efecto de los ácidos grasos poliinsaturados en los marcadores de riesgo cardiovascular y en la función vascular se evaluaron en dos ECA y un estudio trasversal.[465,467,468]

Los resultados de un ECA (n=60), que comparaba suplementos de omega-3 con placebo, mostraron disminución de ácido araquidónico y aumento de los ácidos EPA y DHA en la membrana plaquetaria comparado con el grupo placebo (*P*=0,001, *P*=0,044, *P*=0,012, respectivamente), así como una correlación positiva entre los ácidos EPA (r= 0,56; *P*=0,002) y DHA plaquetarios (r=0,43; *P*=0,026) y la dilatación mediada por flujo. (21) Además la función endotelial mejoró en el grupo intervención respecto a la basal (*P*<0,001), mientras que no ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

cambió con placebo. Al final del seguimiento (24 semanas), los niveles de 8-isoprostanos habían disminuido tanto en el grupo de omega-3 (P=0,007) como en el placebo (P=0,027).[465]

Duffy *et al.* también encontraron niveles mayores de EPA y DHA en la membrana plaquetaria con el suplemento a dosis bajas de estos ácidos comparando con los niveles basales (P<0,05).[467] — ECA. 1+

Por último, Elkan *et al.* (n=114) observaron que el porcentaje de los ácidos EPA y DHA en el tejido adiposo correlacionó negativamente con la presencia de placa arterial (P≤ 0,002) y positivamente con la concentración de apolipoproteina A1 (P≤ 0,004), mientras que el porcentaje de omega-6 y ácido linoleico tuvieron una correlación positiva con la presencia de placa (P<0,03), y el último, además, lo hizo negativamente con la apolipoproteína sérica (P=0,037).[468] — E. transversal 3

Un estudio prospectivo (n=216) llevado a cabo en Japón, no obtuvo resultados significativos que relacionaran la dieta con el curso de la enfermedad y el daño vascular. Después de analizar múltiples variables, tras un seguimiento de cuatro años, sólo se observó una asociación inversa significativa entre la ingesta de vitamina C y la actividad de la enfermedad (P=0,005), pero no con la ingesta de suplementos de vitamina C.[469] — E. observacional 2-

Resumen de la evidencia

2+/2-/3	Las personas con LES fumadores tienen más riesgo de sufrir manifestaciones cutáneas y un incremento de la actividad global de la enfermedad que los no fumadores, aumentando dicho riesgo a mayor intensidad y duración del tabaquismo.[423,450,451]
3	Los enfermos de LES fumadores tienen un nivel de CVRS más bajo que los no fumadores.[452]
1+/1-	El ejercicio físico aeróbico mejora la capacidad aeróbica y funcional, así como la tolerancia al ejercicio en los pacientes con baja o moderada actividad del LES.[442,454–456]
1+/1-/ 2-	Varios estudios han mostrado una mejoría de la astenia y la vitalidad con el ejercicio físico en pacientes con baja o moderada actividad del LES.[442,454,456–458]
1+/2-/3	El ejercicio físico, aeróbico y no aeróbico, no aumenta la actividad del LES ni empeora los síntomas.[454–456,458–460]
2-/3	No se ha observado incremento del daño asociado al LES en los pacientes que realizan ejercicio aeróbico.[457,460]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

3	La baja actividad física y el sedentarismo en personas con LES se asocia con aumento de aterosclerosis subclínica y de marcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular.[460,461]
1+/1-/2-	La evidencia sobre el efecto del ejercicio en la ansiedad, depresión y el dolor es contradictoria. No se ha observado efecto perjudicial en estas áreas. No hay evidencia de una mejoría de la calidad del sueño debido al ejercicio físico.[442,454,458,459]
1-	El ejercicio aeróbico puede mejorar la CVRS de las pacientes con LES estable.[442]
1++/1+/1-/3	El consumo de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA tienen un efecto positivo sobre la actividad de la enfermedad a corto plazo, disminuyendo tanto los índices globales como diversos síntomas individuales.[465–468]
1++/1+	Los suplementos con dosis bajas de EPA y DHA provocan un aumento de su concentración y una disminución del ácido araquidónico en la membrana plaquetaria. Mejoran la función endotelial y reducen el nivel de 8-isoprostanos.[465,467]
3	Se ha observado una asociación positiva entre la concentración de omega-3 en el tejido adiposo con la apolipoproteína A1 y negativa con la presencia de placa arterial. Sin embargo, el omega-6 y el ácido linoleico se asocian con el aumento de la actividad y del daño asociados al lupus y con la presencia de placa arterial.[468]

Recomendaciones

√	Se recomienda la adopción de medidas activas de cara a conseguir el abandono del hábito tabáquico en todos los pacientes con LES. Este objetivo es de particular importancia no sólo por el efecto del tabaco sobre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida, sino por su asociación causal con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, infeción y cáncer.
B	Se recomienda la promoción del ejercicio físico regular en las personas con LES estable con actividad de la enfermedad baja o moderada.
C	Se sugiere evitar el sobrepeso y el sedentarismo en todas las personas con LES.
C	Se sugiere recomendar a las personas con LES una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

5.4. Fotoprotección

Preguntas a responder:

- ¿Está indicada la fotoprotección en todas las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Cuáles son las medidas eficaces de fotoprotección?

Los componentes biológicamente activos de la radiación ultravioleta (UV) son UV B (UVB) de entre 290 y 320 nm, y la UV A (UVA) que tiene una longitud de onda comprendida entre 320 y 400 nm. La radiación UVB causa un impacto directo sobre el ADN y las proteínas, da lugar a las quemaduras y a largo plazo favorece la carcinogénesis. La radiación UVA es capaz de penetrar más que la radiación UVB, produciendo un daño indirecto mediante la génesis de radicales libres. Es la responsable de la pigmentación inmediata, del fotoenvejecimiento, la fotocarcinogénesis y las fotodermatosis. La radiación UV a nivel del mar contiene un 95-98% de radiación UVA y un 2-5% de radiación UVB.[470] La radiación infrarroja (IR) es la fracción mayoritaria de espectro solar que llega a superficie terrestre, y es responsable de la acción calórica. A pesar de su baja energía, no es inocua, y potencia el daño causado por la radiación UV.[471]

La fotosensibilidad es uno de los principales síntomas del lupus eritematoso cutáneo (LEC) y sistémico. El papel de la radiación UV en la inducción de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso es un hecho bien reconocido, basado en la observación de que las lesiones se localizan preferentemente en áreas fotoexpuestas. Además suelen exacerbarse en verano o en las semanas posteriores a una exposición solar.[472,473]

La protección frente a la radiación UV mediante el uso de filtros solares se ha ido perfeccionando con el paso del tiempo. En 1928, los primeros filtros solares fueron diseñados para evitar la quemadura solar;[474] pero en la actualidad son bien conocidos otros efectos perjudiciales de la radiación UV como las quemaduras solares, la fotosensibilidad, la fotodermatosis, la inmunosupresión, el fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis,[475] por lo que se han diseñado estrategias para elaborar fotoprotectores que combinen varios filtros para minimizar estos efectos deletéreos.

E. cohorte 2-

Con el fin de conocer la relación de la fotosensibilidad en el lupus eritematoso con la historia de los pacientes, el subtipo de lupus eritematoso y la presencia de autoanticuerpos, se llevó a cabo un estudio observacional en pacientes con tres subtipos de lupus (n=100), 46 lupus eritematoso discoide (LED) crónico, 30 LEC subagudo y 24 LES.[476]

Se realizó una prueba de fotosensibilidad a la radiación UVA, UVB y a la luz visible a todos los pacientes. Se observó una reacción anormal a la radiación UV y a la luz visible en el 93% de los pacientes con lupus eritematoso (87 pacientes con lupus eritematoso reaccionaron a los rayos UVB, 83 pacientes a los rayos UVA y siete a la luz visible). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reacción anormal a la radiación (UVA y UVB) entre los subtipos de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

lupus eritematoso.

Sesenta y nueve pacientes presentaron una historia que sugería una forma de lupus fotoagravada o fotoinducida. Se confirmó una fotoprovocación en 65 de estos pacientes que presentaba también un historial de fotosensibilidad. De los 31 pacientes sin historia de fotosensibilidad, 28 reaccionaron de forma anormal a la radiación UV. En este caso, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reacción anormal a la radiación entre los subtipos de lupus eritematoso. No se observaron diferencias en los patrones de anticuerpos entre los pacientes con lupus eritematoso fotosensible.

Otro estudio se llevó a cabo en 405 pacientes con diferentes formas de lupus eritematoso a los que se les realizó un test de fotoprovocación.[477] En total se observaron lesiones de la piel provocadas por la radiación UV en el 54% de los pacientes, el 42% reaccionaron solo a la radiación UVB y el 34% solo a la radiación UVA. E. cohorte 2-

Se produjeron lesiones de la piel característicos para lupus eritematoso en 175 (54%) de 323 pacientes; 137 pacientes (42%) reaccionaron sólo a la irradiación UVB, y 110 (34%) a sólo la irradiación UVA. El 60% de los pacientes eran conscientes de un efecto adverso de la luz solar sobre su enfermedad y el 62% mostró una reacción patológica al test. Esta reacción patológica fue generada también en el 58% de los pacientes que negaban cualquier efecto de la exposición al sol sobre su enfermedad.

Se identificó a un grupo de 30 pacientes con LES fotosensibles y se comparó con otros 30 pacientes no fotosensibles con el fin de determinar la prevalencia de la toxicidad frente a la luz fluorescentes.[478] Trece de los 30 pacientes fotosensibles (43%) frente a dos pacientes no fotosensibles (7%) informaron de una exacerbación de la enfermedad tras la exposición a la luz fluorescente. La mayoría de los síntomas se experimentaron en la primera hora tras la exposición y fueron similares a los experimentados tras la exposición al sol. Doce pacientes fotosensibles y dos no fotosensibles describieron fatiga leve tras una exposición prolongada (P<0,001). El uso de pantallas acrílicas difusoras disminuyó en un 33% la emisión de radiación UVA y en un 94% UVB. Casos/ controles 2+

Herzinger *et al.*[472] realizaron un análisis histórico de 66 pacientes con LEC sometidos a un test de fotoprovocación, a los que se les había aplicado un fotoprotector de amplio espectro que contenía parsol 1789, uvinul N539, uvinul T150, Mexoryl XL y dióxido de titanio. De los 51 pacientes que presentaron lesiones de lupus en el área irradiada con la combinación de UVA/UVB, el 96% sólo presentó lesiones en la zona donde no se había aplicado previamente el filtro solar. En las zonas protegidas casi la mitad de los pacientes mostraron hiperpigmentación. E cohorte 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Al igual que otros autores, observaron que la combinación de radiación UVA/UVB fue más eficaz en reproducir las lesiones de lupus cutáneo en estos pacientes, por lo que concluyen que un filtro solar que proteja frente a ambos tipos de radiación UV puede ser una medida de prevención útil.

En concreto, Lehmann *et al.*[479] seleccionaron a una cohorte de 128 pacientes con diferentes formas de lupus eritematoso a los que se les realizó un test de fotosensibilidad. E. cohorte 2+

El 43% de los pacientes dieron un resultado positivo al test de fotosensibilidad. En el 53% de los pacientes con una lesión inducida, ésta fue provocada por la combinación de radiación UVA/UVB, en el 33% solo por UVB y el 14% por UVA.

El 50% de los pacientes conocía el efecto de la luz solar sobre su enfermedad. Se observó una reacción patológica al test en el 66% de estos pacientes, frente al 46% de los pacientes que negaban cualquier efecto de la exposición al sol sobre su enfermedad.

Un estudio transversal se llevó a cabo con el fin de explorar la relación entre la exposición a la luz solar y las medidas de protección de la luz UV con los resultados clínicos en el LES (n=60).[480] E. descriptivo 3

Se empleó un cuestionario para evaluar las conductas de exposición de la luz solar, el uso de medidas protectoras y la repercusión de la exposición sobre las manifestaciones de la enfermedad.

El 98,3% de los pacientes conocía el efecto de la luz solar sobre su enfermedad. El 81,7% de los pacientes creía que la luz solar agravaba su enfermedad. Después de una breve exposición a la luz solar directa el 71,2% de los pacientes informó de fotosensibilidad, el 81,5% de artralgias, el 40% de hinchazón de las articulaciones, el 76,7% de anorexia, el 71,2% de fiebre, el 66,7% de cansancio y el 66,7% de escalofríos. En general, el 80% de los pacientes presentaron al menos un síntoma asociado con la exposición a la luz solar.

Sin embargo, solo el 50% de los pacientes informaron del uso de protección solar, con factor de protección de 15 o más, y menos del 40% usaba sombreros o ropas de manga larga para protegerse de la exposición a la luz solar.

Los pacientes que utilizaban regularmente protector solar tuvieron menor compromiso renal (13,3 *vs.* 43,3%), trombocitopenia (13,3 frente a 40%), hospitalizaciones (26,7 *vs.* 76,7%) y exigencia de tratamiento con CFM (6,7 frente a 30%) que los pacientes que no lo utilizaron (P<0,05).

En un ECA, doble ciego, se comparó la eficacia de un filtro solar de amplio espectro frente a su vehículo en 25 pacientes con distintos ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

subtipos de LEC y fotosensibilidad que fueron sometidos a fotoprovocación con lámparas UVA/UVB y lectura de fotoparche durante tres días consecutivos.[481] Ninguno de los 25 pacientes presentó lesiones características de LEC en las zonas irradiadas en las que se había aplicado previamente el filtro solar; sin embargo, el 72% de los pacientes desarrolló lesiones en las áreas no tratadas o en las que se había aplicado el vehículo.

En el año 2000, Stege *et al.*[482] compararon tres protectores solares ya comercializados en 11 pacientes con lupus cutáneo que fueron sometidos a fotoprovocación con radiación UVA y UVB. En este estudio doble-ciego e intracontrol, se observó que el protector solar que contenía la combinación de Mexoryl SX y Mexoryl XL, éste último eficaz frente a UVA/UVB, fue capaz de prevenir las lesiones cutáneas en el 100% de los pacientes. Además, los pacientes presentaron una menor expresión de la molécula de adhesión intercelular tipo 1 en las áreas protegidas con el protector que contenía el filtro Mexoryl XL, con respecto a la expresión del ARNm de la molécula de adhesión intercelular tipo 1 en las lesiones cutáneas inducidas por la irradiación. Esta molécula de adhesión participa en la interacción de los queratinocitos con los linfocitos T que infiltran la dermis, y este fenómeno puede observarse de una a dos semanas antes de la aparición de las lesiones clínicas.

ECA
1-

Recientemente, la EUSCLE evaluó la eficacia de los diferentes tratamientos y medidas de prevención empleadas mediante un cuestionario en el que participaron más de 1000 pacientes diagnosticados de LEC.[483]

E. transversal
3

Se observó que un 84% de los pacientes usaban fotoprotectores de amplio espectro, siendo éstos más eficaces en los pacientes con lupus eritematoso. La eficacia global de los filtros solares para la prevención de lesiones de la piel fue del 94,7%. El índice CLASI fue menor en aquellos pacientes que solían aplicarse el filtro solar frente a los que no lo hacían.

Resumen de la evidencia

2-	La mayoría de las personas con lupus presenta fotosensibilidad en mayor o menor grado, sin diferencias por subtipos de lupus (LED crónico, LEC subagudo, LES).[476,477,479]
3	Las personas con LES que utilizan protector solar tópico de manera regular parecen tener una menor afectación renal, menor trombocitopenia, menos hospitalizaciones y necesitan menos tratamiento con CFM que los que no lo utilizan. Por tanto, el uso de protector solar se asocia a un mejor pronóstico,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	reduciendo el riesgo de daño renal y la necesidad de tratamiento inmunosupresor.[480]
3	Además de fotosensibilidad, después de un breve período de exposición a la luz solar, se producen otras manifestaciones clínicas como cansancio, artralgias, hinchazón de las articulaciones, anorexia, fiebre y escalofríos.[480]
2+	La exposición a la luz fluorescente, especialmente en aquellos pacientes que muestran fotosensibilidad, produce una exacerbación de los síntomas del LES.[478]
1++	La fotoprotección protege frente a las lesiones asociadas a la radiación de la combinación de UVA y UVB.[472,481]
2-	La fotoprotección protege de la hiperpigmentación solo en la mitad de los casos.[472]
3	Los fotoprotectores de amplio espectro muestran una alta eficacia en la prevención de lesiones de la piel en las personas con LES.[483]

Recomendaciones

A	Se recomienda el uso regular de fotoprotectores de amplio espectro con alto índice de fotoprotección solar que deben ser aplicados en cantidad adecuada (2 mg/cm^2) uniformemente en todas las áreas fotoexpuestas entre 15 y 30 minutos antes de la exposición y reaplicados cada dos horas y/o después de la inmersión y sudoración.
√	Se sugiere informar y educar sistemáticamente a las personas con LES, particularmente aquellos con lupus cutáneo o que refieren una historia de fotosensibilidad, sobre las medidas de fotoprotección y la importancia de su uso para un mejor control de su enfermedad y evitar la aparición de otros síntomas.

5.5. Programas educativos a pacientes

Preguntas a responder:

- ¿Son efectivos los programas educativos estructurados desde enfermería dirigidos a personas con lupus eritematoso sistémico?

En la literatura hay poca evidencia disponible sobre la efectividad de los programas educativos estructurados de enfermería para las personas con LES, ya sean de forma individual o grupal. La respuesta se fundamenta en ocho estudios aunque solamente uno de ellos trata de responder a esta pregunta.[484]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En un ECA, se asignó a personas con LES y sus parejas al grupo experimental (n=64) que recibieron una intervención educativa teórica diseñada para mejorar la autoeficacia, la comunicación en la pareja sobre el LES, el apoyo social y la resolución de problemas; consistió en una sesión de 1 hora con una enfermera educadora, seguida de asesoramiento telefónico mensual durante seis meses. Los pacientes en el grupo de control (n=58) y sus parejas recibieron una atención control, incluyendo una presentación en video de 45 minutos sobre el LES y llamadas telefónicas mensuales. ECA 1+

A los 12 meses (6 meses después de acabar la intervención), se obtuvieron mejoras significativas en el apoyo social (*P*=0,03), la autoeficacia (*P*=0,02), la comunicación entre la pareja (*P*=0,03) y una disminución de los niveles de astenia (*P*=0,02) en el grupo experimental en comparación con el control. También mejoró de forma significativa el estado de salud mental global, medido mediante el cuestionario SF-36 (*P*=0,04).[485]

Otro ECA, con una intervención psico-educativa individual (n=55) basada en consejo telefónico relacionado con seis conductas (autocuidado en el manejo de la astenia, habilidad de comunicación, eliminación de barreras de los cuidados médicos, automanejo con la medicación, monitorización de síntomas y métodos de control del stress), mejoró los resultados de salud a corto plazo, relacionados con la función física y el apoyo social, en pacientes con LES.[486] ECA 1+

Un último ECA (n=15) sugiere que el estado psicológico de los pacientes con LES mejora de forma significativa a través de intervenciones de asesoramiento también telefónicas (de 30 minutos, cada 4-6 semanas durante seis meses) centradas en el paciente y realizadas por expertos en asesoramiento.[487] ECA 1-

Un estudio cuasi-experimental (n=41), examinó los efectos de un curso de automanejo para el LES consistente en seis sesiones de dos horas semanales para grupos de 10 a 15 adultos alfabetizados de todas las edades. El grupo control no recibió ninguna intervención. En los pacientes del grupo experimental se observó una significativa mejora de la astenia (*P*=0,049), la depresión (*P*=0,025), las habilidades de manejo (*P*=0,007) y autoeficacia (*P*=0,001). No hubo cambios significativos en el dolor y la actividad de la enfermedad después de la intervención.[488] ECnA 1-

Un estudio (n=17) sugirió que intervenciones psico-educativa es grupales en mujeres con LES entre 25-60 años con deterioro cognitivo, mejoraban la autoeficacia en la memoria, la cual correlacionaba proporcionalmente con la CVRS de estas pacientes.[489] E. observacional 2-

Otro estudio sugirió que un curso de autoayuda (*SLE Help Course*) reducía la astenia y los niveles de depresión y aumentaba las E. observacio-

Han transcurrido mas de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

habilidades en el uso de técnicas de relajación y ejercicio físico. Este curso fue impartido a 313 pacientes con LES en 17 lugares distintos de USA, con el objetivo de promocionar el autocuidado, usando una variedad de métodos educativos y de modificación de comportamiento.[490]

nal 2-

Otro estudio observacional (n=34) cuyo objetivo era evaluar una intervención psicológica específica dirigida a mejorar las habilidades de manejo de los pacientes con LES e intervenir en los niveles de depresión, ansiedad y carga mental entre otros, estableció que una intervención psico-educativa grupal de seis meses de duración a través de técnicas psicoterapéuticas, mejoró los resultados de salud mental en pacientes con LES, encontrando mejorías significativas en los niveles de depresión y ansiedad de estos pacientes.[491]

E. observacio-nal 2-

Finalmente, se ha realizado recientemente un estudio para evaluar un programa educativo impartido por enfermería, fisioterapia y terapia ocupacional en pacientes con LES (n=23). Se observó que los resultados de este programa educativo en LES fueron significativos en mejorar la CVRS, la percepción del manejo de la enfermedad y del dolor crónico en estos pacientes.[484]

E. observacio-nal 2-

Resumen de la evidencia

1+/1-	Los programas estructurados dirigidos a personas con LES son efectivos en reducir la astenia, la depresión y en mejorar las habilidades de manejo y autoeficacia en estos pacientes.[485,488]
1-	El estado psicológico del paciente con LES podría mejorar de forma significativa a través de intervenciones de asesoramiento telefónicas centradas en el paciente.[487]
1+	Los resultados de salud relacionados con la función física y el apoyo social en personas con LES podrían mejorar a través de una intervención psico-educativa individual basada en consejo telefónico.[486]
2-	La intervención psico-educativa grupal podría mejorar los resultados de salud mental en personas con LES.[491]
2-	Un programa educativo formativo multidisciplinar en LES, fue efectivo en mejorar la CVRS y en la percepción del manejo de la enfermedad y del dolor crónico en estos pacientes.[484]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Recomendaciones

C	Se sugiere la realización de programas educativos estructurados por profesionales de enfermería dirigidos a personas con LES.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

6. Manejo de las manifestaciones clínicas específicas

6.1. Nefritis lúpica

6.1.1. Indicación de biopsia renal

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los criterios para recomendar una biopsia renal?

Las personas con LES y con alteraciones de la función renal presentan patología renal encuadrable, la mayoría de las veces, dentro de las lesiones de NL. Para caracterizar mejor la naturaleza y el grado de afectación, resulta necesario disponer del estudio histológico mediante biopsia renal. Las biopsias deberían de ser evaluadas por nefropatólogos expertos que, tras el estudio con técnicas de microscopia óptica, inmunofluorescencia y si fuera preciso, microscopia electrónica, caracterizarán las lesiones a nivel glomerular, intersticial y vascular. Aunque por la forma de presentación clínica en muchas ocasiones la biopsia renal mostrará una clase previamente sospechada, la confirmación diagnóstica y la extensión de los grados de lesión, permitirá ajustes en los tratamientos inmunosupresores tanto en intensidad como en duración de forma que el objetivo de lograr una situación de remisión completa sea razonable. Por tanto, la biopsia renal se considera hoy día el *gold standard* para la mayoría de actuaciones diagnósticas en NL. Sin embargo, existen áreas de incertidumbre como cuando se deben repetir las biopsias durante el tratamiento, que deberían ser evaluadas en estudios prospectivos diseñados para esos objetivos.

La afectación renal en el LES alcanza en nuestro entorno al 40% de los pacientes en algún momento de la evolución de su enfermedad. Su presencia condiciona, de forma independiente, un pronóstico vital desfavorable.[492]

E. cohortes 2+

En el momento actual, la clasificación histopatológica alcanzada por consenso de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) en 2003 aporta más precisión y menos solapamiento respecto a anteriores clasificaciones como la de la OMS (Anexo 6).[493]

Opinión expertos 4

Esta nueva clasificación permite también una mejor comunicación entre patólogos y clínicos, siendo al mismo tiempo, una herramienta útil para estandarizar y evaluar actuaciones terapéuticas y establecer pronósticos de supervivencia renal.[494–496]

Opinión expertos 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Las alteraciones analíticas que deben estar presentes para recomendar una primera biopsia renal (salvo que esté expresamente contraindicada) están relacionadas con elevación de la creatinina sérica y/o presencia de proteinuria (mayor de 0,5 g/día). Estas alteraciones analíticas pueden presentarse de forma aislada o combinada con la presencia de sedimento activo.[12,45,496]

Opinión expertos 4

En biopsias renales practicadas a pacientes con lupus silente predominaron las clases I y II, en un estudio realizado en España, la supervivencia renal fue del 98% tras un seguimiento de 46 meses, sin correlación con la clase de lesión renal.[497]

E. cohortes 2+

En un estudio de 21 pacientes con alteraciones analíticas de NL pero con proteinuria de 24 horas inferior a 1 g y a los que se realizó biopsia renal por otras alteraciones, mostró patología renal en 16 (77%): tres con clase II; 10 con clase III; dos con clase ev y una de clase V. Estos autores abogan por indicar el estudio renal con biopsia ante alteraciones analíticas leves-moderadas ya que en 13 de sus casos la caracterización del tipo de NL permitió modificar el tratamiento inmunosupresor.[498]

E. cohortes 2-

El informe de la biopsia renal en NL debería incluir además de la clase, las lesiones de actividad, cronicidad, lesiones tubulares y vasculares (Anexo 6).[499,500] Una mayor puntuación en lesiones de cronicidad correlaciona negativamente con la supervivencia renal.[501,502]

E. cohortes 2+

Un estudio realizado por cinco nefropatólogos que analizan 126 biopsias (87 primeras y 39 sucesivas) obtenidas de 87 pacientes con NL de tipos proliferativo incluidas en un ensayo clínico controlado, permitió concluir que existía un elevado grado de concordancia, que resultó muy elevado para los índices de actividad (CCI= 0,716) y menor para los de cronicidad (CCI= 0,494).[503]

E. cohortes 2+

En esta línea, otro estudio, que reevaluó 99 biopsias de riñón de pacientes con NL comparando la antigua clasificación (OMS) frente a la nueva clasificación (ISN/RPS), evidenció que con la nueva clasificación la clase IV-G tenían un peor pronóstico renal que la clase IV-S. Cuando analizaron puntuaciones globales de cada biopsia la supervivencia renal fue peor en los pacientes con mayor puntuación respecto a los de menor puntuación.[504]

E. cohortes 2+

En otras ocasiones, la correlación clínico patológica entre las clases IV-S y IV-G ha resultado pobre, circunstancia que refleja la dificultad de que una única biopsia sea representativa del parénquima renal o la posibilidad de transformaciones entre clases.[505]

E. cohortes 2-

Las diferencias clínicas y morfológicas encontradas en pacientes con NL clase IV, bien sea la IV-S o la IV-G, podrían ser debidas a distinta patogénesis, tal como en un estudio patológico de una serie de 65 biopsias renales pudieron demostrar que esas dos lesiones de la clase

E. cohortes 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

ev expresaban grados de afectación renal que reflejarían la diferente presencia de inmunocomplejos.[506]

Adicionalmente, la biopsia renal puede ayudar a contraindicar tratamientos inmunosupresores, cuando las lesiones renales predominantes sean de estirpe crónica o también en casos de insuficiencia renal aguda (IRA) donde la biopsia renal muestra solo lesiones agudas tipo necrosis tubular aguda y/o lesiones de microangiopatía trombótica sugestivas de SAF.[507]

Serie de casos 3

Existe controversia ante la utilidad de biopsias renales repetidas como marcador de tiempo o intensidad de inmunosupresión. En general, no se recomienda repetir la biopsia renal ante una buena o razonable evolución quedando como indicaciones de rebiopsia la refractariedad al tratamiento o el inexplicado aumento de creatinina sérica o proteinuria,[496,500,508] incluyendo la sospecha de posibles nefropatías no relacionadas con lupus.[509]

E. cohortes 2+/2-

En una cohorte de 31 pacientes con NL que se biopsiaron dos o más veces durante 10,5 años por persistencia de proteinuria; síndrome nefrótico recidivante o empeoramiento de la función renal, el análisis multivariante de los hallazgos patológicos correlacionó con los cambios clínicos y resultó de utilidad para semilunas en más del 30% de los glomérulos e índice de cronicidad superior a cinco (sobre 12). Por ello, indicar una segunda biopsia por elevación de creatinina sérica o incremento de proteinuria, permitiría limitar la inmunosupresión, caso de encontrar índices de cronicidad elevados.[510]

E. cohortes 2+

En cambio, las biopsias repetidas por protocolo tienen una utilidad limitada ya que las lesiones proliferativas predominantes de las clases III y ev casi siempre se mantienen o, de forma excepcional, se transforman en nefropatía lúpica clase V.[511] Finalmente, es infrecuente que pacientes con biopsia inicial de tipo proliferativo muestren en la segunda biopsia, una clase no proliferativa. Sólo en casos en los que una primera biopsia fuera una clase no proliferativa estaría justificada la rebiopsia, ante una evolución clínico analítica adversa.[512]

E. cohortes 2-

Resumen de la evidencia

2+	La biopsia renal es una prueba diagnóstica de utilidad en la valoración de las lesiones renales de pacientes con sospecha de NL ya que condiciona el pronóstico del LES.[497]
2+	La clasificación ISN/RPS de la NL de 2003 define con mayor precisión y menos solapamiento las principales lesiones renales de pacientes lúpicos.[493–495,500,513]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2+	El informe patológico renal debería ser realizado por nefropatólogos expertos que puedan asegurar precisión en el establecimiento de la clase diagnóstica e índices de actividad y cronicidad y la afectación túbulo-intersticial y limitar así, las posibles variaciones interobservador.[499,503–505]
2+	La lesiones renales predominantes en pacientes con lupus silente suelen corresponder a clases I y II con buen pronóstico de supervivencia renal y sin correlación con la afectación histológica.[497]
2+	Las lesiones de cronicidad en la primera o sucesivas biopsias renales correlacionan con el pronóstico de la función renal y condicionan cambios en el tratamiento inmunosupresor.[501,507,510]
2+	No se recomienda repetir la biopsia renal en pacientes lúpicos que logran remisión o buena evolución clínica.[496,500,508,509]

Recomendaciones

B	Se recomienda la realización de biopsia renal a todos las personas con LES que presenten proteinuria confirmada ≥0,5 g/día, especialmente en presencia de sedimento activo y/o insuficiencia renal aislada sin explicación alternativa.
C	El estudio histopatológico renal debería informar además de la clase, el grado de actividad, cronicidad y presencia de lesiones vasculares e intersticiales.
C	No se recomienda la repetición rutinaria de la biopsia renal, que quedaría limitada a pacientes refractarios o con recidiva renal en los que se considere que el resultado pueda determinar un cambio terapéutico.

6.1.2. Objetivos terapéuticos

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos específicos?

Los objetivos terapéuticos específicos para pacientes con NL incluyen: a) alcanzar una remisión clínico-analítica completa o en su defecto, una remisión parcial; b) disminuir el riesgo de nuevos brotes de actividad; c) frenar la progresión de su enfermedad renal hacia estadios de insuficiencia renal que pudieran precisar de tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante; d) disminuir la mortalidad.

Sin embargo, en el momento presente quedan áreas de incertidumbre sobre fármacos "ideales"; grado de respuesta a obtener antes de pasar a pautas de mantenimiento; duración del periodo de mantenimiento; optimización del tratamiento en casos de recidivas, entre otros.[514]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

De acuerdo con el reciente documento de consenso EULAR/ERA-EDTA[6], los principales objetivos terapéuticos para la NL son:

Opinión expertos 4

1.- Preservar a largo plazo la función renal.

2.- Prevenir las recidivas.

3.- Evitar el daño secundario al tratamiento.

4.- Mejorar la supervivencia y la CVRS.

El tratamiento debe dirigirse a conseguir una respuesta completa o, en su defecto parcial, que debe producirse preferiblemente antes de seis meses y nunca más allá de 12 meses. Aunque no hay consenso en las definiciones de respuesta parcial y respuesta completa, el último consenso GEAS-SEMI/SEN[45] ha propuesto los siguientes criterios de respuesta:

Respuesta parcial: En pacientes con proteinuria basal ≥ 3,5g/24h, descenso de proteinuria < 3,5g/24h. En pacientes con proteinuria basal < 3,5g/24h, reducción de la proteinuria en > 50% en comparación con la inicial. En ambas situaciones estabilización (± 25%) o mejoría de la creatinina sérica respecto a valores iniciales.
Respuesta completa: Creatinina sérica < 1,2mg/dL (o descenso a valores iniciales o ± 15% del valor basal en aquellos con creatinina ≥ 1,2 mg/dL), proteinuria ≤ 0,5 g/24h, sedimento inactivo (≤ 5 hematíes, ≤ 5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos), albúmina sérica > 3 g/d.

En cualquiera de las clases de NL se tendrá especial atención al control de la presión arterial y a la desaparición de la proteinuria, ya que la eliminación elevada de proteínas en orina se considera un factor de riesgo adicional para la progresión de la enfermedad renal.[515]

Serie de casos 3

Para la normalización de la presión arterial y reducción de la proteinuria, se deben utilizar en primera elección fármacos del grupo de IECA o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA). La acción antiproteinúrica de estos fármacos es independiente del descenso de la presión arterial.[515-519]

E. cohortes 2+

El seguimiento de una cohorte de 80 pacientes (21%) de un total de 378 (LUMINA) que recibieron tratamiento con IECA permitió concluir que el 88,1% de los tratados frente al 75,4% de los no-tratados (*P*=0,01), estaban libres de afectación renal al cabo de 10 años (HR= 0,27; IC95%: 0,09-0,78).[520]

E. cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

4	De acuerdo con el reciente documento de consenso EULAR/ERA-EDTA[6], los principales objetivos terapéuticos para la NL son: 1.- Preservar a largo plazo la función renal. 2.- Prevenir las recidivas. 3.- Evitar el daño secundario al tratamiento. 4.- Mejorar la supervivencia y la CVRS.
2+/2-/3	El control de la tensión arterial y las medidas adyuvantes para disminuir la proteinuria son importantes para conseguir la remisión. Para ello se deben utilizar de primera elección fármacos del grupo de IECA o de ARA.[515–520]

Recomendaciones

D	Los principales objetivos terapéuticos para la NL son: 1.- Preservar a largo plazo la función renal. 2.- Prevenir las recidivas. 3.- Evitar el daño secundario al tratamiento. 4.- Mejorar la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud.
C	Para aumentar las probabilidades de remisión, se recomienda tratamiento adyuvante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina de cara a un buen control tensional y para disminuir la proteinuria

6.1.3. Refractariedad

Preguntas a responder:

- ¿Qué circunstancias definen una pauta terapéutica como ineficaz/refractario a tratamiento?

No existen definiciones estándar de refractariedad. Sin embargo, considerando el significado pronóstico adverso de no conseguir a los seis meses una reducción de la proteinuria basal de más del 50% o una proteinuria total por debajo de 1 g/24h, se ha propuesto la ausencia de remisión al menos parcial tras seis meses de tratamiento como el criterio principal de ineficacia.[12,45]

GPC

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Una de las primeras razones que hay que descartar antes de considerar un tratamiento como ineficaz, es el incumplimiento terapéutico. Este riesgo debe ser comentado con los pacientes en las primeras visitas y si se sospecha, puede ser una de la razones para realizar niveles de fármacos o para elegir en clases proliferativas, pautas de inducción con pulsos de CFM endovenoso.[521]	GPC
De acuerdo a las diferentes guías de tratamiento de la NL recientemente publicadas, se recomienda la opción de cambiar a otro fármaco entre los que han demostrado eficacia en primera línea: MFM por CFM o viceversa.[12,45,496]	GPC
Catorce de veintiún pacientes con NL III-V refractaria a más de dos regímenes inmunosupresores, respondieron satisfactoriamente a los 12 meses tras la combinación de MFM (1 g/día), tacrolimus (4 mg/día) y prednisona (< 10 mg/día), sin efectos secundarios que implicaran retirada del tratamiento.[522]	E. cohortes 2-
Un estudio observacional de cinco años en 17 pacientes tratados con tacrolimus por NL refractaria a MFM, objetivó una tasa de respuesta del 71%, con un 24% de recaídas.[523]	E. cohortes 2-
En 26 pacientes con NL resistente a CFM, tacrolimus a dosis entre 2-3 mg/día indujo un 88% de respuesta a los seis meses.[524]	E. cohortes 2-
En pacientes refractarios se ha utilizado rituximab (RTX) como medicamento de rescate. Una RS de 26 publicaciones analizadas con 300 NL tratadas y un seguimiento de 60 meses, muestra que RTX consigue remisiones parciales o completas en el 87% de pacientes con clase III; en el 76% de pacientes con clase ev y en el 67% de los de clase V respectivamente, sugiriendo que en casos seleccionados refractarios a otros inmunosupresores, RTX ha mostrado utilidad a dosis de 0,5-1 g los días uno y 15, ó 375 mg semanalmente durante cuatro semanas consecutivas.[76]	RS 2+
El análisis de un grupo de 164 pacientes seleccionados de cohortes europeas por refractariedad que fueron tratados con RTX, glucocorticoides (99%) e inmunosupresores (76%, CFM: 58 y MFM: 55) mostró a 12 meses remisión completa en 30%; remisión parcial en 37% y no respuesta el 33%. Los que no respondieron tenían en mayor medida síndrome nefrótico e insuficiencia renal.[525]	E. cohortes 2+
Las diferentes GPC de consenso de ACR GEAS-SEMI/SEN[45] y EULAR/ERA-EDTA[12] recomiendan en casos de NL refractaria sin respuesta satisfactoria al cambio de tratamiento de primera línea (CFM y MFM), utilizar RTX, anticalcineurínicos, Ig, belimumab o combinaciones de fármacos.	GPC

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente de su actualización.

Resumen de la evidencia

4	Se define refractariedad como la ausencia de remisión al menos parcial tras seis meses de tratamiento.[12,45]
4	En pacientes con NL refractaria se recomienda, como primera medida, asegurar un correcto cumplimiento terapéutico.[45]
GPC	Las GPC de consenso recientemente publicadas recomiendan en los pacientes con NL refractaria al tratamiento con CFM o MFM el cambio al otro fármaco de primera línea (MFM o CFM).[12,45,496]
2-	En pacientes refractarios a pautas inmunosupresoras estándares, la combinación de tacrolimus y MFM en un enfoque multidiana permite incrementar la inmunosupresión global con menores dosis individuales.[522]
2+	En pacientes refractarios a pautas inmunosupresoras estándares se ha utilizado con éxito RTX como medicamento de rescate.[367]
GPC	Las diferentes GPC de consenso de ACR[496], GEAS-SEMI/SEN[45] y EULAR/ERA-EDTA[6], recomiendan en casos de NL refractaria sin respuesta satisfactoria al cambio de tratamiento de primera línea (CFM y MFM), utilizar RTX, anticalcineurínicos, Ig o combinaciones de fármacos.

Recomendaciones

D	Se sugiere considerar como refractarios a aquellos pacientes que no alcancen la remisión al menos parcial tras seis meses de tratamiento.
D	En pacientes con nefritis lúpica refractaria se sugiere, como primera medida, asegurar un correcto cumplimiento terapéutico y verificar que las lesiones renales son reversibles.
D	A los pacientes con nefritis refractaria al tratamiento con ciclofosfamida o micofenolato se sugiere el cambio al otro fármaco de primera línea (micofenolato o ciclofosfamida)
D	En casos de nefritis refractaria sin respuesta satisfactoria al cambio de tratamiento de primera línea (ciclofosfamida y micofenolato), se sugiere utilizar rituximab, anticalcineurínicos, Ig, belimumab o combinaciones de fármacos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

6.1.4. Tratamiento de inducción

6.1.4.1. Tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa?
- ¿En qué condiciones el tratamiento de inducción con micofenolato aportaría ventajas sobre otros fármacos?

El tratamiento inmunosupresor de la NL debe organizarse en dos fases: una primera fase de inducción de la respuesta, con mayor dosis de fármacos, y una segunda fase de mantenimiento de la respuesta de una duración más prolongada pero con menores dosis de fármacos.

El objetivo principal del tratamiento de inducción es conseguir lo más precozmente posible una respuesta completa del episodio y el de mantenimiento, prolongar lo máximo posible esa respuesta completa o estado de quiescencia de la NL.[526,527]

Consenso expertos 4+

La terapia de mantenimiento la sugirió por primera vez el grupo del *National Institute of Health (*NIH),[384] al demostrar que prolongar la terapia inmunosupresora desde seis a 30 meses y añadir a glucocorticoides CFM intravenosa a dosis reducidas, disminuía las recaídas (60 *vs.* 13%*; P*=0,006) y aumentaba la supervivencia renal (*P*=0,037).

ECA 1+

Aunque existe controversia, los tiempos para lograr remisión durante la fase de inducción son variables ya que con frecuencia se aprecia mejoría clínico-analítica sin remisión, lo que no es óbice para que después de seis meses de tratamiento de inducción se pase a una fase de mantenimiento aunque hasta ese momento solo se hayan alcanzado objetivos parciales.[528] En un estudio de 212 pacientes canadienses, el tiempo para alcanzar respuesta completa puede tardar hasta cinco años manteniendo el mismo tratamiento inmunosupresor. Así, un 52% respondieron de forma completa a los dos años, y un 74% a los cinco años, siendo la proteinuria basal, el sexo masculino y la hipocomplementemia factores predictores de respuesta tardía.

E. cohortes 2+

Tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa

Para la consecución de objetivos en inducción de la NL, la terapia combinada con inmunosupresores y glucocorticoides ha demostrado mejor eficacia que la monoterapia corticoidea.[346,529–537]

El grupo del NIH en Bethesda ha publicado varios trabajos

ECC

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

comparando monoterapia corticoidea frente *a* glucocorticoides + CFM hace ya varias décadas.[531,534,535] El primero es una cohorte de 62 pacientes rebiopsiados a 18 meses. Los pacientes tratados solo con glucocorticoides presentaban mayor índice de cronicidad (P<0,0001) y actividad (P=0,01) que los pacientes con terapia combinada con algún inmunosupresor: AZA o CFM).[531] 1+

En 1986, el mismo grupo comunicó un ECC de 107 pacientes con diferentes pautas terapéuticas, que incluían monoterapia esteroidea, y combinada con AZA o CFM oral o ev.[532] A los cinco años de seguimiento, la probabilidad de no doblar creatinina sérica fue mayor en el grupo combinado con cualquier inmunosupresor que en monoterapia esteroidea, aunque sólo resulto significativo el grupo de CFM intravenosa versus monoterapia esteroidea. Cinco años después publicaban resultados similares en la variable enfermedad renal crónica avanzada (ERCA),[533] de manera que cualquier inmunosupresor o combinación de inmunosupresores (AZA +CFM oral a bajas dosis) fue superior a monoterapia esteroidea en el *end-point* ERCA.[532] ECC 1+

En 1996, este grupo publicó los resultados de un ECA de 82 pacientes tratados con tres pautas: 1) monoterapia corticoidea (oral + pulsos mensuales de MPred durante 12 meses), 2) terapia combinada con CFM intravenosa (6 pulsos mensuales + 8 trimestrales) + glucocorticoide oral, 3) 2 + 1. Seguimiento durante 5-8,5 años. La adición de CFM a cualquiera de las pautas corticoideas obtiene mejores resultados en respuesta, recaídas y tendencia a doblar creatinina sérica. Cinco años después,[346] logran ratificar este último *end-point* de doblar creatinina sérica a favor de la CFM (RR= 0,095; IC95%: 0,01-0,84).[534] ECA 1+

Sesso *et al.* no encontraron diferencias entre monoterapia corticoidea y combinada con CFM en doblar creatinina sérica en una pequeña cohorte brasileña de 29 pacientes seguidos durante 18 meses (P>0,20).[535]. Otros autores con mismos planteamientos encontrarán diferencias posteriormente al ampliar tiempo de seguimiento.[346] ECA 1-

Felson *et al.* publicaron un primer MA de ECC en el que encontraron menor deterioro de la función renal y menos muertes de causa renal en los pacientes tratados con terapia combinada (CFM + AZA) + prednisona en comparación con monoterapia corticoidea.[530] MA 1+

Bansal *et al.* publicaron en 1997 otro MA de 19 estudios. El análisis de los resultados combinados mostró que la terapia combinada con inmunosupresión fue superior en: mortalidad global y desarrollo de ERCA. El empleo simultáneo de CFM oral y AZA junto con glucocorticoides fue más efectivo que la prednisona sola en la reducción de la tasa de enfermedad renal en etapa terminal No hubo diferencias entre los distintos inmunosupresores.[536] MA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Flanc *et al.* publicaron en 2004 un nuevo MA con 25 ECA respecto a eficacia y seguridad del tratamiento combinado en la NL. La combinación de CFM con glucocorticoides frente a la prednisona en monoterapia redujo el riesgo de insuficiencia renal. Sin embargo, no hubo diferencias con respecto a mortalidad global, aunque sí mayor riesgo de insuficiencia ovárica. Ninguna de las terapias se relacionó con mayor incidencia de infecciones.[537]

MA
1++

Dosis de glucocorticoides en combinación con los inmunosupresores

La dosis glucocorticoidea empleada en ambas ramas del *Eurolupus Nephritis Trial* (ELNT) en pacientes europeos con LES fue pionera al sugerir que dosis mayores a 0,5 mg/kg/día de inicio precedidas por pulsoterapia de 750 mg durante tres días no añade beneficios en eficacia del tratamiento y sí menor seguridad del mismo.[538]

E. cohortes
2+

El estudio observacional de Ruiz-Irastorza *et al.*[345] comparó un grupo de 15 pacientes con NL biopsiada tratados con dosis iniciales de prednisona <30 mg/día (media 20 mg/día) con 30 controles históricos, pareados para edad, sexo y tipo de NL, que recibieron dosis altas de prednisona (media 50 mg/día). La mayoría de pacientes en ambos grupos (86%) fueron tratados con CFM. El grupo de dosis medias recibió además HCQ en el 100% de los pacientes frente a un 33% en el grupo de dosis altas. La dosis de MPred en pulsos también fue mayor en el grupo de dosis medias. Asimismo, el descenso de prednisona se llevó a cabo de una forma mucho más rápida en el grupo de dosis medias, con una mediana de semanas transcurridas hasta la reducción a 5 mg/día de 16 *vs.* 87 (p<0,001). La tasa de respuesta completa o parcial a los seis meses fue de 87% *vs.* 63%, respectivamente (P=0,055). A largo plazo, la remisión completa se alcanzó en el 100% de los pacientes con dosis medias frente a un 70% en el grupo con dosis altas (P=0,013). El número de rebrotes renales fue también menor en el grupo tratado con dosis medias (13 *vs.* 47%, P=0,008). Nueve pacientes en el grupo de dosis altas sufrieron complicaciones renales a largo plazo (cuatro trasplantes renales, tres hemodiálisis, dos muertes por nefritis activa) frente a ninguno en el grupo de dosis medias (P=0,02). La tasa respectiva de efectos adversos atribuibles a los glucocorticoides en los grupos tratados con dosis medias y altas de prednisona fue de 7 *vs.* 67% (P<0,0001). Es de destacar que en este estudio la toxicidad global asociada a glucocorticoides se relacionó con la dosis de prednisona acumulada a los seis meses y que, de forma más específica, el número de semanas transcurridas con dosis de prednisona por encima de 5 mg/día fue un predictor independiente de la presencia de fracturas osteoporóticas.

E. cohortes
2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Ochenta y un pacientes de un ECC abierto recibieron en inducción tres pulsos iniciales de MPred seguidos de MFM. 42 se asignaron aleatoriamente a dosis de prednisona de 1 mg/kg/día (oscilando entre 45 y 70 mg/día), en tanto que en 39 pacientes esta dosis se redujo a la mitad. En ambos grupos la prednisona se redujo de forma gradual, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 y 10 mg/día y 5 y 2,5 mg/día, respectivamente, con reducción a 5 mg/día en un plazo máximo de 24 semanas). La respuesta a los seis meses fue similar en ambos grupos, pero las complicaciones infecciosas (sobre todo herpes zoster) fueron más frecuentes en el grupo de mayor dosis esteroidea (*P*=0,05).[342]

ECC
1-

El estudio observacional de Fischer-Betz *et al.* analizó el curso clínico de 40 pacientes con primer episodio de NL tratados con 12 pulsos de CFM intravenosa, a los que no se administró prednisona de forma rutinaria, sino en función de las manifestaciones extrarrenales del lupus. 37,5% de los pacientes recibieron HCQ. Cuando se comparó la evolución de los pacientes que recibieron una dosis de prednisona inicial ≥ 20 mg/día *vs.* < 20 mg/día, la tasa de respuesta completa fue 52,5% y 71,4%, respectivamente (*P*=0,37). La frecuencia de infecciones fue similar en ambos subgrupos. A largo plazo, el riesgo de recidivas fue similar (dosis: < 20 *vs.* ≥ 20 mg/día; HR: 0,73; IC95%: 0,25–2,12; *P*=0,57).[344]

E. cohortes
2+

La pulsoterapia con 500 mg MPred intravenosa durante tres días empleada en casos más graves de NL parece tener misma eficacia que dosis mayores y con menos efectos secundarios, según un trabajo longitudinal de 20 casos comparados con controles históricos.[539]

Serie de casos
3

Elección del tratamiento inmunosupresor de inducción de la nefritis lúpica proliferativa

Para la inducción de remisión en la NL proliferativa, la CFM intravenosa en pulsos ha mostrado, a lo largo de los años, eficacia probada.[346,529–537]

Sin embargo, su elevada asociación con amenorrea[540–545] entre otros efectos adversos, ha condicionado una disminución progresiva de dosis y la introducción de otros inmunosupresores.

Las pautas de CFM más usadas en inducción son:

- Pulsoterapia 0,75-1 g/m^2 mensual durante 6-8 meses.[386,538,540,545–547]

- Pulsoterapia 500 mg intravenosa cada 15 días durante tres meses.[386,538,545]

1++
2+

Estudios comparativos entre ambas pautas no han mostrado

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

diferencias significativas en eficacia ni en efectos secundarios,[542–546] si bien la de mayor dosis acumulada se ha ensayado en población europea y americana con NL posiblemente más graves[384,386,538,545] y, la de menor dosis sobre todo en población egipcia y europea con un 70-85% de caucásicos y NL algo menos agresivas.[386,538,545]

En el ELNT con 90 pacientes caucasianos, creatinina basal 1,15; proteinuria 3,04; índice de actividad: 9,9 e índice de cronicidad: 0,8 se comparó "minibolus" quincenales de CFM (500 mg) como inducción frente a seis pulsos (0,75g/m^2) mensuales + dos trimestrales. Tras 42 meses de seguimiento (8-62), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Las infecciones graves difirieron si bien de forma no significativa (17 *vs.* 7 episodios*; P*=0,20). La incidencia de amenorrea fue baja y similar en ambos grupos[538]. Los resultados se mantienen tras un seguimiento a 10 años.[548]

ECA
2++

Un grupo egipcio,[386] siguiendo el protocolo del ELNT, publicó su experiencia de 46 pacientes con un año de seguimiento. No encuentran diferencias entre ambos grupos en términos de supervivencia renal ni en brotes.

ECA
1+

Uniendo estos dos estudios un MA,[549] en términos de eficacia y seguridad en inducción, se inclina a favor de la dosis baja de CFM quincenal (RR= 0,45; IC95%: 0,20-1,09; *P*=0,053 para fallo de tratamiento y RR= 0,68, IC95% 0,52-0,90*; P*=0,008 para riesgo de infección).

MA de ECA
1+

En un análisis de supervivencia, Mitwali *et al.* publicaron sus resultados en 117 pacientes tratados con distintas pautas de CFM iv. El grupo I (n=73) recibía seis pulsos mensuales + seis bimensuales de 10 mg/kg. Grupo II (n=44) la mitad de dosis por pulso pero 18 bimensuales. Seguimiento de 6,7±3 años. Sin diferencias en parámetros de filtrado glomerular, la proteinuria fue menor así como la amenorrea y neoplasias fueron menores también en el grupo II.[385]

ECA
1+

En los últimos años, el MFM vía oral ha demostrado también eficacia y seguridad en éste ámbito[389,546,549–553]. Con respecto a la CFM, se ha visto igualdad en eficacia en estudios de primer nivel -ECA-[546,549,552,553] y superioridad en otros de primer y segundo nivel.[388,554–556] Algunos estudios o MA de los mismos han demostrado mejor perfil de seguridad de MFM con respecto a CFM en infecciones,[557] leucopenia,[549,551,555,558] alopecia [552,555,559] y amenorrea.[546,549,552,555,558,559] Con respecto a alteraciones gastrointestinales, parecen ser similares[546,551,559] o con mejor perfil para la CFM.[551,556]

Un ECC abierto de 64 pacientes comparó 2g MFM 12 meses seguido de AZA 12m *vs.* CFM oral seis meses seguida de AZA 12m con un seguimiento medio de 63 meses. No hubo diferencias entre

ECC
1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

grupos en inducción de respuesta, supervivencia renal o recidivas. En términos de seguridad, observaron más infecciones graves (*P*=0,014) y amenorrea (36 *vs.* 3%*; P*=0,004) en el grupo de CFM+AZA.[389]

Otro ECA en 44 pacientes tratados con CFM intravenosa mensual (0,75-1 g/m^2) *vs.* MFM 2g, tampoco objetivó diferencias al sexto mes en eficacia (remisión *P*=0,70 como *end-point* principal) ni en seguridad (*P*=0,18). Tras el análisis de 24 biopsias de protocolo a los seis meses, aprecian una reducción de los índices de actividad pero no en los de cronicidad, sugiriendo mayor eficacia para el grupo tratado con MFM.[553] ECA 1-

En un ensayo de no inferioridad de 140 pacientes y con objetivo principal también la remisión al sexto mes, Ginzler *et al.* publicaron en 2005 la superioridad de MFM *vs.* CFM en alcanzar remisión completa (*P*=0,005), no así en la parcial ni en la conjunta. De forma significativa, más pacientes del grupo CFM presentaron infecciones respecto al grupo con MFM.[551] ECA 1+

El estudio ALMS (n=360), con que incluyó 66 pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 60 y 32 menor de 30 ml/min, examina como objetivo primario la inducción de remisión a los seis meses del MFM (3g/día) *vs.* CFM (6 pulsos mensuales de 0,75 g/m^2), sin encontrar diferencias significativas salvo en casos de etnia hispana/afroamericana, a favor del MFM (*P*=0,03). En términos de seguridad, el total de pacientes con efectos adversos fue similar, el total de pacientes retirados por eventos adversos fue superior en el grupo de MFM, muy cerca del punto de corte de significancia estadística (*P*=0,05) y el total de acontecimientos fue superior en el grupo de CFM (un 40,6% más).[546] ECA 1++

El primer MA realizado con todos los ECA publicados hasta ese momento fue el de Kamanamool *et al.*[552] Incluyeron cinco ECA, cuatro de ellos ya referidos con un total de 638 pacientes (317 para MFM a dosis variable entre 1-3g/día y 323 para CFM intravenosa en cuatro de ellos a dosis de 0,75-1g/m^2 y oral en otro). Los niveles basales de proteinuria fueron similares en cuatro de ellos (4,10-5,35) siendo en uno mayor (2,48); los niveles de creatinina oscilaron entre 1,07-1,50 mg/dl, heterogeneidad estadística que presentaban los ECA incluidos (I^2= 59%*; P*=0,04) en la medida de resultado remisión completa parece debida al estudio de Ginzler *et al.*[551] en el que el porcentaje de sexo femenino era mayor que en el resto. Se encontró un coeficiente de sesgo/error límite (2,03*; P*=0,049), cuya significación desciende (*P*=0,054) al eliminar el estudio de Ginzler *et al.*[551] Con esto, el RR para remisión completa fue de 1,60 a favor de MFM pero en el límite de la significación estadística (IC95%: 0,87-2,93). En remisión completa o parcial (I^2= 63%; *P*=0,030), no hubo diferencias MA de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

significativas (RR= 1,20; IC95%: 0,97-1,45).

En eventos adversos, no hubo diferencias en infección (5 ECA, I^2= 63%*; P*=0,03) ni en síntomas gastrointestinales (4 ECA). No se analizó la disfunción ovárica por datos insuficientes (2 ECA) y sí se encontraron diferencias significativas en términos de leucopenia a favor de MFM (3 ECA, I^2= 0%, RR= 0,65; IC95%: 0,44-0,96).

En 2011 Touma *et al.* publicaron otro MA con los cuatro ECA arriba expuestos, reuniendo un total de 618 pacientes (308 MFM, 310 CFM).[554] En remisión completa o parcial (I^2= 68-75%), no encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos, pero sí una tendencia a mejores resultados con MFM (RR= 0,89; IC95%: 0,71-1,10). En efectos secundarios (I^2= 81-87%), no encontraron diferencias en infecciones, síntomas gastrointestinales ni leucopenia. Sí para alopecia (RR= 5,77; IC95%: 1,56-21) y amenorrea (RR= 6,64; IC95%: 2-22), todas a favor de MFM. MA de ECA 1++

Lee *et al.* realizaron un MA con seis estudios encontrando similares resultados.[549]. En términos de eficacia, MFM no difiere de CFM en alcanzar cualquier tipo de remisión ni en amenorrea ni leucopenia, aunque para estos dos últimos la tendencia es favorable hacia MFM. MA de ECA 1++

Siete estudios con 725 pacientes asiáticos evaluados por Liu *et al.* no encontraron diferencias significativas entre CFM (oral e ev) y MFM (2-3 g/día) en inducción de remisión con un Índice de heterogeneidad elevado (I^2= 53%). Al eliminar el ECA que utiliza CFM oral, se reduce la heterogeneidad (I^2= 26%) y sí encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor de MFM (RR= 1,72; IC95%: 1,17-2,55*; P*=0,006 para remisión completa y RR= 1,18; IC95%: 1,04-1,35*; P*=0,01 para respuesta parcial).[556] En cuanto a seguridad, la muestra total les resulta homogénea, y observan diferencias significativas a favor de CFM en diarrea (RR= 2,54, IC95% 1,70-3,80, *P*<0,001) y a favor de MFM en leucopenia (RR= 0,47; IC95%: 0,34-0,64, *P*<0,001), amenorrea (RR= 0,14; IC95%: 0,04-0,47*; P*=0,001) y alopecia (RR= 0,25; IC95%: 0,16-0,40, *P*<0,001). En cuanto a infecciones, sí encontraron elevada heterogeneidad (I^2= 78%) y sin diferencias entre grupos (*P*=0,2). MA de ECA 1++

El último MA de seis ECC con 686 pacientes comparó MFM (1,5-3g/día) con CFM intravenosa 0,5-1 g/m^2/m (10 ECC, n=953). En términos totales, no encuentra diferencia en eficacia (remisión completa: RR= 1,39; IC95%: 0,99-1,95; I^2=15%) pero sí en seguridad a favor de MFM (fallo ovárico I^2= 0%, RR= 0,15; IC95%: 0,03-0,80), alopecia I^2= 33%, RR= 0,22; IC95%: 0,66-0,86), leucopenia (I^2= 41%, RR= 0,49; IC95%: 0,28-0,88), excepto diarrea a favor de CFM (I^2= MA de ECC 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

9%, RR= 2,53; IC95%: 1,54-4,16).[388]

En Málaga se llevó a cabo un estudio con una cohorte de 144 pacientes tratados con cuatro diferentes pautas inmunosupresoras en diferentes momentos históricos: A (CFM 1 g/mes intravenoso, durante 24 meses); B (CFM 1 g/mes intravenoso, seis meses + 1g/trimestral 18 meses); C (CFM 0,5 g/quincenal intravenoso durante tres meses y, posteriormente, durante 24-36 meses, AZA o MFM 1-2 g/día) y D (MFM 2-3 g/día seis meses seguidos de 1-2 g/día durante 24-36 meses). No se observaron diferencias significativas en respuesta/remisión al tratamiento a los seis o 24 meses del inicio de la terapia.[545]

E. cohortes 2+

No existen estudios comparativos de dosis, si bien dosis mayores de hasta 3 g/día han sido utilizadas sobre todo en pacientes americanos y en ECC,[546,551] y menores (2 g/día) en europeos y asiáticos y en estudios de cohortes.[342,389,550,553] Estos estudios que usan 2 g en inducción, postulan que 2 g de MFM pudiera resultar igual de eficaz y producir menos efectos secundarios.

ECA 1+
ECA 1-
E. cohortes 2+

Grootscholten *et al.* probaron la terapia de inducción y mantenimiento con AZA en comparación con CFM en 87 pacientes con índices basales similares al resto de estudios. No hubo diferencias en índice de respuesta a los 24 meses ni en el índice de insuficiencia ovárica, pero sí en infecciones por HVZ en contra de AZA.[558]

ECnA 1+

Estudios de cohortes[559] y un ECnA[392] no observaron diferencias en eficacia y efectos adversos entre CsA y CFM en pacientes con NL proliferativa. El resto de los trabajos con CsA o tacrolimus son, en su mayoría, casos refractarios.[549]

Un estudio de 40 pacientes, la mayoría con clase proliferativa, con creatinina media de 1,14 ± 0,5 mg/dl, comparaba tacrolimus 12 meses frente a CFM intravenosa mensual 6m + AZA 6m.[559] La respuesta/remisión fue significativamente mayor en el grupo tacrolimus. La remisión completa fue también mayor en el grupo tacrolimus a 12 meses (75 *vs.* 40%*; P*=0,025).

E. cohortes 2+

En el estudio Cyclofa-Lune con 40 pacientes tratados con CFM (pauta no estándar de ocho bolos en nueve meses progresivamente cada tres, cuatro y seis semanas, seguidos de mantenimiento con 4-5 "bolos de CFM oral" de 10 mg/día cada 6-8 semanas) en comparación con CsA (4-5 mg/kg/día x nueve meses como inducción y 1,25-3,75 mg/kg/día otros nueve meses como mantenimiento), no observaron diferencias en remisión completa ni parcial al final de la fase de inducción (9m). La creatinina y el aclaramiento de creatinina fue significativamente mejor en el grupo de CFM.[392]

ECC 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Lee *et al.* publicaron una RS de siete estudios (seis estudios prospectivos y un ECnA) que suman 115 pacientes y 54 controles (placebo, CFM o AZA) tratados tanto en inducción y mantenimiento, por nefritis resistentes a glucocorticoides u otros inmunosupresores. Siendo la heterogeneidad de los estudios muy elevada, concluyen confirmando eficacia y seguridad de tacrolimus en estas nefritis.[549]

RS
2+

Yang *et al.* resumieron en un MA cuatro ECA, un caso control y una cohorte con 265 pacientes tratados con anticalcineurínicos + prednisona en comparación con CFM+prednisona. Con un I^2 de 0%, observaron mejores resultados de eficacia en remisión completa y respuesta total con anticalcineurinicos. En efectos adversos, los tratados con CFM presentaron más leucopenia y fallo ovárico y menor insuficiencia renal transitoria y alteraciones hidrocarbonadas que los tratados con anticalcineurinicos. Al escindir CsA y tacrolimus, parece los resultados con este último son mejores en eficacia y seguridad.[560]

RS/MA
1++

RTX añadido a MFM no parece aportar beneficios en ECC y MA.[365,388] Sin embargo, estudios observacionales en mono o biterapia con glucocorticoides arrojan resultados positivos en eficacia y seguridad con RTX en la mayoría en nefritis refractarias o recidivantes.[561]

En el estudio LUNAR,[365] se añadió RTX al tratamiento base con MFM en 72 pacientes de los 144 del estudio. No se apreció superioridad con RTX en eficacia (remisión) ni en seguridad (RA).

ECnA
1+

En Italia, Moroni *et al.* trataron a 54 pacientes que presentaban un brote renal o enfermedad refractaria en inducción con RTX quincenal, CFM intravenosa mensual o MFM 2-2,5 g/día durante seis meses. A partir del cuarto mes, AZA o CsA se añaden en los tre grupos como terapia de mantenimiento. Al 3º y 12º mes, los tres grupos alcanzaron respuesta significativa sin diferencia entre ellos, si bien merece destacar que las características del grupo RTX eran claramente peores que en el resto de los grupos (mayor edad, mayor duración de la enfermedad, más brotes previos, mayores índices de actividad y cronicidad).[562]

E. cohortes
3

Un MA que analiza los estudios arriba descritos (LUNAR, RTX+MFM *vs.* MFM)[556] y otro similar (RXT + CFM intravenosa *vs.* RTX),[388] confirman la adición de RTX a MFM o CFM no añade beneficios en términos de eficacia.

MA
1+

Antes de la publicación de los estudios arriba explicados, Ramos-Casals *et al.,* observaron en una RS de casos con 103 pacientes con NL tratados con RTX sólo o en combinación con CFM, con respuesta terapéutica del 91%. Sin embargo, la heterogeneidad de los pacientes

RS de casos
2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

incluidos comportan elevado grado de sesgo.[563]

En el estudio RITUXILUP se combina RTX con MFM, prescidiendo de la dosis diaria de prednisona. En este estudio observacional se consigue un alto porcentaje de respuestas, si bien un 44% de los casos correspondían a nefritis clase V, por lo que sus resultados no son directamente extrapolables a los pacientes con nefritis proliferativas (se comenta en detalle en el apartado 6.1.6. Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica tipo V).[564]

E. cohortes 2+

Ventajas del tratamiento con Micofenolato

En pacientes hispanos y afroamericanos, el MFM ofrece ventajas sobre la CFM.[546]

Subanálisis de ECA 1+/-

El paciente asiático tolera peor los efectos secundarios provocados por MFM a dosis alta (3 g/día) y los afroamericanos presentan más efectos adversos por la CFM.[546] En el grupo total, los pacientes de la región asiática, presentaron menos infecciones que en otras etnias y regiones geográficas.[391]

Un MA publicado en 2011 de 11 ECC con escasa/nula heterogeneidad entre grupos estudia la inducción de respuesta en pacientes con MFM o CFM ev, revela que el paciente asiático responde de manera similar a ambos fármacos, pero aquellos fuera de Asia parecen presentar mejores resultados con MFM que con CFM.[565]

MA 1++

En mujeres en edad fértil que ya hayan recibido dosis elevadas de CFM o mujeres con dificultad para la concepción (ej.: edad >30 años) que deseen concebir, el MFM ofrece ventajas sobre CFM.[540–542,544,545]

Boumpas *et al.*, después de siete pulsos mensuales de CFM intravenosa (0,5-1g/m^2): encuentran amenorrea en el 0% de las menores de 25 años, 12% entre 26-30 y 25% en mayores de 31 años. Después de 15 pulsos mensuales de CFM hay amenorrea en el 17% de las <24 años, 43% en las edades comprendidas entre 26-30 y 100% en las mayores de 30.[540]

E. cohortes 2+

En el grupo Málaga, en un análisis histórico por intención de tratar, 10 (37%) pacientes tratadas con CFM 0,75g/m^2 mensual durante 24 meses presentaron amenorrea en los primeros dos años de tratamiento frente a nueve (19,6%) tratadas con CFM en menores dosis acumulativas.[545]

E. cohortes 2+

En el ELNT no hubo diferencias en amenorrea entre las tratadas con ocho pulsos (6m+2t) de 0,5 g/m^2 de CFM (dosis total: 8,5±1,9 g) frente a seis pulsos (quincenales) de 0,5 g CFM (dosis total 3 g).[538]

ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	Wilson *et al.* en un estudio de coste-efectividad compararon la CFM en pulsos mensuales de 1,250 g administrados en Hospital de Día y MFM 2,7 g/día en fase de inducción. Concluyen que con esas premisas, MFM es más barato y proporciona mejor CVRS que la CFM.[566]	E. cohortes 2+

Resumen de la evidencia

1++	La NL proliferativa ha de tratarse con tratamiento inmunosupresor además de corticoterapia.[346,529–532,534–537]
1+	El tratamiento de la NL proliferativa debe ir dirigido a conseguir inducción de respuesta y mantenimiento de dicha respuesta.[384,526,527,548]
1++	Los fármacos que han demostrado mayor eficacia, con mayor evidencia en tratamiento de inducción y mantenimiento, son CFM intravenosa y MFM.[385,388,389,536,537,546–554,556]
1+	CFM es superior a AZA en inducción en parámetros de eficacia (supervivencia renal) y seguridad (infección por virus herpes zoster).[558]
1+	En inducción, la dosis de CFM y MFM más utilizada en estudios de calidad es de pulsoterapia con 500mg/15días x tres meses para CFM y 2 g/día para MFM en Europa con NL leves-moderadas, y 0,75g-1g/m^2 mensual x seis meses para CFM y 3 g/día para MFM en América con NL más graves.[538,546] Para hispanos (de o procedentes de latinoamérica) y afroamericanos, el MFM ofrece ventajas en eficacia sobre CFM.[391]
2+/2++	Se han estudiado los anticalcineurinicos en inducción proporcionando eficacia similar o superior a CFM con diferentes pautas de tratamiento.[392,549,559,560]
1+	RTX añadido a CFM o MFM no ha conseguido demostrar beneficio según los diseños de los ECA publicados hasta la fecha.[365,388]
1-/2+	En pacientes con NL, dosis iniciales de prednisona no superiores a 30 mg/día, combinadas con HCQ, inmunosupresores, y/o pulsos de MPred, obtienen tasas de respuesta al menos similares a regímenes con dosis superiores.[342,344,345]
2+	La dosis acumulada de prednisona y el número de semanas con dosis de prednisona >5 mg/día se asocian a una mayor toxicidad.[308,345]
3	La pulsoterapia con MPred a dosis de 0,5-0,75 g/día x tres días tiene una eficacia similar con menores efectos adversos que dosis más altas.[539]
2+	Una dosis acumulada de más de 8 g de CFM aumenta el riesgo de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	insuficiencia ovárica. A mayor edad, la dosis segura se reduce, en algún estudio, a 5 g.[540–544]

Recomendaciones

A	Se recomienda que todos los pacientes que presenten nefritis lúpica proliferativa sean tratados con inmunosupresores además de corticoterapia.
A	La estrategia terapéutica recomendada debe incluir una fase de inducción de respuesta y una fase de mantenimiento de dicha respuesta con menor dosis de fármacos.
A	El fármaco inmunosupresor de elección que se recomienda para la fase de inducción de un primer brote de nefritis lúpica es la ciclofosfamida en pulsoterapia o el micofenolato oral.
A	No se recomienda azatioprina para tratamiento de inducción.
C	En pacientes hispanos procedentes de Latinoamérica o afroamericanos, se sugiere la administración de micofenolato en lugar de ciclofosfamida.
A	La dosis recomendada de ciclofosfamida intravenosa para la inducción es de 0,5 g/2 semanas (3 meses) o 0,75-1 g/m^2/mes (6 meses).
B	La dosis recomendada para micofenolato mofetilo en inducción es de 2-3 g/día o el equivalente de micofenolato sódico.
C	En mujeres mayores de 30 años o con riesgo de insuficiencia ovárica, se sugiere usar dosis mínima de ciclofosfamida (pauta ELNT) o elegir micofenolato tanto en inducción como en mantenimiento.
C	En mujeres en edad fértil que hayan recibido ciclofosfamida alcanzando una dosis acumulada de más de 8 g (o de 5 g en las mayores de 30 años), se sugiere micofenolato (o azatioprina) de primera elección como mantenimiento en el episodio actual y como inducción y mantenimiento en episodios sucesivos.
√	Se sugiere la pulsoterapia con metil-prednisolona en los casos más graves (síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal), con síndromes nefrótico y/o insuficiencia renal y como ahorrador de prednisona oral.
C	Se sugiere en general, comenzar con dosis de prednisona oral no mayor de 30 mg/día.
C	El ritmo de descenso de prednisona debe ser rápido hasta dosis ≤5 mg/día, recomendándose que se hayan alcanzado los 5 mg/día alrededor de los tres meses y nunca después de los 6.
√	Se sugiere pulsoterapia con ciclofosfamida en lugar de micofenolato en casos de sospecha de incumplimiento terapéutico.
C	Se sugiere terapia con anticalcineurínicos como tratamiento de inducción

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

	alternativo, con vigilancia en los niveles alcanzados del fármaco para reducir el riesgo de nefrotoxicidad.

6.1.4.2. Tratamiento de inducción de la nefritis lúpica con insuficiencia renal

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser el tratamiento de inducción en la nefritis lúpica con insuficiencia renal?

El deterioro agudo del filtrado glomerular o IRA en pacientes con NL tiene una incidencia desconocida, probablemente baja, pero en cualquier caso indeterminada, ya que la mayoría de grandes estudios excluyen este tipo de pacientes, quedando solo casos, series de casos y cohortes retrospectivas.

En general, se ha considerado IRA al incremento de creatinina sérica mayor de 1,5 veces respecto a la basal en menos de siete días o incremento de 0,3 mg/dl en menos de 48 horas con o sin oliguria.[567]

La elevación de creatinina como presentación de la NL infiere peor pronóstico en supervivencia renal a largo plazo[568,569] y en esta alteración del filtrado glomerular se suman a las causas habituales de la población general no lúpica.

Zu *et al.*, describieron una prevalencia de IRA del 20,5% (66/322 biopsias de pacientes con NL) con una creatinina media de 3,82±2,59 mg/dl, y la mayoría con sedimento activo, síndrome nefrótico y clase IV. Además de corticoterapia, recibieron CFM oral (8/66), CFM intravenosa 0,6-0,8 g mensuales durante seis meses (40/66), MFM (6/66) y LEF (9/66). Al comparar la evolución de pacientes con NL sin IRA, se encontraron diferencias en: respuesta parcial (24 *vs.* 65%, *P*<0,001), fallo del tratamiento (53 *vs.* 12%, *P*<0,001) y recaídas (10 *vs.* 33%; *P*=0,015) durante un seguimiento similar de cinco años de media. En el análisis multivariante la IRA fue factor predictor para doblar creatinina sérica o alcanzar ERCA (HR= 5,82; IC95%: 2,41-14,04; *P*<0,001).[568] E. cohortes 2+

Otro grupo asiático escindió su cohorte de 79 pacientes con NL proliferativa según estadío de IRA (según RIFLE): 23% de los pacientes presentaban aumento de 1,5 veces la creatinina basal o descenso del 25% del filtrado glomerular ("Riesgo"), 16% aumento de dos veces la creatinina basal o descenso del filtrado >50% ("Injuria"), y 15% aumento de tres veces la creatinina basal o descenso del filtrado >75% (*failure*). El área bajo la curva (ROC) para progresión a ERCA fue de 0,96 (IC95%: 0,91-1,0; *P*<0,001), relacionándose con la gravedad del grado de IRA (OR= 27; IC95%: 3-249; *P*=0,003). El porcentaje de semilunas estuvo relacionado con la gravedad de la IRA (*P*<0,0001).[570] E. cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Yu *et al.* presentaron su cohorte de 152 pacientes con NL IV-G de los que 33 (22%) contenían semilunas en la biopsia (61% celulares, 29% mixtas, 10% fibrosas). La presentación fue en todos como insuficiencia renal rápidamente progresiva con una creatinina media de 3,74±2,68 mg/dl (rango 1,7-11,4). En comparación con el resto (119/152), los pacientes con semilunas presentaban más leucopenia (*P*=0,011), anemia (*P*=0,015), sedimento activo (*P*=0,021), IRA (*P*<0,001) y positividad de los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) (*P*<0,001). Un 30% (10/33) presentaron ANCA positivos (frente a un 2,5% en los sin semilunas) y 1/33 antiMBG. Todos ellos fueron tratados en inducción con pulsos de corticoides 0,5-1gr/día durante tres días más CFM intrevenosa mensual (30/33) o MFM (3/33), y en mantenimiento con CFM intravenosa (31/33), MFM (1/33), leflunomida (1/33). Ocho alcanzaron remisión completa y 16 parcial. La supervivencia del paciente fue similar en ambos grupos, no así la renal que fue pero en aquellos con semilunas (HR= 0,17; IC95%: 0,08-0,37; *P*<0,001).[571] E. cohortes 2+

Chin *et al.* informaron de un 37% de positividad ANCA en 51 pacientes con LES. Relacionaron la positividad ANCA, especialmente p-ANCA, con la presencia de nefritis (*P*<0,05), especialmente con la NL IV (*P*<0,05), con la presencia de antiDNA positivo (*P*<0,05) y también con el deterioro de función renal (*P*=0,03).[572] E. cohortes 2+

Hu *et al.* examinaron 33 pacientes con NL IV y microangiopatía trombótica (MAT). Un 81% debutaba con IRA (creatinina media de 3,1±2 mg/dl), precisando hemodiálisis aguda aguda casi la mitad (42%). El 52% mostraba necrosis segmentaria; 70% microtrombos; 61% semilunas, y trombos arteriolares el 60%. Se trataron con MPred más MFM (23), CFM (10) + plasmaféresis (3). Al año, sólo el 55% había respondido al tratamiento, siendo a los cinco años la supervivencia del paciente de 69% y renal 47%.[573] E. cohortes 2+

Yu *et al.* publicaron un estudio multicéntrico con 313 pacientes con NL II-V y lesiones tubulointersticiales. Setenta y ocho pacientes (25%) presentaban IRA con una creatinina media de 1,32±0,97 mg/dl. Separando la muestra en cuatro grupos según gravedad de las lesiones tubulointersticiales y glomerulares, sólo encontraron diferencias significativas en los dos grupos extremos de afectación histológica. Esto es, ninguno de los pacientes con afectación glomerular e intersticial leve presentaron IRA (0%) frente al resto de participantes que la presentaron en un 23-40% (*P*<0,05); y aquellos con afectación glomerular e intersticial severa presentaron mayores cifras de creatinina basal que el resto (1,5 mg/dl *vs.* 0,72-1,38 mg/dl, *P*<0,05). El tratamiento fue corticoides en monoterapia en 13 y con inmunosupresores en el resto (CFM 228, MFM 21, Leflunomida 35, E. cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

AZA 16), sin diferencias entre grupos en términos de eficacia medida como enfermedad renal crónica (ERC)/ERCA. Alcanzaron respuesta 292/313 pacientes. Tras una media de seguimiento de 62±35 meses, 37 pacientes presentaron ERC o ERCA. La creatinina basal, semilunas celulares o fibrosas e hipercelularidad endocapilar quedaron en el multivariante como factores predictores de ERC/ERCA.[574]

Un análisis post hoc del estudio ALMS en el subgrupo de pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73m^2 (n=32, 20 MFM, 12 CFM), reveló recuperación del filtrado glomerular más rápidamente en el grupo de MFM (RR= 1,51 por semana; IC95%: 0,99-2,02; *P*<0,001), pero no logró establecer diferencias en el *end-point* primario de respuesta (4/20, 20% respondieron en el grupo de MFM *vs.* 2/12, 17% en el grupo de CFM; *P*=0,9).[575]

Análisis post-hoc 2+

El grupo Español de Enfermedades Glomerulares (GLOSEN) ha analizado una cohorte de 56 pacientes tratados en inducción con CFM intravenosa mensual seis meses y en mantenimiento con MFM (1-1,5 g/día). Al comienzo del tratamiento de mantenimiento, 18 pacientes presentaban filtrado glomerular <60 ml/min/1,73m^2 (MDRD-4), con diferencias basales con respecto al grupo de filtrado glomerular >60 ml/min/1,73m^2 en creatinina (1,6±0,9 *vs.* 0,8±0,1; *P*<0,001), proteinuria (3,3±2,5 *vs.* 1,2±1,2 g/día, *P*=0,002), edad (37±10 *vs.* 29±10, *P*=0,01), anti-ADN (1/169 *vs.* 1/22, *P*=0,01) y hemoglobina (10,4±2 *vs.* 12±2 g/dl, *P*=0,01). Un 34% de los pacientes (todos del grupo filtrado glomerular<60 ml/min/1,73m^2) no habían respondido a la inducción al comienzo de la fase de mantenimiento. Tras asegurar similar exposición tanto a CFM como a MFM en ambos grupos, en los 12 meses siguientes, no se encontraron diferencias en respuesta global ni en recaídas (25 *vs.* 17% en el grupo de menor filtrado glomerular). Sí se objetivó mayor remisión completa en el grupo de mayor filtrado glomerular. En el análisis multivariante, no hubo relación entre filtrado glomerular y los *end-points* de respuesta y recaída.[576]

E. cohortes 2+

Boumpas *et al.* analizaron la eficacia de distintas pautas terapéuticas en un ECnA de 65 pacientes con NL graves que presentaban deterioro de función renal (filtrado glomerular 25-80 ml/min) o histología de semilunas/necrosis en más del 25% de los glomérulos. La creatinina media era de 2,11±0,23 mg/dl en el grupo que sólo recibió MPred 6m, 2,21±0,22 mg/dl en el que recibió CFM seis meses y 1,77±0,20 mg/dl el que amplió CFM a 30 meses. Tras tres años de seguimiento, doblaron creatinina sérica el 48% del primer grupo, el 35% del segundo y sólo un 15% del tercero (*P*=0,037 entre el primer y tercer grupo).[384]

ECnA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Según un trabajo de Kong *et al.* de 20 casos de LES de los que nueve presentaban NL con una media de creatinina de 1,6±1,4 mg/dl, la dosis intravenosa en bolos de 500 mg MPred durante tres días parece tener la misma eficacia que dosis mayores y además, con menos efectos secundarios.[577]

Serie de casos 3

Estudios farmacocinéticos sobre la CFM intravenosa en pacientes con nefropatía en diferentes enfermedades autoinmunes, han demostrado que su aclaramiento se reduce significativamente en pacientes con insuficiencia renal, consecuencia de su reducida excreción urinaria y causa de un aumento en la exposición sistémica al fármaco medida por área bajo la curva (P<0,001). Sin embargo, en pacientes con hemodiálisis, se observa la pérdida de 22% del fármaco en tres horas de sesión.[578]

E de pruebas diagnósticas 2+

Resumen de la evidencia

2+	La IRA se asocia con un peor pronóstico de supervivencia renal a largo plazo.[568–570]
2+	Las causas más habituales de IRA en el paciente con NL, además de las tradicionales en la población general (nefrotoxicidad, AINE, etc.) son: semilunas/proliferación extracapilar, vasculitis necrotizante ANCA, lesiones tubulointersticiales y MAT.[571–574]
2+	La presencia de ANCA positivos en NL asociadas a semilunas o lesiones necrotizantes inmunonegativas ha sido descrita. Estos casos se han tratado con MPred y CFM en inducción.[571]
2+	En un estudio post-hoc de ECnA publicado en 2009, pacientes con filtrado glomerular <30ml/min respondieron de forma favorable y sin diferencias a MFM y CFM.[575]
2+	En pacientes con IRA leve-moderada GRF <60 ml/min/1,73m^2), MFM ha demostrado eficacia.[576]
1+	El tratamiento con CFM en pacientes con NL y filtrado glomerular entre 25-80 ml/min/1,73m^2, fue de utilidad, aunque a medio plazo la recuperación de la función renal fue limitada.[384]
3	La pulsoterapia corticoidea estaría indicada en casos graves de NL con IRA. Dosis de 500 mg durante tres días podrían ser suficientes.[577]
2+	En pacientes con IRA, se reduce el aclaramiento de CFM, con lo que aumenta el área bajo la curva y su exposición sistémica.[578]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Recomendaciones

C	Tanto en casos de insuficiencia renal aguda leve-moderada (aclaramiento de creatinina > 30ml/min/1,73m^2) como grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min/1,73m^2), se sugiere usar ciclofosfamida o MFM como tratamiento inmunosupresor de inducción
√	Se sugiere ajustar la dosis de ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal según el filtrado glomerular estimado y en aquellos en tratamiento renal sustitutivo con diálisis.
√	Se sugiere pulsoterapia corticoidea en todos los casos de NL con insuficiencia renal aguda, a menos que exista contraindicación.
D	En lesiones de NL asociadas a glomerulonefritis necrotizante ANCA+, se sugiere tratamiento de inducción con CFM.

6.1.5. Tratamiento de mantenimiento

6.1.5.1.Tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa?

Los tratamientos en fase de mantenimiento de la NL tienen como objetivo completar y consolidar la respuesta alcanzada durante la fase de tratamiento de inducción y prevenir recidivas de la enfermedad con una intensidad de la inmunosupresión ajustada y durante el tiempo preciso para evitar la aparición de efectos adversos.[527] La trascendencia de presentar o no recidivas está estrechamente ligada a la evolución de la supervivencia renal, entre otras complicaciones.

Los fármacos que habitualmente han formado parte de las estrategias de mantenimiento incluyen principalmente a: MFM, AZA, pulsos de CFM, HCQ y glucocorticoides.

Para el mantenimiento de respuesta de la NL proliferativa, la CFM ha demostrado eficacia a lo largo de los años, pero dosis acumuladas superiores a 8-9 g se han relacionado con elevado riesgo de toxicidad gonadal[543] en mujeres de cualquier edad y dosis mayores de 5 g en mujeres mayores de 30-32 años.[540–542,544,545]

MFM ha demostrado superioridad en eficacia a la CFM[547] e igualdad a la AZA en unos estudios[389,549,579,580] y superioridad en otros.[581] En seguridad, parece superior.[582]

La AZA ha igualado en eficacia en unos estudios y superado en otros a la CFM, dependiendo también de la variable resultado analizada.[547]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Contreras *et al.* fueron los primeros que, mediante un ECA de 59 pacientes estadounidenses tratados de la misma forma en la inducción (CFM intravenosa seis meses), observaron superioridad del MFM y AZA con respecto a la CFM intravenosa trimestral (0,5-1 g/pulso) en el mantenimiento tras 25-30 meses.[547] ECA 1+

En un *end-point* compuesto de supervivencia del paciente y renal, tanto AZA (*P*=0,009) como MFM (*P*=0,05), resultaron superiores a CFM. Al dividir este *end-point* en sus componentes, sólo AZA seguía manteniendo ventaja en supervivencia del paciente (*P*=0,02), no encontrando diferencias entre los tres grupos en supervivencia renal. En tiempo libre de recaída, MFM fue el que resultó superior a CFM (*P*=0,02). MFM y AZA obtuvieron ventaja con respecto a CFM en efectos secundarios tales como amenorrea (*P*=0,03 para ambos), infección total y mayores (*P*=0,005/*P*=0,002, y *P*=0,02/*P*=0,01) y nauseas-vómitos (*P*<0,001 para ambos); en diarrea y leucopenia, los tres fármacos resultaron similares.

En el estudio europeo multicéntrico MANTAIN (*Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis*) de 105 pacientes seguidos durante 48±14 meses, y analizados por intención de tratar, no consiguieron demostrar superioridad de MFM *vs.* AZA en su *end-point* principal de tiempo libre de recaída renal ni sistémica. En este estudio tampoco se exigió respuesta en inducción antes de iniciar la fase de mantenimiento.[579] En efectos secundarios tampoco observaron diferencias salvo peores resultados para AZA en citopenias (HR= 4,54; IC95%: 1-21; *P*=0,03). ECnA 1+

La fase de mantenimiento del estudio ALMS en el que se compara AZA frente a MFM en 227 pacientes ha demostrado superioridad del MFM en el conjunto de las variables de resultado principales analizadas por intención de tratar, con niveles de significación de *P*=0,003 para supervivencia, ERCA e insuficiencia renal definida como doblar creatinina basal; *P*=0,027 para el tiempo que transcurre hasta una recidiva renal, y *P*=0,017 en precisar tratamiento de rescate con glucocorticoides.[581] ECnA 1++

La fase de mantenimiento del grupo asiático de Chan *et al.* en la que compararon MFM (1 g/día) con AZA, no logra establecer diferencias entre ambos grupos en los *end-point* y supervivencia renal en 63 meses de seguimiento.[389] ECnA 1+

Feng *et al.* analizaron los cuatro ECC aquí descritos reuniendo un total de 328 pacientes. Con un I^2<50%, no encuentran diferencias significativas en ningún *end-point* de eficacia (muerte, doblar creatinina sérica, ERCA, brote), aunque para la variable brote la significación queda al límite a favor de MFM (RR= 0,70; IC95%: 0,49-1,00).[583] Con MA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y estamos pendiente su actualización.

I^2>50%, sí hallaron diferencias en leucopenia, no así en sintomatología gastrointestinal.

No existen estudios comparativos entre las distintas dosis publicadas de MFM. Los grandes ECC europeo-americanos utilizan 2 g/día,[579,581] los asiáticos[389] y otros europeos 1 g/día.[545]

El grupo italiano de Moroni publica un ECC con 75 pacientes tratados con AZA o CsA y seguidos durante cuatro años, sin conseguir mostrar diferencias entre CsA y AZA en los *end-point* de eficacia (brote renal, aclaramiento y proteinuria) y en los de seguridad a los dos años.[584] Al final del seguimiento, el porcentaje de pacientes en los que persistía la proteinuria fue significativamente mayor en el grupo de AZA que en el de CsA (42 *vs.* 15%*; P*=0,045). ECnA 1+

Al final de la fase de mantenimiento del estudio CYCLOFA-Lune (*Cyclosporine A or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis*),[392] no hubo diferencias en la variable brote pero sí en el porcentaje de pacientes sin proteinuria, a favor de la CsA (*P*=0,02). ECnA 1+

Tras una media de seguimiento de 7,7 años (rango: 5-10,3), ambos grupos del ECC CYCLOFA-LUNE presentaron cifras similares de función renal, ERCA y efectos adversos.[585] E. cohortes 2++

Resumen de la evidencia

1+	La AZA obtiene resultados similares a MFM en tres ECA y peor en otro en cuanto a mantenimiento de la respuesta..[547,579,581]
1++	No se encuentran diferencias significativas entre el tratamiento de mantenimiento con AZA o MFM en ninguno de los *end-points* de eficacia (muerte, doblar creatinina sérica, ERCA o brote).[583]

Recomendaciones

A	Se recomienda micofenolato oral o azatioprina para la terapia de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa.
B	Como alternativa a ellos, se sugiere la ciclofosfamida intravenosa en pulsos trimestrales o la ciclosporina A.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

6.1.5.2. Suspensión del tratamiento de mantenimiento

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo y cómo se ha de suspender un tratamiento de mantenimiento?

La incidencia de brote renal en NL a pesar del tratamiento inmunosupresor es elevada, variando desde un 12 a un 45% en los primeros 2-5 años en las series más recientes de ECC multicéntricos y cohortes en los que la duración mínima del tratamiento inmunosupresor fue de 24-36 meses. A partir de los cinco años, la aparición de un brote renal es cada vez menos frecuente, y resulta excepcional a partir de los 10 años de quiescencia.[225,226,547,579,581,586–588]

Ponticelli *et al.* suprimieron progresivamente la medicación inmunosupresora a 14 pacientes después de recibir CG+AZA/CFM durante una media de 34 meses (8-89); después de dos años de retirada lenta del tratamiento y seguimiento de 38 meses (12-96), sólo presencian un brote proteínico leve a los 67 meses, concluyendo que en población seleccionada y estable, la retirada de la terapia inmunosupresora agresiva está justificada.[589] E. cohortes 2+

Posteriormente, el mismo grupo en una cohorte tratada durante 45 ± 25 meses y seguida 16 años, confirma escasa incidencia de recidivas (0,21 paciente/año y 0,06 paciente/año según seguimiento menor o mayor de 10 años, respectivamente.[590] E. cohortes 2+

En las clases de NL proliferativas la aparición de un brote renal condiciona peor supervivencia renal y del paciente.[227] El tipo nefrítico se asocia con un peor pronóstico en supervivencia renal que el nefrótico.[225,227,591–593] Sin embargo, en la clase membranosa, el brote renal no parece influir como en las clases proliferativas en la supervivencia renal.[593] E. cohortes 2+

La trascendencia de presentar o no recidivas durante el periodo de seguimiento queda patente tras evaluación de la cohorte de Moroni ampliada a 70 pacientes seguidos de media 127 meses (5-30). La aparición de brote renal se asoció a peor supervivencia renal medida como duplicación de creatinina sérica (RR= 6,8; IC95%: 0,91-53,5; *P*=0,03), siendo más significativa esta asociación en el caso del brote nefrítico (RR= 27; IC95%: 3,8-222; *P*<0,00001). El sexo masculino (RR= 4; IC95%: 1,3-12,8; *P*=0,015) y la presencia de hipertensión arterial (RR= 3,8; IC95%: 1,54-9,33; *P*=0,004) fueron factores predictores de recidiva renal en el análisis multivariante.[227]

Once años más tarde añaden la ausencia de remisión completa a este grupo de factores predictores de brote nefrítico (*P*=0,0002) en análisis univariante.[591]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Los mismos autores,[586] publicaron su cohorte de 94 pacientes de los que a 32 suprimen tratamiento de mantenimiento tras seis meses de quiescencia clínico-analítica. Quince no presentaron recidiva durante una media de seguimiento de 174 meses, y 17 presentaron brote en un tiempo medio de 34 meses tras la suspensión del tratamiento. Las únicas diferencias entre estos dos grupos fueron el tiempo desde la remisión hasta la retirada total de la terapia (24 *vs.*12 meses*; P*=0,02) y la duración total del tratamiento de mantenimiento (57 *vs.* 30meses, *P*=0,009), concluyendo que a mayor duración de la terapia de mantenimiento, menor probabilidad de presentar brote renal y que en algunos pacientes se puede retirar de forma segura el tratamiento inmunosupresor, manteniéndose en remisión durante años.

E. cohortes 2+

Moroni *et al.* publicaron en 2013 los resultados de supresión de medicación en 161 pacientes y al menos cinco años de seguimiento. En primer lugar y en casos clínicamente quiescentes (n=73), retiran inmunosupresores y después reducen dosis de glucocorticoides muy lentamente hasta suspensión. Durante la fase de reducción de la terapia, presentaron recidiva 21 (29%). De los 52 pacientes en los que se consiguió retirada completa del tratamiento, 32 permanecieron libres de recidiva a lo largo del estudio.[594] Las diferencias entre los que presentaron recidiva *vs.* los que no fueron: mayor proteinuria basal (4,75 *vs.* 2,77*; P*=0,04); menor exposición a fármacos citotóxicos durante el tratamiento de mantenimiento (25 *vs.* 62,5%*; P*=-0,019), menor exposición a HCQ (10 *vs.* 53%*; P*=0,004), menor duración del tratamiento en total (31 *vs.* 98 meses, *P*=0,01), y menos tiempo desde la remisión hasta la retirada de la terapia (12 *vs.* 53 meses, *P*<0,0001).

E. cohortes 2+

El grupo del NIH publicó un ECnA en 1992, concluyendo que prolongar la terapia inmunosupresora no sólo con glucocorticoides sino también con CFM intravenosa de seis a 30 meses, reduce el riesgo de recaídas (60 *vs.* 13%*; P*=0,006) y aumentaba la supervivencia renal medida como duplicar creatinina sérica basal (*P*=0,037).[384]

ECnA 1+

Illei *et al.*, del mismo grupo del NIH en una cohorte de 92 pacientes que alcanzaron remisión (total o parcial) describieron, tras 117 meses de seguimiento medio, un 45% de recidivas que aparecen en 18 o 36 meses según la remisión previa alcanzada hubiera sido parcial o completa.[225] Señalan como factores pronósticos de recidiva, la respuesta parcial *vs.* la completa (estimador de máxima verosimilitud [LR], del inglés *Likelihood Ratio*= 2,1; IC95%: 1,08-4,2; *P*=0,022), la etnia afroamericana (LR= 2,45; IC95%: 1,00-5,98; *P*=0,049) y niveles de C4 < 11 mg/dl en el momento de la respuesta (LR= 14,20; IC95%: 4,74-42,52; *P*<0,0001). Dentro de los pacientes que respondieron de forma completa, también el índice de cronicidad se alzaba como predictor de recaída (LR= 1,26; IC95%: 0,90-1,19; *P*=0,017).

E. cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En un trabajo de cohorte, Mosca *et al.* intentaron reducir el tiempo total de tratamiento a nueve meses (6 inducción + 1-3 mantenimiento), encontrando que, con una media de seguimiento de 38 meses, los pacientes jóvenes (≤ 25 años) y/o con lesiones activas en la biopsia (índice de actividad ≥ 7) no estaban protegidos frente a las recaídas con esta pauta de tratamiento.[595]

E. cohortes 2++

Mosca en una serie de 91 pacientes tratados entre 1976 y 2000 con CFM en inducción durante nueve meses pero sin ningún tratamiento de mantenimiento posterior, presentan 54% de recaídas (15,6 recaídas por 100 pacientes-año), a los 42 meses de media). La recaídas más precoces (26 m) fueron nefríticas y las nefróticas más tardías (5 m) y se asociaron a: edad < 30 años (P<0,01), índice de actividad>10 (P<0,005) y cariorrexis (P<0,05) en la biopsia.[592]

E. cohortes 2+

Mok con datos extraídos de una cohorte seleccionada de 38 glomerulonefritis lúpica tipo V tratados con CFM oral y posteriormente AZA, encuentró que el 34% recidivaron a pesar de que el 66% seguían aún con medicación.[593] Los pacientes que siguieron tratados con AZA por persistencia de proteinuria o actividad inmunológica, recurrieron todavía más, hasta el 56%. Resalta la asociación de persistencia de anti-ADN (P=0,025) e hipocomplementemia (P=0,018) después del tratamiento con la aparición de brote renal.

E. cohortes 2+

Un grupo multidisciplinar español relató también su experiencia de casi 30 años tratando 144 pacientes con NL con diferentes pautas inmunosupresoras pero tratadas durante el mismo tiempo: A (n=36, CFM intravenoso 1g/mes durante 24 meses); B (n=66, CFM intravenoso 1g/mes seis meses + 1g/trimestral 18 meses); C (n=21, CFM intravenoso 0,5g/quincenal tres meses y posteriormente, durante 24-36 meses, AZA o MFM 1-2 g/día) y D (n=26, MFM 2-3 g/día seis meses seguidos de 1-2 g/día 24-36 meses). Se obtuvieron un 39% de recaídas con la pauta C (CFM 3meses + AZA en mantenimiento) frente al resto de pautas, como único factor de riesgo de brote renal.[596]

E. cohortes 2+

Chan *et al.* estudiaron a 68 pacientes tratados con CFM oral durante seis meses y seguidamente con AZA durante un mínimo de 24 meses. Durante un seguimiento de 91,7 meses (10 m-11años), recayeron 22/64 pacientes en remisión (34%) en un tiempo medio de 48,8 ± 32,7 meses (rango:10-135 meses). A los cinco años desde el momento 0, un 71,6% se mantiene libre de recaída.[597] El haber presentado remisión parcial frente a remisión completa influyó en presentar algún brote (HR= 6,2; IC95%: 2,6-14,7; P<0,001). La retirada de tratamiento con AZA parece no influyó en la aparición de brote (P=0,994) si bien suspendieron AZA 37/68 sólo después de una media de tratamiento de 40,3 meses.[597]

E. cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

El mismo grupo publicó un ECnA en el que compara dos grupos de tratamiento en 62 pacientes asiáticos (MFM *vs.* CFM-AZA >2 años) seguidos durante una media de 63 meses. El grupo de MFM lo dividen en dos, según duración total del tratamiento. Con un porcentaje de recaídas 32% en 26±15 meses desde el inicio del tratamiento, no encuentran diferencias entre grupos ni factores asociados a las mismas: ni la prolongación de un año en el tratamiento con MFM ni la respuesta a la inducción que sí encuentran otros grupos.[389]

ECnA
1+

¿Cómo realizar la retirada de la inmunosupresión?

Detener bruscamente la inmunosupresión se ha relacionado con la aparición de brote, atribuido precisamente a un "rebrote" en la síntesis de anticuerpos que previamente estaba frenada por la inmunosupresión.[598]

E. cohortes
2-

Un ECnA de retirada de AZA en nueve pacientes con LES no biopsiados, 7/9 *vs.* 1/7 de los controles que continuaron con AZA, presentaron recidiva y exacerbación de la enfermedad lúpica una media de 89 días desde la retirada del fármaco.[599]

ECnA
1-

La inmunosupresión debe retirarse lentamente y bajo vigilancia estrecha.[586]

E. cohortes
2+

Resumen de la evidencia

1++/1+/2+	La incidencia de brote renal en NL a pesar del tratamiento inmunosupresor es elevada, variando desde un 12 a un 45% en los primeros 2-5 años en las series más recientes de ECC multicéntricos y cohortes en los que la duración mínima del tratamiento inmunosupresor fue de 24-36 meses. A partir de los cinco años, la aparición de un brote renal es cada vez menos frecuente, y resulta excepcional a partir de los 10 años de quiescencia.[225,226,547,579,581,586–588]
2+	En las clases de NL proliferativas, la aparición de un brote renal condiciona peor supervivencia renal y del paciente.[227] El tipo nefrítico se asocia con un peor pronóstico en supervivencia renal que el nefrótico.[225,227,591–593] Sin embargo, en la clase membranosa, el brote renal no parece influir como en las clases proliferativas en la supervivencia renal.[593]
1+ /2+	Ampliar la duración del tratamiento de mantenimiento hasta 30 m, reduce el riesgo precoz de recaídas y aumentan la supervivencia renal y la supervivencia del paciente.[226,384,592,595] No obstante, no existen ECC que comparen directamente mayor o menor tiempo de tratamiento usando el

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	mismo régimen terapéutico.
2+	Antes de plantear la retirada del tratamiento de mantenimiento, debería completarse un mínimo de 12 meses de quiescencia.[586,589,594]
2+	El tratamiento con HCQ ayuda a mantener la remisión de la NL y retarda el inicio de la insuficiencia renal terminal.[594]
2+	En pacientes en remisión prolongada y sin factores de riesgo de recidiva, parece justificado plantearse la retirada del tratamiento de mantenimiento.[586,589,598]
2+	La suspensión definitiva de la terapia ha de hacerse muy lentamente.[586,594,598]
2+	Un seguimiento estrecho durante los primeros cinco años que permita la detección y el tratamiento precoz de los brotes condiciona mejor supervivencia renal a largo plazo.[227,584]
3	La actividad lúpica renal es mínima en estadios avanzados de insuficiencia renal crónica de más de 12-24 meses.[590]

Recomendaciones

B	Se recomienda prolongar este tratamiento de mantenimiento durante 2-3 años como mínimo.
C	Se sugiere que en los casos que se plantee la retirada total del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, no se haga antes de un periodo de quiescencia clínico-analítica inferior a 12 meses.
√	En pacientes con frecuentes recidivas sin causa justificable, o con factores de riesgo para recidiva renal se sugiere prolongar el tratamiento de mantenimiento al menos durante cinco años.
C	Se sugiere que la suspensión total del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento sea lenta y progresiva.
C	Se sugiere mantener el tratamiento con hidroxicloroquina a largo plazo, siempre que no existan contraindicaciones o efectos secundarios de la misma.

Factores de riesgo de recidiva renal descritos en los diferentes estudios

- Género varón[227]
- Edad < 25-30 años[224,592]
- Etnia Afroamericana[225]
- HTA[227]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

- Persistencia de niveles alterados de C4,C3 y antiDNA[225,226,593]
- Cariorrexis o proliferación extracapilar[592]
- IA >10, IC elevado[225,226,592,600]
- Clase IV OMS[601]
- Haber presentado algún brote previamente.
- Retraso en el inicio del tratamiento > 5 meses[224]
- Retraso en alcanzar la respuesta[584,601]
- Respuesta parcial vs Respuesta completa[225,389,591]

6.1.6. Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica tipo V

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser la estrategia terapéutica inmunosupresora de primera elección para la nefritis lúpica tipo V?

La glomerulonefritis membranosa lúpica tipo V constituye entre el 8 y el 20% de todas las NL biopsiadas. La principal característica clínica es la proteinuria, que cuando es persistente y grave, conduce a deterioro progresivo del filtrado glomerular. En ocasiones, cuando se presenta con hematuria o sedimento alterado, no es infrecuente que esté asociada a tipos proliferativos (III/IV).

Aunque la evolución hacia estadios avanzados de insuficiencia renal crónica es inferior al que presentan las formas proliferativas, este riesgo a 10 años alcanza al 12% de los casos tratados, bien por glomeruloesclerosis progresiva o daño intersticial desencadenado por la persistencia de proteinuria masiva.[602]

El rasgo patológico en la biopsia renal más característico en las glomerulonefritis tipo V son los depósitos subepiteliales que se caracterizan como inmunocomplejos agregados en el lado subepitelial de la membrana basal glomerular. Estos depósitos correlacionan con la intensidad de la proteinuria. Estudios con microscopia electrónica en 236 pacientes con NL, de las que 20 eran tipo V, el grado de lesión pedicelar resultó en una manifestación de la disfunción de las células epiteliales que correlacionó con la intensidad de los depósitos.[603]

Un estudio que evalúa 52 biopsias de NL mediante inmuno-histoquímica concluye que, marcadores de lesión podocitaria (sinaptopodina, proteína del tumor de Wilms, proteína epiteliar glomerular 1 y nefrina) en pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica, reflejan fenotipos diferentes en comparación con el patrón observado en las glomerulonefritis lúpica proliferativas. Así, este menor daño podocitario presente en las formas membranosa "puras" podrían conferir mejor pronóstico para alcanzar remisiones parciales o completas.[604]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

El análisis multivariante de una cohorte de 103 pacientes con NL membranosa mostró que la concentración de creatinina sérica al diagnóstico y el índice de cronicidad de la biopsia renal fueron las variables que definían el mayor riesgo de evolución hacia estadios de insuficiencia renal crónica. En cambio, son factores de mejor pronóstico cuando la forma histológica de glomerulonefritis membranosa lúpica es "pura" y también, alcanzar una remisión completa en algún momento de la evolución.[605]

Los pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica pero que en la biopsia presenten también de forma concomitante lesiones de tipo proliferativo (formas mixtas), deberían ser tratados de acuerdo con las pautas establecidas para las glomerulonefritis lúpicas proliferativas (Tipos III y IV).[606]

Un estudio de 94 biopsias renales practicadas de forma seriada a 44 pacientes evidenció la elevada posibilidad de transformación, difícil de predecir en base a criterios clínico-analíticos. De los 16 pacientes con biopsia inicial tipo V, en 13 (81,3%) las sucesivas biopsias mostraron patrones tipo mixto. En casos de recidiva o refractariedad a pautas terapéuticas, se debería considerar en aquellos con biopsia inicial de glomerulonefritis membranosa, la conveniencia de una nueva biopsia renal ya que transiciones interclases no son infrecuentes y con mayor información se podría ajustar mejor la terapia inmunosupresora.[607]

El tratamiento inmunosupresor de pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica y proteinuria nefrótica está justificado ya que de mantenerse, la progresión a estadios avanzados de insuficiencia renal a 10 años, se estima entre el 8 y 12%,[608] siendo más rápido en aquellos casos con creatinina sérica elevada al inicio.[609]

E. cohortes
2+

En casos con proteinuria subnefrótica no hay datos suficientes que justifiquen el tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, dado el efecto beneficioso apreciado en otras proteinurias no diabéticas, parece razonable que reciban fármacos antiproteinuricos y antihipertensivos.[610,611]

MA
1+

Otro MA más centrado en ensayos terapéuticos con glomerulonefritis membranosa lúpica que engloba 24 publicaciones y con bajo sesgo mediante la exclusión de algunos estudios, concluyó que estrategias terapéuticas con inmunosupresores en combinación con glucocorticoides, fueron más efectivas en lograr remisiones parciales y completas de la proteinuria. No fueron concluyentes en otros *end-points* como recidivas, efectos adversos o supervivencia.[612]

MA
1+

Se han estudiado los siguientes inmunosupresores combinados o no con glucocorticoides para el control de la glomerulonefritis membranosa lúpica.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Prednisona

La mayoría de las guías recomiendan inicialmente prednisona 0,5 mg/kg/día con descenso progresivo.[496] Otros autores han descrito recientemente la eficacia de pautas con minimización de prednisona para el tipo V con 15 mg/día en fase de inducción y 5 mg/día en pautas de mantenimiento, combinada con inmunosupresores e HCQ, con la finalidad de reducir efectos adversos.[345]

E. cohortes 2-

En el ensayo del NIH (incluía 42 pacientes con glomerulonefritis membranosa sin proliferación con proteinuria nefrótica y filtrado glomerular conservado), las tres ramas de tratamiento fueron: prednisona sola, prednisona más CFM y prednisona más CsA. A los 12 meses de tratamiento la tasa de remisión fue significativamente superior en los grupos con CFM y CsA que en los tratados solo con prednisona. Lamentablemente la tasa de remisión parcial o completa fue inferior en aquellos con proteinuria superior a 5 g/día.[393]

ECA 1+

Micofenolato / Ciclofosfamida

Al agrupar los 84 pacientes con glomerulonefritis membranosa procedentes de los dos principales ECA comparando MFM con CFM (42 tratados con MFM y 42 con CFM ev) MFM no mostró superioridad respecto a CFM intravenosa en reducción de proteinuria alcanzada, ni en la tasa de remisiones parciales (OR 1,19, IC95% 0,29-4,91) de proteinuria o mayor remisión en aquellos que tenían proteinuria en rango nefrótico.[613]

MA 1+

Las dosis más habituales son 2-3 g/día para MFM y 720-1440 mg para ácido micofenólico con cubierta entérica y en general, con eficacia similar al tratamiento con pulsos de CFM, si bien con menores efectos adversos, sobre todo gonadales.

GPC 4

Para CFM intravenosa 0,5 – 1,0 g/m^2 en pulsos mensuales hasta seis durante la fase de inducción y posteriormente cada dos meses hasta completar un año si se opta por la pauta preconizada por NIH. También eficaces son los minibolus de CFM intravenosa con 500 mg cada 15 días durante tres meses.[12,45]

Hidroxicloroquina

La asociación de HCQ al tratamiento con MFM ha sido testada en 29 pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica. Se alcanzó remisión completa en 7/11 (64%) a los 12 meses cuando el tratamiento combinaba MFM e HCQ. Por el contrario, solo 4/18 alcanzaron la remisión completa en el grupo tratado exclusivamente con MFM.[614]

E. cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Ciclosporina

En un ECC de tres brazos (prednisona sola, n=12, combinada con CFM, n=15 o con CsA, n=15), se observó una mayor tasa de remisión con los tratamientos combinados (27%, 60% y 83%, respectivamente, *P*<0,05). Sin embargo, las tasas de recidiva fueron más altas con CsA que con CFM.[393,615]

ECC
1+

Tacrolimus

Un estudio aleatorizado abierto y multicéntrico en población china aunque solo con 16 pacientes, comparando MFM y tacrolimus a 24 meses mostró respuesta similar en ambos brazos. En el grupo tacrolimus 4/9 presentaron infecciones graves y uno diabetes. En el grupo MFM 1/7 presentó infección por virus herpes zoster.[399]

ECA
1-

Azatioprina

El estudio de una cohorte de 38 pacientes asiáticos con NL tipo V tratados con prednisona y AZA (2 mg/kg/día) en pauta inducción durante 12 meses mostró remisión parcial o completa en el 89% de los casos.[616] El seguimiento posterior durante 12±5,8 años en que recibieron dosis bajas de prednisona y AZA mostró recidivas en el 34%, siendo el tratamiento en general, muy bien tolerado.[593]

E. cohortes
2+

Rituximab

En un estudio de 50 pacientes con NL de la cohorte RITUXILUP (*Trial of Rituximab and Mycophenolate Mofetil Without Oral Steroids for Lupus Nephritis*) (22 con clase V pura), se realizó tratamiento con dos dosis de RTX (1 g días uno y 15), MPred 500 mg días uno y 15 y MFM (1-3 g/día) y sin prednisona oral, salvo para el control de actividad extrarrenal. El análisis de resultados para los pacientes con clase V evidenció remisión completa en el 18% a los seis meses subiendo al 36% a los 12 m. Además, un 24% adicional de pacientes alcanzaron una remisión parcial.[564]

E. cohortes
2+

Resumen de la evidencia

1+	En pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica el tratamiento con inmunosupresores es más eficaz que si se tratan solamente con prednisona.[393,612]
2-	La dosis inicial de prednisona, combinada con inmunosupresores e HCQ, puede ser inferior a 0,5 mg/kg/día.[496]
1+	MFM y CFM son similares en cuanto a la tasa de remisiones parciales y disminución de proteinuria basal.[613]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2+	La HCQ ejerce un efecto adyuvante para alcanzar la remisión en glomerulonefritis membranosa lúpica.[614]
1+	La CsA combinada con prednisona obtiene unas tasas de respuesta superiores a la prednisona sola y similares a la combinación prednisona+CFM, con mayor tasa de recidivas que esta última combinación.[393,615]
1-	Tac y MFM combinados con prednisona obtienen tasas de respuesta similares.[399]
2+	La AZA (2mg/kg) en combinación con glucocorticoides orales a dosis altas de 1mg/kg/día ha mostrado eficacia en un estudio observacional con similar porcentaje de recidivas que los fármacos clásicos.[593,616]
2+	El tratamiento de inducción con RTX asociado a MFM y pulsos de MPred (pauta "RITUXILUP") parece eficaz y especialmente útil en el ahorro de glucocorticoides orales.[564]

Recomendaciones

A	Se recomienda el tratamiento inmunosupresor en todos los pacientes con nefritis lúpica membranosa.
√	Como en otras clases de nefritis, se sugiere no superar inicialmente los 30 mg/día de prednisona, con reducción posterior lo antes posible hasta 5 mg/día.
B	En el tratamiento de inducción para pacientes con glomerulonefritis lúpica tipo V y proteinuria nefrótica, se recomienda como tratamiento de elección MFM y glucocorticoides. Como alternativa y con misma eficacia en inducción aunque con más efectos adversos, se recomienda ciclofosfamida en pulsos intravenosos.
A/B	Para pautas de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica membranosa, se recomienda tratamiento con micofenolato (A) o azatioprina (B).
B	Se recomienda el uso de anticalcineurinicos en nefritis lúpica membranosa lúpica cuando se busquen fármacos alternativos a micofenolato o ciclofosfamida.
√	Se sugiere la terapia combinada con micofenolato y anticalcineurinicos en caso de no alcanzar remisión completa o de persistencia de proteinuria significativa.
C	Se sugiere utilizar rituximab asociado a micofenolato y pulsos de metil-prednisolona cuando se considere particularmente importante evitar los glucocorticoides orales.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

6.2. Manifestaciones hematológicas

6.2.1. Objetivos terapéuticos específicos para cada citopenia

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos específicos para cada citopenia?

No existen estudios específicos para establecer los objetivos terapéuticos en las distintas citopenias que pueden aparecer en el LES. No hay consenso formal en las definiciones de remisión parcial, remisión completa o refractariedad. Las recomendaciones se basan en la experiencia acumulada.

El objetivo no es necesariamente recuperar los valores normales. Lo que interesa desde el punto de vista clínico es alcanzar un nivel que se considere seguro. Según la citopenia, se consideran diferentes puntos de corte.

En trombocitopenia, los recuentos clínicamente relevantes son:[617,618]

- $20x10^9$/L: Por encima de este nivel no suele haber hemorragia espontánea y permite actividades de la vida cotidiana no excesivamente traumáticas. Es insuficiente para la cirugía o procedimientos invasivos, potencialmente sangrantes.
- $50x10^9$/L: Por encima de este nivel es posible practicar intervenciones quirúrgicas en general (excepto neurocirugía)
- $100x10^9$/L: Por encima de este nivel se puede practicar neurocirugía y se considera seguro a todos los efectos.

En cuanto a la neutropenia, los valores clínicamente relevantes son:[619,620]

- 500/mm^3: Por debajo de este nivel, el riesgo infeccioso es elevado, se considera neutropenia grave. Por encima de este nivel, el riesgo infeccioso es algo mayor que el de la población general pero se considera neutropenia moderada.
- ≥ 1000/mm^3: El riesgo infeccioso es prácticamente idéntico al de la población general.

En lo que se refiere a la anemia, depende de la tasa de hemoglobina:[621]

- Por debajo de 7 g/dL, suele indicarse la transfusión sanguínea.
- Por encima de 10 g/dL, no suele indicarse la transfusión y si es estable, y asintomática no requiere tratamiento específico
- Entre 7 y 10, la clínica y las circunstancias del paciente son muy importantes para decidir si se transfunde o no.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

6.2.2. Tratamiento inmunosupresor

6.2.2.1. Tratamiento de primera línea para las citopenias graves

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el tratamiento inmunosupresor de primera línea para las citopenias graves?

Las manifestaciones hematológicas son frecuentes en el LES. Las principales manifestaciones son las citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenia) y el SAF. Además, las manifestaciones hematológicas pueden ser una forma de presentación del LES, así como signos de actividad de la enfermedad. Mención especial merece la trombocitopenia. Aunque hay varias causas potenciales de trombocitopenia en el LES, la más frecuente es la de mecanismo inmune, similar a la trombocitopenia inmune primaria. De hecho, la trombocitopenia inmune primaria puede ser el primer signo de LES incluso con años de antelación. El tratamiento de la trombocitopenia inmune en particular y de las citopenias autoinmunes en general en los pacientes con LES es muy similar al de los pacientes sin LES.

Por lo general, los estudios disponibles sobre las diversas opciones terapéuticas no son específicos de pacientes con LES, sino que se han llevado a cabo en pacientes de trombocitopenia inmune primaria.

Se evaluó historicamente la respuesta al tratamiento en una cohorte de 59 pacientes con LES y trombocitopenia autoinmune asociada, con recuentos de plaquetas $<50\times10^9$/L. Se usó prednisona oral en 50 de los 59 pacientes (dosis inicial media 1 mg/kg/día). Se obtuvo respuesta en el 80% de los casos: respuesta completa (RC) en 28, respuesta parcial (RP) en 12, pero sólo 11 (22%) consiguieron una respuesta prolongada (7 RC; 4 RP). En contraste, la combinación de prednisona con danazol (n=18) o HCQ (n=11) resultó en 50% (7 RC, 2 RP) y 64% (4 RC, 3 RP) de respuestas a largo plazo, respectivamente, permitiendo retirar la prednisona o disminuir la dosis por debajo de 0,2 mg/kg/día.[379]

E. cohorte 2-

Se evaluó longitudinalmente la efectividad de la dexametasona a altas dosis como tratamiento inicial en una serie consecutiva de adultos recién diagnosticados de PTI con recuento de plaquetas $< 20\times10^9$/L o un recuento $< 50\times10^9$/L y sangrado clínicamente significativo, entre 1997 y 2000. El tratamiento inicial fue dexametasona oral 40 mg/día durante cuatro días consecutivos. De 157 pacientes consecutivos, fueron elegibles 125. Se consiguió una buena respuesta inicial en 106 de los 125 pacientes (85%), que se mantuvo seis meses en 53 (50%).[622]

E. cohorte 2++

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Se evaluó la respuesta al tratamiento y la evolución a largo plazo de un grupo de 26 mujeres con LES y anemia hemolítica autoinmune grave. El tratamiento inicial fue con glucocorticoides en todos los casos (dosis media: 1 mg/kg/día). Se obtuvo respuesta inicial en 25 pacientes (96%), con un 73% libre de recurrencia tras una mediana de seguimiento de 180 meses.[623] — E. cohorte 2-

Se realizó un estudio piloto de 37 pacientes con PTI grave, con edad entre 20 y 65 años, tratados en un único centro. Se administró dexametasona a altas dosis (40 mg/día, durante cuatro días cada 28 días, seis ciclos en total). La respuesta fue del 89,2%; la supervivencia libre de recidiva del 90% a los 15 meses; y la respuestas a largo plazo, con una duración mediana de 26 meses (rango: 6-77 meses), se obtuvo en 25 de 37 pacientes (67,6%).[624] — E. cohorte 2+

El estudio multicéntrico del GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto)* incluyó 95 pacientes (edad 2-70 años) con PTI grave. Se administró dexametasona a altas dosis (40 mg/día, durante cuatro días cada 14 días, cuatro ciclos en total). La respuesta fue del 85,6%, la supervivencia libre de recidiva a los 15 meses del 81%; y la respuestas a largo plazo, con mediana de ocho meses (rango: 4-24 meses) se obtuvo en 67 de 90 pacientes (74,4%).[624] — E. cohorte 2+

Se seleccionó en un ECA a adultos con PTI y recuentos de plaquetas < 20×10^9/L o < 30×10^9/L con clínica hemorrágica. Un grupo (n=18) recibió dexametasona 10 mg cada seis horas (por vía oral o intravenosa) durante cuatro días, seguido de prednisona oral 30 mg/día. El otro grupo (n=18) recibió prednisona oral 60 mg/día. Ambos regímenes se administraron durante 14 días antes de reducir dosis. La respuesta satisfactoria al 5º día fue significativamente mayor en el grupo de dexametasona (88,8 *vs.* 33,3%; *P*=0,001).[625] — ECA 1-

Pacientes adultos previamente no tratados con PTI y recuentos de plaquetas ≤ 20×10^9/L (n=101) fueron asignados aleatoriamente a recibir dexametasona 40 mg/día durante cuatro días con o sin RTX 375 mg/m^2/semana durante cuatro semanas. La respuesta sostenida (recuento de plaquetas ≤ 50×10^9/L a los seis meses de inicio del tratamiento) fue mayor en pacientes tratados con dexametasona + RTX (n=49) que en los tratados con dexametasona sola (n=52; 63 *vs.* 36%; *P*=0,004).[626] — ECA 1++

Se evaluó de manera longitudinal la eficacia, seguridad y duración de la respuesta a la combinación de RTX a dosis bajas (100 mg/semana intravenosa durante cuatro semanas) y dexametasona a altas dosis (40 mg/día intravenosa durante cuatro días consecutivos) como terapia inicial en 21 pacientes adultos con PTI recién diagnosticada. La respuesta global el día +28 fue 90,5%. La respuesta completa — Casos y controles 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

mantenida a los seis meses fue 76,2% con una tasa de recidiva de 15,8%, comparadas con 30% y 62,5% del grupo de control histórico que había recibido tratamiento estándar con prednisona (*P*=0,005 y *P*=0,004). La incidencia de efectos adversos fue 9,5%.[627]

Un total de 133 pacientes adultos con PTI recién diagnosticada fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con dexametasona sola (40 mg/día durante cuatro días, n=71) o en combinación con RTX (375 mg/m^2 semanal durante cuatro semanas (n=62). Se incluyeron pacientes con recuento de plaquetas ≤ 25×10^9/L o ≤ 50×10^9/L con síntomas hemorrágicos. Se alcanzó el objetivo primario (respuesta sostenida con plaquetas ≥ 50×10^9/L a los seis meses de seguimiento) en 58% del grupo RTX + dexametasona frente a 37% en el grupo de dexametasona sola (*P*=0,02). El tiempo hasta la recidiva (*P*=0,03) y hasta el tratamiento de rescate (*P*=0,007) fue mayor en el grupo de RTX + dexametasona, así como mayor incidencia de acontecimientos adversos grado 3-4 (*P*=0,04).[628]

ECA 1+

Resumen de la evidencia

2-	El tratamiento inmunosupresor de primera línea para las citopenias graves del LES es la corticoterapia, del mismo modo que en las citopenias inmunes primarias, pero no está establecida la estrategia terapéutica más apropiada, en cuanto a dosis inicial y duración del tratamiento, ya que no hay estudios controlados que determinen la dosis óptima de glucocorticoides.[379,623]
2-	Los glucocorticoides son la primera modalidad de tratamiento en la trombocitopenia asociada al LES y alrededor del 20% de los pacientes consiguen remisión a largo plazo. Cuando se combina inicialmente con glucocorticoides, la HCQ o danazol muestra un efecto aditivo y reductor de la dosis de glucocorticoides en el tratamiento de la trombocitopenia.[379]
2-	Los glucocorticoides, 1 mg/kg/día o más de prednisona o equivalente, siguen siendo la base del tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune, con un alto porcentaje de respuestas (superior al 80-90%).[623]
2++	Un ciclo de cuatro días de dexametasona a altas dosis (40 mg) es una terapia inicial efectiva en adultos con PTI.[358,624,625,627]
1-	En pacientes sintomáticos, en situación de gravedad, se prefiere inicialmente la administración de glucocorticoides por vía intravenosa. El cambio a la vía oral tras la mejoría inicial es una práctica de rutina.[625]
1+	La combinación de RTX + dexametasona induce mayor tasa de respuesta y de mayor duración que la dexametasona sola[626,628] o el tratamiento estándar con prednisona.[627]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Recomendaciones

D	Se sugiere la corticoterapia como tratamiento inmunosupresor de primera línea para las citopenias graves del LES
√	Si bien la prednisona oral se considera de primera línea en el tratamiento de las citopenias inmunes, no hay datos que sustenten el empleo de dosis altas frente a dosis menores. Se sugiere la utilización de pulsos intravenosos de metil-prednisolona y la asociación de inmunosupresores, lo que permitiría el uso inicial de dosis de prednisona diaria más bajas y el descenso rápido hasta dosis no superiores a 5 mg/día.
√	Se sugiere el tratamiento con dexametasona a altas dosis por vía oral (40 mg/día durante cuatro días), combinado o no con rituximab, como pauta alternativa que consigue similar tasa de remisiones con respuesta probablemente más rápida y duradera en citopenias idiopáticas.

6.2.2.2. Tratamiento de la trombocitopenia

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo se debe tratar una trombocitopenia?

La trombocitopenia es una manifestación frecuente del LES relacionada con morbilidad y mortalidad.[629,630]

La mayoría de las veces la trombocitopenia es leve o moderada y no requiere tratamiento específico. En general el seguimiento estrecho puede bastar en pacientes con trombocitopenia estable con plaquetas por encima de $50x10^9$/L.[618] Siempre debe considerarse suspender o ajustar los fármacos que puedan ser responsables de la alteración hematológica. Sin embargo, la trombocitopenia grave se suele dar en el contexto de actividad de la enfermedad y exige una actuación urgente.

Cabe resaltar que en la era de la medicina basada en la evidencia el tratamiento de la trombocitopenia en general y en pacientes con LES en particular todavía se basa esencialmente en la experiencia. No hay estudios aleatorizados y sólo se dispone de estudios históricos, pequeñas series de pacientes (probablemente seleccionados) o casos aislados.

Dadas la ausencia de evidencia en el LES y la similitud de la tombocitopenia en el LES y la trombocitopenia inmune primaria, se puede establecer como referencia para el tratamiento el documento de adaptación a España de las recomendaciones para pacientes con trombocitopenia inmune primaria de los documentos de consenso internacional, llevada a cabo por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.[618]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

	No hay estudios que determinen cuándo se debe tratar la trombocitopenia en pacientes con LES

Recomendaciones

√	En la trombocitopenia, la decisión de iniciar el tratamiento se basa, fundamentalmente, en la presencia de manifestaciones hemorrágicas y, en determinadas ocasiones, en el recuento de plaquetas inferior a 20-30x10^9/L.
√	Los pacientes con recuentos de plaquetas entre 20-30 y 50x10^9/L y un curso estable, sin complicaciones hemorrágicas, no son candidatos a recibir tratamiento, excepto los que presenten hemorragia o vayan a ser intervenidos quirúrgicamente.
√	Se sugiere que el tratamiento con recuentos de plaquetas superiores a 50x10^9/L se reserve para pacientes en situaciones de alto riesgo de sangrado.
√	A pesar de que las transfusiones de plaquetas pueden ser necesarias antes de procedimientos potencialmente sangrantes en pacientes con trombocitopenia grave (plaquetas < 10–30x10^9/L), como norma la transfusión debe evitarse si se sospecha un mecanismo inmune.

6.2.3. Tratamiento con agentes trombopoyéticos

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son las indicaciones de los agentes trombopoyéticos?

En general, los agentes trombopoyéticos no se han estudiado específicamente en pacientes con LES, habiéndose comunicado únicamente series cortas de pacientes con resultados favorables.[631-634] Los estudios disponibles se centran en pacientes con PTI. Sin embargo, considerando que los tratamientos de las trombocitopenias inmunes idiopáticas y secundarias a LES son prácticamente idénticos, la evidencia indirecta disponible puede dar una idea de su perfil de eficacia y seguridad también en pacientes con lupus. Actualmente, hay dos agentes trombopoyéticos disponibles para uso clínico: eltrombopag y romiplostim.

El eltrombopag es un agonista del receptor de la trombopoyetina que activa el receptor de la trombopoyetina en la superficie de los megacariocitos lo que resulta en un incremento de la producción de plaquetas. Está aprobado para el tratamiento de la PTI. Se ha usado con éxito en pacientes con LES y trombocitopenia inmune refractaria y parece ser efectivo como terapia de acción rápida en lugar de los glucocorticoides. Una revisión de tres pacientes con PTI asociada a LES refractaria al tratamiento con

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

glucocorticoides y otros inmunosupresores que fueron tratados con eltrombopag a una dosis de 50 mg/día, mostró que mantenían recuentos de plaquetas > $50x10^9$/L durante >6 meses tras la suspensión de la corticoterapia. El fármaco fue bien tolerado y no hubo acontecimientos adversos.[635]

El romiplostim es otro agonista del receptor de la trombopoyetina aprobado para el tratamiento de la PTI crónica refractaria. Se administra mediante inyección subcutánea semanal y la respuesta es dependiente de la dosis, con un pico a los 12-15 días.[636,637] La dosis inicial es de 1 mcg/kg e incrementándose en 1 mcg/kg/semana si el recuento de plaquetas es < $50x10^9$/L, sin exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg. La máxima respuesta se alcanza a las dos semanas de la primera dosis. Si la cifra de plaquetas en dos semanas consecutivas es > $150x10^9$/L, debe bajarse la dosis en 1 mcg/kg. Si la cifra de plaquetas es >$250x10^9$/L, debe suspenderse el tratamiento temporalmente, para volver a iniciarlo con una dosis inferior en 1 mcg/kg cuando la cifra de plaquetas sea <$150x10^9$/L.

La revisión de la literatura reveló un caso de tratamiento con éxito de una paciente con LES gestante de 27 semanas que presentó trombocitopenia grave con hemorragia por múltiples sitios. La trombocitopenia era resistente a la mayoría de modalidades terapéuticas, incluyendo glucocorticoides, Ig intravenosas, inmunosupresores y RTX. La adición de romiplostim resultó en una respuesta adecuada del recuento de plaquetas y control de la hemorragia con mejoría de la trombocitopenia.[634]

Se llevó a cabo un ensayo en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con el fin de observar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del eltrombopag (50 mg/día). Para esto, se reclutó una muestra de adultos de 23 países con PTI crónica que recibieron eltrombopag 50 mg/día (n=76) o placebo (n=38) durante un máximo de seis semanas. Tras tres semanas, los pacientes con un recuento de plaquetas < $50x10^9$/L podían aumentar la dosis a 75 mg/día. Fueron evaluables 73 pacientes en el grupo de eltrombopag y 37 en el grupo placebo. Respondieron 43 pacientes (59%) con eltrombopag y seis (16%) en el grupo placebo (P<0,0001). El recuento de plaquetas retornó, en general, a los valores basales en las dos semanas siguientes al final del tratamiento.[638]

ECA
1+

Para investigar la seguridad y eficacia del romiplostim se realizó un estudio de cohorte abierto, con seguimiento a largo plazo (156 semanas, media= 69 semanas), en 142 pacientes con PTI. Se observaron respuestas plaquetarias en el 87% de los pacientes.[639]

E. cohorte
2+

El estudio histórico francés de 80 pacientes con PTI crónica de uso compasivo de romiplostim (tras fracaso de glucocorticoides, Ig, RTX y esplenectomía o sin indicación de esplenectomía) mostró una respuesta plaquetaria primaria en 74% de pacientes y una respuesta a largo plazo (2 años) observada en 47 (65%) pacientes.[640]

E. cohorte
2-

Se asignó aleatoriamente a 234 pacientes adultos con PTI, no esplenectomizados, a recibir el tratamiento médico estándar (n=77) o

ECA
1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

romiplostim (n=157). La tasa de respuesta plaquetaria en el grupo de romiplostim fue 2,3 veces la del grupo de tratamiento estándar (IC95%: 2,0-2,6; *P*<0,001). Eventos adversos graves se produjeron en el 23% de los pacientes que recibieron romiplostim (35 de 154) y en el 37% de los pacientes que recibieron los cuidados estándar (28 de 75).La CVRS en el grupo de romiplostim fue superior a la del grupo estándar en siete escalas (*P*<0,05).[641]

En un análisis de dos ensayos en fase III, el uso de glucocorticoides disminuyó de 30 a 26% en los pacientes con PTI tratados con romiplostim (n=83) y se mantuvo por encima del 30% en los pacientes con placebo (n=42). El uso de glucocorticoides siguió disminuyendo significativamente, de 35 a 20%, en los pacientes tratados con romiplostim hasta tres años en un estudio de extensión (n=101).[642]

Análisis post hoc 2+

Resumen de la evidencia

	No existen estudios que avalen el uso rutinario de estos agentes en pacientes con LES. La experiencia con estos agentes en el LES es anecdótica.
1+	El tratamiento con eltrombopag es efectivo en la trombocitopenia de la PTI crónica.[638]
1+	El romiplostim incrementa el recuento de plaquetas, disminuye los eventos hemorrágicos y las transfusiones y mejora de la CVRS de pacientes con PTI.[641]
2-	El uso de romiplostim en la práctica clínica es efectivo y seguro para la PTI crónica grave.[640]
2+	El romiplostim reduce el uso de glucocorticoides en adultos con PTI. Esta reducción de glucocorticoides puede estar asociada a una mejora de la CVRS de los pacientes.[642]

Recomendaciones

√	Se sugiere considerar el uso de agentes trombopoyéticos de forma transitoria solo en pacientes con trombocitopenia grave sintomática seleccionados que no respondan al tratamiento estándar inicial.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

6.3. Lupus neuropsiquiátrico

6.3.1. Diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas

6.3.1.1. Utilidad de determinados autoanticuerpos

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la utilidad de determinados autoanticuerpos para el diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas?

No existe, a día de hoy, una prueba que se pueda calificar de *gold standard* para el diagnóstico del LES neuropsiquiátrico (LES-NP). Se conocen, no obstante, una serie de factores que se asocian de forma consistente a una mayor incidencia/prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes diagnosticados de LES y que, por tanto, pueden resultar de utilidad a la hora de guiar el diagnóstico. Entre éstos se incluyen una serie de autoanticuerpos, especialmente los AAF (IgG e IgM anticardiolipina o anti-β2-glucoproteína-I), anticuerpos anti-RibP, anticuerpos antiganglósido y los denominados *brain-reactive-autoantibodies* (BRAA) o anticuerpos antineuronales, término que agrupa diversos autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos neuronales.[200,244,643]

La evidencia disponible acerca de la asociación entre cada uno de estos cuatro tipos de autoanticuerpos y el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en el LES se describe a continuación:

Anticuerpos antifosfolípido: la positividad persistente con títulos entre moderados y altos para anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anti beta2-glucoproteína-I (aβ2-GPI) se ha asociado a la aparición de diversos eventos neuropsiquiátricos en el LES, especialmente accidentes cerebrovasculares (ORs= 4,3–22,2 para la aCL-IgG y aCL-IgM), crisis epilépticas (OR= 2,9; IC95%: 1,0–8,5 para la aCL-IgG; OR= 6,2; IC95%: 1,7–22,5 para la aCL-IgM), deterioro cognitivo de moderado a grave (ORs= 1,9–4,9), mielitis (OR= 9,6; IC95%: 1,8–50,7) y trastornos del movimiento (OR= 10,5; IC95%: 1,1–102 para la aCL-IgG).[244]

RS con consenso expertos
1+

Anticuerpos anti-ribosoma: diversos estudios observacionales han encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre la presencia de anticuerpos anti-RibP en suero o en líquido cefalorraquídeo y el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con LES,[194,644–646] si bien es cierto que estos resultados no se han replicado en todos los estudios.[647] Un MA de 14 estudios que comprendían un total de 1.537 pacientes de LES, ha concluido que la detección de estos autoanticuerpos tiene una utilidad diagnóstica limitada (sensibilidad: 26%, IC95%: 15–42; especificidad: 80%, IC95%:

MA de E. observacionales
2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

74–85).[200]

En el otro estudio de cohorte se observó que el anticuerpo anti-RibP se asocia con psicosis.[194] — E. observacional 2-

Anticuerpos antineuronales: aunque algunos estudios observacionales han hallado incrementos estadísticamente significativos en la concentración sérica de anticuerpos contra la proteína asociada a los microtúbulos 2 (MAP-2) en pacientes con LES-NP, respecto a pacientes con trastornos neurológicos en ausencia de LES,[648] sin embargo, una RS halló evidencia de que la fiabilidad de la determinación de estos anticuerpos para el diagnóstico de LES-NP tampoco resulta completamente satisfactoria (sensibilidad 77%, especificidad 96%).[244,649] — RS con consenso expertos 1+

En un estudio de casos controles se observó que los anticuerpos contra el receptor del glutamato (de N-metil-D-aspartato) fueron significativamente mayores en pacientes con LES-NP difusa en comparación con los niveles en los pacientes de control o aquellos con LES-NP focal.[650] — E. observacional 2-

Anticuerpos antiganglósido (aGM1): aunque de forma análoga a los casos anteriores, existen estudios que demuestran una asociación estadísticamente significativa entre la presencia en suero de estos anticuerpos y la aparición de LES-NP (RR= 3,7), su utilidad para el diagnóstico no ha sido suficientemente confirmada.[651] — E. observacional 2-

Mención aparte merecen los **anticuerpos anti-NMO** *(*neuromielitis óptica *o* IgG antiacuaporina-4), cuya determinación se recomienda en los casos de mielitis asociada a LES en los que se constate la implicación de más de tres segmentos medulares (indicativo de mielopatía longitudinal), y especialmente en caso de concurrencia de neuritis óptica.[244] — RS con consenso expertos 1+

Resumen de la evidencia

1+	La positividad persistente con títulos entre moderados y altos para aCL o anti beta2-glucoproteína-I (anti-beta2-GPI) se asocia a un mayor riesgo de diversos eventos neuropsiquiátricos en el LES.[244]
2++	Se ha hallado asociación entre la presencia de anticuerpos anti-RibP en suero o en líquido cefalorraquídeo y el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con LES. Pese a ello, la determinación de estos anticuerpos tiene una utilidad diagnóstica limitada.[200]
1+	Aunque algunos estudios han hallado incrementos estadísticamente

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	significativos en la concentración sérica de anticuerpos anti-MAP2 en pacientes con LES-NP respecto a pacientes con trastornos neurológicos en ausencia de LES,[648,649] la utilidad de estos anticuerpos para el diagnóstico de LES-NP no está establecida.[244]
2-	Los anticuerpos contra el receptor del glutamato (de N-metil-D-aspartato) están presentes en pacientes con LES-NP difusa.[650]
2-	Los anticuerpos anti-RibP se asocian con la psicosis lúpica.[194]
1+	La determinación de anticuerpos anti-NMO constituye una determinación fundamental ante la sospecha diagnóstica de una neuromielitis óptica.[244]

Recomendaciones

B	No existe ninguna determinación de autoanticuerpos que permita realizar un diagnóstico de confirmación de LES neuropsiquiátrico.
B	El diagnóstico del LES neuropsiquiátrico continúa siendo de exclusión y fundamentalmente clínico. No obstante, la determinación de autoanticuerpos séricos o en líquido cefalorraquídeo podría apoyar la presunción clínica de LES neuropsiquiátrico.
B	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-NMO en caso de sospecha de neuromielitis óptica asociada al LES.

6.3.1.2. Técnicas de imagen

Preguntas a responder:

- ¿Cuales son las técnicas de imagen de elección en el proceso diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico?

Los resultados de las pruebas de imagen no sustentan por sí solas el diagnóstico de LES-NP sino que complementan la sospecha clínica y los resultados de laboratorio. Su función principal, así como la de otras pruebas diagnósticas no invasivas (electroencefalograma, estudios de conducción nerviosa, etc.) o invasivas (punción lumbar, biopsias, etc.), es la de descartar otras posibles causas que puedan provocar manifestaciones clínicas similares al LES-NP.[652]

La respuesta a esta pregunta está basada en las recomendaciones del grupo de trabajo de la EULAR,[244] tres estudios de pruebas diagnósticas[653–655] y un estudio de cohortes.[656]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En 2010 se realizó una RS por parte de la EULAR con el objetivo de emitir recomendaciones acerca del diagnóstico del LES-NP. Se incluyeron ECA, estudios controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y otros estudios publicados hasta enero de 2009.[244]

RS con consenso expertos 1+

En el apartado dedicado a las pruebas diagnósticas se determinó, con un nivel de evidencia I, que la técnica de imagen de uso más extendido en la actualidad es la Resonancia Magnética (RM) en sus diferentes modalidades (secuencias en T1 y T2, imágenes de difusión y perfusión y con utilización de contraste con gadolinio). La sensibilidad de la RM para diagnosticar LES-NP es baja en general, modificándose ligeramente en función de si la enfermedad está en fase activa (sensibilidad del 57%) o de si la afectación cerebral es focal (26%) o difusa (51%).

Un estudio realizado en 1994 en EEUU trató de analizar la correlación de las secuencias de RM en T2 con el estado clínico de los pacientes con LES-NP. En el estudio se incluyeron 54 pacientes y 45 controles sanos. Se observó que existía una correlación entre el grado de edema cerebral y, por tanto, una mayor intensidad en las secuencias en T2 y el grado de afectación clínica de la enfermedad. La intensidad de la señal en T2 fue también diferente entre las lesiones focales reversibles y las no reversibles. Se concluyó que la cuantificación de las secuencias en T2 aumenta la utilidad de la RM a la hora de cuantificar el grado de afectación cerebral.[654]

E. prueba diagnóstica III

En las recomendaciones de la EULAR se establece que los hallazgos más frecuentes se aprecian en secuencias en T2. Lo habitualmente encontrado, consiste en pequeñas lesiones puntiformes hiperintensas subcorticales y en sustancia blanca periventricular, especialmente en regiones fronto-parietales. Estas lesiones también aparecen en otras alteraciones neuropsiquiátricas diferentes del LES, como en el caso de personas de edad avanzada o con factores de riesgo cardiovascular, por lo que su especificidad es solo del 60-82%.[244]

Otras alternativas de diagnóstico por imagen, como son la RM espectroscópica, RM de susceptibilidad magnética, RM potenciada en difusión, la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés p*ositron emission tomography*) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, del inglés *single photon emission computed tomography)*, muestran, en los pacientes con LES-NP, anormalidades tanto en sustancia blanca como gris con especificidad escasa.[244]

RS con consenso expertos 1+

En 2001 se llevó a cabo un estudio transversal comparativo de pruebas diagnósticas con el objetivo de determinar si existía relación entre el defecto de perfusión cerebral detectada con SPECT y el deterioro cognitivo. En el estudio fueron incluidos 57 pacientes con

E. prueba diagnóstica III

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

diagnóstico de LES. Las disfunciones cognitivas se detectaron mediante test neuropsicológicos y también se realizó en todos los pacientes una RM.[655] No se encontró asociación significativa entre el déficit de perfusión obtenida por SPECT y el deterioro cognitivo mientras que si se vio una relación de éste con los infartos cerebrales identificados con la RM. Se concluyó que el SPECT arroja escasa información extra a la obtenida en la RM y los test neuropsicológicos.

En el deterioro cognitivo asociado a LES, la RM suele utilizarse en pacientes de menos de 60 años con deterioro rápido e inexplicable, cuando existe traumatismo cráneo-encefálico previo, en los pacientes en tratamiento con inmunosupresores, anti-agregantes o anticoagulantes, o cuando aparece nueva focalidad neurológica. La atrofia cerebral, el número y tamaño de las lesiones en sustancia blanca y los infartos cerebrales correlacionan con la gravedad de la disfunción cognitiva.[244]

RS con consenso expertos 1+

Existen técnicas de imagen que permiten visualizar el metabolismo cerebral mediante la medición del flujo cerebral como ocurre con la Angiografía por Resonancia Magnética (angio-RM) o midiendo los niveles de N-acetil aspartato, habitualmente disminuidos en pacientes con LES, mediante RM espectroscópica.[652]

En un estudio realizado en Alemania en el que se incluyeron 34 pacientes que presentaban manifestaciones neuropsiquiátricos por primera vez, se evaluó la utilidad adicional que podía aportar la RM potenciada en difusión y angio-RM sobre la RM convencional. En 20 pacientes se observaron anormalidades en la RM. El 35% de éstas eran infartos hemorrágicos o isquémicos y en estos la RM potenciada en difusión y la angio-RM aportaban mayor precisión acerca de la causa. Se concluyó que, a pesar de que la RM potenciada en difusión y la angio-RM ayudaban a la hora de realizar diagnósticos etiopatogénicos más precisos, su relevancia clínica es aún limitada.[653]

E. prueba diagnóstica III

En las recomendaciones de EULAR también se evalúan las pruebas diagnósticas de elección en otro tipo de manifestaciones neuropsiquiátricos del LES.

RS con consenso expertos 1+

En el ictus asociado a LES la RM se utiliza para descartar hemorragias, evaluar el daño cerebral o identificar el vaso o la lesión responsable de la clínica que presenta el paciente. La Imagen Ponderada por Difusión permite identificar lesiones cerebrales agudas, especialmente isquemia secundaria a ictus.[244,652]

En el estado confusional agudo asociado al LES, la RM se utiliza si existe focalidad neurológica, historia de traumatismo cráneo-encefálico o fiebre. La SPECT tiene una sensibilidad del 93% y ayuda en la monitorización del tratamiento.[244]

En las crisis convulsivas asociadas al LES, la RM puede detectar

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

lesiones estructurales como la atrofia cerebral (40%) y lesiones en sustancia blanca (50-55%).[244]

En la mielopatía asociada al LES, la realización de una RM tiene como principal finalidad el excluir una posible compresión espinal o tratar de detectar lesiones hiperintensas en secuencias T2[244]

En un estudio realizado en 1995 se evaluó la aplicabilidad del SPECT como marcador biológico que mostrara una actividad cerebral en las manifestaciones psiquiátricas y el grado de perfusión cerebral en las fases de remisión de éstas. De una muestra de 20 pacientes, nueve presentaban una clínica florida en el momento de la realización del SPECT, ocho presentaban clínica psiquiátrica en remisión y tres no tenían historia psiquiátrica.[656] Se observó que en todos los pacientes que presentaban síntomas psiquiátricos agudos existían áreas de hipoperfusión. Cuatro de los que se encontraban en remisión y presentaban anomalías en el SPECT tuvieron exacerbaciones en los seis meses posteriores mientras que los cuatro que no las presentaron tuvieron mejor pronóstico. Dos de los pacientes sin historia psiquiátrica y con SPECT anómalo desarrollaron manifestaciones psiquiátricas al mes de realizar la prueba. Se concluyó que en la psicosis grave asociada al LES, el examen con SPECT puede mostrar un déficit de perfusión predictivo de recaídas, cuando aparece en periodos de remisión de la enfermedad.

E. observacional 2-

Resumen de la evidencia

1+	La RM en sus diferentes modalidades es la técnica de imagen de uso más extendido en la actualidad en el LES-NP.[244]
1+	Las secuencias en T2 de la RM aumentan la sensibilidad de la prueba.[244]
1+	Se ha experimentado con otros tipos de pruebas de imagen como la angio-RM, PET y SPECT, pero su papel en el diagnóstico del LES-NP está por determinar.[244]
III	Se ha encontrado relación entre los infartos, atrofia cerebral y lesiones en sustancia blanca identificados por RM en pacientes con LES-NP y el deterioro cognitivo que presentan.[655]
III	Las RM potenciadas en difusión y angio-RM pueden ayudar al diagnóstico etiopatogénico más preciso, pero su importancia hoy en día es aún limitada.[653]
1+	La RM en manifestaciones como los estados confusionales o psicosis lúpica tiene indicación cuando existe alguna focalidad neurológica para descartar complicaciones u otras etiologías y siempre está indicada en casos con sospecha

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	o evidencia de mielopatía.[244]
2-	En psicosis grave en pacientes con LES-NP, el déficit de perfusión identificado por SPECT en fase de remisión puede ser predictor de recaídas.[656]

Recomendaciones

A	Se recomienda la realización de resonancia magnética a personas con LES neuropsiquiátrico agudo que involucre al sistema nervioso central principalmente como herramienta de diagnóstico diferencial, particularmente cuando aparece focalidad neurológica.
A	Se recomienda la realización de la resonancia magnética en secuencias T2 para aumentar la sensibilidad de la técnica.
C	En caso de que no se encuentre explicación a la clínica que presenta el paciente, se sugiere la realización de otras modalidades de resonancia magnética u otros tipos de técnicas de imagen como la SPECT.
C	Se sugiere la realización de resonancia magnética potenciadas en difusión o de angio-RM cuando se intente identificar la etiología de las lesiones detectadas en resonancia magnética convencional y también cuando exista sospecha de naturaleza isquémica, con la finalidad de establecer si son agudas o no.

6.3.1.3. Indicación de test neuropsicológicos

Preguntas a responder:

- ¿Se deben realizar test neuropsicológicos a todo paciente con sospecha de lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico?

El deterioro cognitivo es una de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES más frecuentes y de aparición más temprana.[244]

No hay duda de que las baterías de pruebas neuropsicológicas integrales son necesarias para una correcta evaluación, pero requieren mucho tiempo y supone un esfuerzo importante para el paciente y el profesional sanitario. Por este motivo en los últimos años se ha tratado de crear baterías de pruebas que mantengan su utilidad diagnóstica pero precisen de un menor tiempo para llevarse a cabo.[657]

La respuesta a esta pregunta se fundamenta en las recomendaciones del grupo de trabajo EULAR[244] y en cuatro ensayos clínicos.[657–660]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Según las recomendaciones EULAR basadas en la evidencia, desarrolladas y publicadas en el 2010, para el manejo del LES con manifestaciones neuropsiquiátricas, la batería propuesta por el ACR tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 81% y junto a la ANAM (*Automated Neuropsychological Assessment Metrics*) son los dos tipos de baterías más utilizadas. La aplicación de la batería del ACR es de una hora de duración y está compuesta por el *Trail Making Test*, *Auditory Verbal Learning Test*, *Stroop Colo-Word Interference Test*, *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*, *Benton Visual Retention Test*, *WAIS-R Digit Symbol*, *Block Design* y *Vocabulary*; mientras que la ANAM es una batería de evaluación cognitiva computerizada que incluye 22 pruebas individuales sensibles al cambio en atención, concentración, tiempo de reacción, memoria, velocidad de procesamiento, toma de decisiones y función ejecutiva.[244]

Consenso expertos 4

En un ensayo clínico realizado en EEUU en el 2004 se estudió la validez de la batería compleja de tests neuropsicológicos propuesta por el ACR, comparándola con una batería amplia de cuatro horas de duración. La muestra consistía en 31 pacientes con LES-NP, 22 con LES pero sin historia de manifestaciones neuropsiquiátricas y un grupo control de 25 personas.[657] Se observó que el grado de acuerdo general entre las pruebas a la hora de detectar discapacidades era del 90%, siendo éste aún mayor en el grupo control y en el LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas (95-96%) que en el LES-NP (81%). Se confirmó la validez y exactitud de la batería para detectar incapacidad, especialmente el deterioro cognitivo.

ECnA 1-

En 2011 se realizó un ECnA con el objetivo de determinar la utilidad de los test neuropsicológicos para evaluar el deterioro cognitivo presente en el LES. Se compararon pacientes con LES y manifestaciones neuropsiquiátricas frente a enfermos que no las presentaban.[658] Tras la realización de un examen neuropsicológico a 93 pacientes, se concluyó que la entrevista estructurada, por parte de profesionales de salud mental, continúa siendo la herramienta principal y de mayor validez para evaluar el estado neuropsicológico y el deterioro cognitivo de las personas con LES ya que los datos biográficos obtenidos en ella son imprescindibles para contextualizar la información que nos proporciona la valoración neuropsicológica. La utilización de test neuropsicológicos aporta una sistemática y reduce variabilidad, cuando no se dispone del entrenamiento para llevar a cabo una entrevista estructurada en profundidad. Además, se concluyó que distintos test podrían tener utilidad como prueba de primera elección en la detección precoz del deterioro cognitivo.

ECnA 1-

En 2006 se realizó un estudio con 60 pacientes con diagnóstico de LES que no hubieran presentado síntomas neuropsiquiátricos con el objetivo de determinar la habilidad del ANAM para de predecir la

ECnA 1-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

probabilidad de la aparición de éstos. También se estudió si la escala anímica que incluye el ANAM correlacionaba con escalas validadas en este campo, en este caso con la BDI-II (*Beck Depression Inventory-II*). A todos los pacientes se les pasó una batería tradicional de test neuropsicológicos de dos horas de duración seguido de la batería ANAM.[659] Se obtuvo que las puntuaciones de los test cognitivos del ANAM correlacionaron significativamente con la mayoría de test neuropsicológicos, especialmente en aquellos que medían la velocidad de procesamiento psicomotor y las funciones ejecutivas. Separando a los pacientes en función del nivel de habilidades cognitivas premórbidas, y usando una regresión logística, se podía predecir satisfactoriamente los individuos con LES que tenían probabilidad mayor de presentar síntomas neuropsiquiátricos. Se obtuvo una sensibilidad y especificidad global de 76,2% y 82,8% respectivamente. La escala anímica ANAM también se relacionó significativamente con el BDI-II (r=0,67, P<0,001).

A partir de estos resultados, los autores concluyeron que el ANAM parece ser coste-efectiva y puede ser útil en las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES como herramienta de diagnóstico precoz y monitorización del funcionamiento cognitivo y emocional, a pesar de su limitada especificidad.[659]

Por último, respecto a la misma batería de tests, otro ensayo incluyó pacientes con LES (n=68), AR (n=33), esclerosis múltiple (n=20) y controles sanos (n=29) con el objetivo de comparar las disfunciones cognitivas medidas con ANAM.[660] Se obtuvo que la batería fue más eficiente en controles sanos. En el 50% de los pacientes con LES se encontró un funcionamiento alterado en al menos un subtest, mientras que en un 11% estos hallazgos aparecieron en al menos cuatro subtests. Tras comparar dichos resultados con los obtenidos en las otras enfermedades, concluyeron que ANAM fue sensible para detectar causas de fallos cognitivos, pero sin la especificidad del deterioro de dominios específicos en las habilidades cognitivas y no puede por tanto sustituir a una valoración neuropsicológica clínica. Se sugirió que sí tendría utilidad como herramienta de diagnóstico precoz.

ECnA
1-

Resumen de la evidencia

1-	La entrevista estructurada, por parte de profesionales de salud mental, continúa siendo la herramienta principal y de mayor validez para evaluar el estado neuropsicológico y el deterioro cognitivo de las personas con LES.[658]
4/1	La batería de test neuropsicológicos propuesta por el ACR es una prueba

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	sensible y específica a la hora de valorar las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, especialmente para el deterioro cognitivo.[244,657]
1-	Existen diversos test neuropsicológicos que pueden ser útiles para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo.[658]
1-	El ANAM es una batería más novedosa y útil por su coste-efectividad favorable y por requerir menor tiempo para su realización. Parece ser útil a la hora de realizar diagnóstico precoz y monitorizar el funcionamiento cognitivo posterior gracias a sus niveles de sensibilidad y especificidad.[659]
1-	El ANAM no es capaz de identificar los dominios cognitivos específicos que se ven afectados.[660]
	No se ha localizado evidencia científica sobre si debe realizarse este tipo de test a todo paciente con sospecha de LES-NP

Recomendaciones

B	Se recomienda utilizar la entrevista estructurada para la evaluación neuropsicológica de las personas con LES.
C	Se sugiere utilizar la batería de test neuropsicológicos propuesta por el ACR cuando se requiera evaluar las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, especialmente si se trata del deterioro cognitivo.
C	Se sugiere utilizar test neuropsicológicos validados y disponibles en castellano para monitorizar las consecuencias neuropsiquiátricas de la progresión del LES, así como para evaluar los efectos de las intervenciones aplicadas.

6.3.2. Indicación de los inmunosupresores de alta intensidad

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo están indicados los inmunosupresores de alta intensidad en pacientes con lupus neuropsiquiátrico?

La terapia con glucocorticoides a altas dosis o en pulsos continúa siendo a día de hoy parte fundamental del tratamiento del LES, y ha demostrado repetidamente su eficacia en las fases de actividad de la enfermedad. Sin embargo, existen casos en los que este tratamiento no consigue una respuesta suficiente.[661,662] Por otra parte, su empleo a largo plazo se ve seriamente limitado por los excesivos efectos adversos y potenciales complicaciones, lo que hace que el uso concomitante de inmunosupresores (p.ej. CFM, AZA, MFM, etc.) sea necesario para el tratamiento en casos graves.[663]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

El tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores se indica en el LES-NP, una vez excluidas otras posibles causas de los síntomas neuropsiquiátricos, bien cuando se considera que los síntomas neuropsiquiátricos se producen como resultado de un proceso inflamatorio (i.e. mielitis, meningitis aséptica, neuropatía craneal o periférica, psicosis, síndrome confusional agudo, crisis epilépticas recurrentes, y accidentes cerebrovasculares secundarios a vasculitis) o bien cuando existen otras manifestaciones sistémicas del LES de forma concurrente a los síntomas neuropsiquiátricos.[244]

Consenso expertos 4

Una RS analizó la eficacia y seguridad de los inmunosupresores no biológicos en el tratamiento del LES extrarrenal.[315] Se seleccionaron 65 artículos que cumplían los criterios de inclusión. Las conclusiones a las que se llegó fueron: a) varios inmunosupresores han demostrado su seguridad y eficacia en el LES extrarrenal, b) no puede recomendarse un inmunosupresor específico para cada manifestación particular, aunque la CFM debería tenerse en cuenta para los casos más graves.

RS de ECA y E. de cohortes 1++

Un ECA en el que se incluyeron 32 pacientes con LES-NP grave comparó CFM intravenosa frente a MPred intravenosa como tratamiento de mantenimiento. A los dos años, la respuesta con CFM fue significativamente mejor (94,7% [18/19] para CFM intravenosa frente a 46,2% [6/13] con MPred ev). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a efectos adversos entre los dos grupos de tratamiento.[317]

ECA 1+

El MFM ha sido empleado con éxito en el tratamiento a largo plazo de la nefropatía asociada al LES, sin embargo, su eficacia para los síntomas neuropsiquiátricos no ha sido suficientemente estudiada. Aunque la falta de estudios controlados no permite extraer conclusiones sólidas al respecto, una reciente RS apunta a que la eficacia del MFM en el LES-NP parece modesta, recomendando que su uso se restringiese a los pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con CFM.[664]

RS 2+

Para el caso particular de la psicosis lúpica, algunas series de casos y ensayos clínicos abiertos han obtenido respuestas de entre 60-80% mediante una pauta de inducción con glucocorticoides a dosis de 1mg/kg junto con CFM seguidos por AZA de mantenimiento (aunque con recaídas hasta en el 50% de los casos).[665]

Serie de casos 3

Más allá de estos fármacos inmunosupresores clásicos, el creciente conocimiento de la fisiopatología del LES ha permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la depleción de células B mediante el empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD20 o anti-CD22. El RTX, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, es el agente biológico con el que existe más experiencia de uso. Para analizar la eficacia y seguridad de este fármaco en el tratamiento del LES no renal,

RS 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

se ha llevado a cabo una revisión de la literatura recientemente. En el caso del LES-NP, se incluyeron cinco estudios de cohortes en los que se observó un 73-100% de mejoría clínica o de respuesta de las manifestaciones neuropsiquiátricas. Sin embargo se apunta a la poca evidencia sobre el uso del RTX en la afectación neuropsiquiátrica del LES.[357]

Aunque los resultados no han sido concluyentes, diversas revisiones de series de casos han alcanzado resultados muy prometedores, con índices de respuesta a RTX del 85% (29/34) en pacientes refractarios a tratamiento inmunosupresor convencional.[666]

Serie de casos 3

Resumen de la evidencia

4	Se sugiere el tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores en el LES-NP cuando se considera que la clínica se produce como resultado de un proceso inflamatorio (síndrome confusional agudo, meningitis aséptica, mielitis, neuropatías craneales y periféricas y psicosis) una vez excluidas otras causas no relacionadas con el LES.[244]
1++	El tratamiento con CFM debería tenerse en cuenta para los casos más graves.[317]
1+	La CFM intravenosa es uno de los fármacos más frecuentemente empleados para el tratamiento del LES-NP grave, donde ha demostrado mayor eficacia que la MPred ev.[317]
2+	No existen evidencias sólidas acerca de la eficacia del MFM para el tratamiento del LES-NP, pero los escasos datos disponibles apuntan a una eficacia modesta.[664]
3	La AZA parece ser eficaz como tratamiento de mantenimiento para la psicosis secundaria a LES, aunque la falta de ECA al respecto impide extraer conclusiones sólidas.[665]
2+/3	El RTX como terapia de inducción muestra una eficacia razonable para el tratamiento del LES-NP cuando los inmunosupresores convencionales han fracasado.[357, 666]

Recomendaciones

D	Se sugiere restringir el tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores para el LES neuropsiquiátrico a aquellos síndromes que son manifestación de un proceso inflamatorio subyacente (síndrome orgánico cerebral, meningitis aséptica, mielitis, neuropatías craneales y periféricas y psicosis) una vez excluidas otras causas no relacionadas con el LES.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

A	Se recomienda considerar la ciclofosfamida como tratamiento inmunosupresor de primera línea para el LES neuropsiquiátrico grave.
C	En aquellas personas con LES neuropsiquiátrico en los que esté contraindicado el uso de la ciclofosfamida, se sugiere emplear el micofenolato como alternativa.
C	El rituximab puede emplearse como segunda línea en personas con LES neuropsiquiátrico refractario a ciclofosfamida intravenosa.

6.4. Artritis lúpica

6.4.1. Herramientas para la valoración

Preguntas a responder:

- ¿Se debe usar una herramienta estandarizada para la valoración del estado de la artritis? Si es así, ¿cuál sería la más aconsejable?

No existe ningún índice de actividad articular específicamente diseñado para medir la artritis en pacientes con LES, si bien, los índices globales de actividad del LES (SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI, BILAG, ECLAM, etc.) incluyen la artritis como uno de sus parámetros.

En la práctica clínica actual, se suele emplear el índice de actividad DAS-28, medida agrupada a partir de los recuentos articulares desarrollada específicamente para evaluar la actividad inflamatoria de los pacientes con AR.[667] Sin embargo, el DAS-28 no está validado para los pacientes con LES ni se han localizado estudios donde se haya estudiado la evolución de la artritis aplicando esta escala en estos pacientes. Además, teniendo en cuenta las siguientes diferencias entre la artritis de la AR y del LES, se puede dudar de que esta herramienta sea útil para los pacientes con LES de manera generalizada:

1- La artritis de la AR es el síntoma principal de la enfermedad y del que depende el pronóstico en términos de actividad y de daño estructural. En la AR, medir la artritis es medir la enfermedad. Esto no es así en el LES. La artritis del LES suele ser una manifestación menor y su impacto sobre la actividad y el daño estructural es mucho menor que en las manifestaciones neurológicas, renales o cardiopulmonares.

2- Por definición, la artritis de la AR es crónica, poliarticular y con frecuencia erosiva y deformante. En LES, la artritis puede ser muy poco expresiva e incluye

   a. Artralgias inflamatorias con exploración aparentemente normal y ecografía articular con señal Doppler positiva

   b. Artritis aguda migratoria intermitente

   c. Artritis de menos de seis semanas (agudas/subagudas) de evolución, oligo-poliarticular (depende si la evaluamos mediante la exploración física o mediante ecografía Doppler), que a su vez pueden ser:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

i. No erosivas (es lo habitual)
ii. Erosivas (es raro):
    1. Con erosiones tipo AR
    2. Con erosiones atípicas

d. Artritis de más de seis semanas de evolución (crónicas), que a su vez pueden ser:
    i. No deformantes y no erosivas
    ii. Deformantes y no erosivas o con erosiones atípicas (artropatía de Jaccoud)
    iii. Deformantes y erosivas tipo AR (con o sin criterios de AR). Hay que tener en cuenta que se han descrito nódulos reumatoides y pueden detectarse factor reumatoide y anticuerpos anti-péptidos citrulinados en pacientes con LES, con o sin artritis (como hay AR sin factor reumatoide ni anticuerpos anti-péptidos citrulinados)

Dada la no existencia de evidencia disponible, las recomendaciones emitidas para esta pregunta se basan en el juicio razonado y el consenso del grupo de elaboración de la guía y del grupo de expertos.

Recomendaciones

√	Se sugiere utilizar el índice DAS-28 para valorar el estado de la artritis en las personas con LES únicamente en aquellos casos con artritis de más de seis semanas de evolución.

6.4.2. Tratamiento

Preguntas a responder:

- ¿Qué tratamientos son eficaces y seguros para la artritis lúpica?

No se han localizado estudios donde se evalúe un tratamiento específico para la artritis lúpica. La evidencia disponible procede únicamente de resultados en subgrupos pequeños de pacientes con artritis en estudios con muestras más amplias de pacientes con LES, en su mayoría observacionales históricos y en los que se prueban una gran variedad de fármacos.

La respuesta se fundamenta en varios estudios primarios que, de una manera tangencial, presentan la eficacia de diferentes fármacos sobre las manifestaciones articulares asociadas al LES.[322–324,353,360,362,372,415,668–672]

Se llevó a cabo un ECA doble ciego con grupo placebo con 41 pacientes con LES (39 mujeres, dos varones, edad media: 32,1 años, duración media de la enfermedad 85,2 meses), para evaluar la capacidad del MTX para controlar la actividad media del LES. ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Se redujo significativamente la actividad global del LES a lo largo del tratamiento el grupo de MTX (tres, cuatro, cinco y seis meses (P<0,05). Al principio del estudio el 85% de los pacientes del grupo de MTX y el 81% de los pacientes asignados al placebo presentaban artralgia o artritis. A los seis meses, el 84% de los pacientes del grupo placebo y el 5% de MTX presentaban esos síntomas (P<0,001). El dolor articular fue significativamente más alto en el grupo placebo que en el MTX desde el primer mes del estudio hasta el sexto mes (P<0,05).[322]

En un ECA doble ciego, Fortin *et al.* compararon el efecto ahorrador de glucocorticoides del MTX en 86 pacientes con LES moderado-grave (SLEDAI ≥ 8). Cuarenta y un pacientes fueron asignados al azar para recibir MTX, a dosis iniciales de 7,5 mg/día, que se podía aumentar hasta 20 mg/día, frente a 46 pacientes que recibieron placebo. En ambos grupos se administraron glucocorticoides y antipalúdicos de acuerdo con la actividad de la enfermedad. Más del 90% de pacientes en ambos brazos tenían afección articular. Tras 12 meses de seguimiento, el número de pacientes que disminuyeron la dosis o no tomaban prednisona fue superior en el grupo de MTX. Los pacientes con MTX redujeron su dosis de prednisona un 22% comparados con el grupo placebo (P=0,01), tras ajustar para la dosis inicial y otros potenciales variables de confusión (edad, sexo, puntuación de SLICC/ACR DI y uso de antipalúdicos). Asimismo, se registró un descenso significativamente mayor en la puntuación de la escala de actividad SLAM (P=0,039).[323] ECA 1++

Un ECA doble ciego, controlado por placebo evaluó la eficacia de la CQ en la prevención de brotes en pacientes con LES a lo largo de 12 meses; se seleccionó a 24 pacientes con LES sin manifestaciones de riesgo vital. El 18% de los pacientes de CQ y el 83% del placebo presentaron exacerbación de la enfermedad (P<0,01). A lo largo del estudio, se observó que la implicación articular era más frecuente en el grupo placebo (en un 67% de los pacientes en el grupo placebo, P=0,001).[415] ECA 1+

En otro ECA se comparó la eficacia de los dos tratamiento previos (MTX y CQ) sobre las manifestaciones articulares y cutáneas del LES. Para ello, 41 pacientes con LES fueron asignados al azar a recibir 10 mg semanales de MTX (n=15) o 150 mg de CQ diariamente (n=26) durante 24 semanas. ECA 1+

El número de articulaciones inflamadas, el índice de inflamación articular, el número de articulaciones dolorosas, el índice de sensibilidad articular, la rigidez matutina y el dolor disminuyeron de forma estadísticamente significativa en el grupo de MTX (P<0,05, P<0,05, P<0,01, P<0,01, P<0,01, P<0,01, respectivamente) y en el grupo de CQ (P<0,05, P<0,05, P<0,001, P<0,001, P<0,01, P<0,001, respectivamente) a lo largo de las 24 semanas, pero no se observaron

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y es probable que su actualización.

diferencias entre ambos grupos.[670]

Un ECA piloto, doble ciego, controlado con placebo se realizó en una muestra de 12 pacientes con LES con actividad moderada para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con LEF. Seis pacientes fueron asignados al azar al tratamiento con una dosis diaria de 100 mg durante tres días, seguida de una dosis de 20 mg hasta el final del estudio, y seis pacientes al placebo. Cuatro pacientes en el grupo de LEF y dos en el placebo presentaban como manifestación predominante la artritis. La actividad de la enfermedad disminuyó significativamente después de seis meses en ambos grupos (14,7±6,0 a 3,7±2,3, *P*=0,028 en el grupo de LEF; 9,7±3,4 a 5,2±4,1 en el grupo placebo, *P*=0,027). Sin embargo, la reducción en el SLEDAI desde la línea base a las 24 semanas fue significativamente mayor en el grupo de LEF en comparación con el grupo placebo (11,0±6,1 en el grupo de LEF y 4,5±2,4 en el grupo placebo, respectivamente, *P*=0,026).[324]

ECA
1-

En un análisis post-hoc del ECA ALMS, que comparó MFM con CFM en el tratamiento de inducción de la NL, la afección articular mejoró de forma ostensible y semejante en ambos brazos de tratamiento: 91% de 23 pacientes con MFM y 96% de 26 pacientes con CFM.[673]

Análisis post-hoc de ECA
1-

La evidencia de la utilidad de la AZA en la artritis lúpica se limita a un ECA en el que se comparó este fármaco con la ciclosporina como ahorrador de glucocorticoides en pacientes con LES activo que estaban recibiendo una dosis de prednisona ≥15 mg/día. La afectación articular estaba presente en más del 85% de los pacientes. Tras 12 meses de seguimiento, ambos fármacos mostraron una eficacia similar en cuanto a la reducción de las dosis de prednisona y de la actividad global del LES.[321]

ECA
1+

Un análisis post-hoc de dos ECA[296,297] incluyendo a 819 y 867 pacientes con LES se realizó con el fin de conocer la eficacia y seguridad del belimumab (1 y 10 mg/kg) frente al placebo (más tratamiento estándar).

Análisis post-hoc de 2 ECA
1+

El belimumab frente al placebo presentó una tasa de mejoría estadísticamente significativa mayor de las manifestaciones articulares (del ítem correspondiente del SLEDAI), si bien la diferencia no fue cuantitativamente muy relevante (placebo 49,3%, belimumab 1 mg/kg 58,3%, belimumab 10 mg/kg 56,6%). Llama la atención el similar comportamiento de ambas dosis de belimumab.[353]

El abatacept se ha probado en dos ECA fases II y II/III en el LES sin afectación renal (n=170),[364] sin que se alcanzara el objetivo primarios. No obstante, análisis post-hoc ha sugerido un posible efecto positivo en la artritis.[371] En un análisis post-hoc, empleando los criterios de respuesta de otros estudios (ALMS, LUNAR y ACCESS), las tasas

Análisis post-hoc de ECA
1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

de respuesta fueron mayores en los grupos de tratamiento que en el control. Además, se observó que el efecto del tratamiento fue más pronunciado para los pacientes que tenían poliartritis como la manifestación primaria del LES al inicio del estudio (diferencia de tratamiento -28,3; IC95% -46,1, -10,5).

Para investigar si la rapamicina es beneficiosa en pacientes con LES, se estudió a 16 pacientes con LES (100% mujeres). Nueve pacientes recibieron el tratamiento con rapamicina (2 mg/día) y las otras siete fueron incluidas como controles de la enfermedad. En el último seguimiento de los pacientes tratados con rapamicina, se obtuvo una reducción media en la puntuación BILAG de 1,93±0,9 (P<0,0218) en comparación con las medidas basales. El SLEDAI se redujo una media de 5,3±0,8 (P<0,00002). En un paciente asignado al grupo de rapamicina, la artritis y la fatiga desaparecieron tras siete meses de tratamiento.[669] ECnA 2-

Se seleccionó a una cohorte de 52 pacientes con LES tratados con RTX, con el objetivo de investigar la eficacia y seguridad del tratamiento y determinar si los parámetros de basales predicen la exacerbación de la enfermedad. De los 52 pacientes, 25 presentaban afectación musculoesquelética grave (tres presentaban poliartritis simétrica erosiva y 22 poliartritis no erosiva). En diecinueve pacientes, la tumefacción y el dolor articular remitieron por completo después de una media de 10 semanas del inicio del tratamiento. El uso del RTX se asoció a una reducción significativa en la actividad media de la enfermedad (P=0,004) y su eficacia fue mayor en los pacientes con poliartritis erosiva (P=0,004). Ningún parámetro basal fue un predictor independiente de brote.[362] E. cohorte 2-

En 2012 se llevó a cabo un estudio multicéntrico con 131 pacientes con LES que no habían respondido a la terapia estándar y fueron tratados con RTX. De los 116 pacientes que completaron el seguimiento, 73 pacientes (62,9%; IC95%: 49,3-79,1) presentaron respuesta después del primer curso de RTX; 22 pacientes (19,6%; IC95%: 12,3-29,7) presentaron una respuesta completa y 51 pacientes (45,5%; IC95: 36,1-55,2), una respuesta parcial. Una de las mejores respuestas al fármaco se observó en los pacientes con artritis (81,5%).[360] E. cohorte 2-

Un reciente estudio observacional de la cohorte del Hospital Vall d'Hebron ha analizado la eficacia de etanercept (añadido al tratamiento habitual) en 43 pacientes con artritis lúpica refractaria. Hubo remisión clínica articular en el 90% de los pacientes a los seis meses, sin diferencias significativas (mejoría ni empeoramiento) en los parámetros renales. El SLEDAI medio disminuyó de forma significativa de ocho a dos. 19 pacientes presentaron efectos adversos, de los que dos se consideraron graves.[369] (Para más información ver apartado 5.2.2. E. cohortes 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Indicaciones de tratamiento)

Para evaluar la seguridad y la eficacia clínica e inmunológica del tocilizumab en pacientes con LES, se seleccionaron a 16 pacientes con actividad moderada que fueron tratados cada dos semanas durante 12 semanas con tres dosis de tocilizumab (2 mg/kg, n=4; 4 mg/kg, n=6; 8 mg/kg, n=6). Las puntuaciones SELENA-SLEDAI disminuyeron desde 9,5 hasta 5,5 (*P*=0,0001), principalmente debido a la mejora en la artritis y erupción cutánea. Siete pacientes presentaban artritis al inicio del tratamiento, cuatro en el grupo de 4 mg/kg y tres en el grupo de 8 mg/kg. La media de articulaciones inflamadas mejoró de 7,7 a 5,4 a las seis semanas y a 1,1 a las 20 semanas, con una resolución completa de la artritis en cuatro pacientes. Seis pacientes presentaron una erupción que se resolvió en tres casos entre las semanas dos y seis.[372] — E. cohortes 2-

Para determinar la seguridad/tolerabilidad y eficacia de la anakinra en pacientes con LES con afectación articular, se seleccionaron cuatro pacientes con LES y poliartritis no erosiva (dos varones y dos mujeres, media de edad 38 años). En los cuatro casos se encontró una reducción de las articulaciones inflamadas y dolorosas.[672] — Serie de casos 3

En un último estudio, se trataron con anakinra a tres pacientes con LES activo y poliartritis en los que los tratamiento tradicionales habían fracasado. En dos de los tres pacientes se produjo un efecto transitorio sobre el dolor muscular y/o la poliartritis. En un paciente con lupus con miositis no hubo ningún efecto. La terapia fue bien tolerada y el único efecto secundario significativo fue un descenso transitorio en los niveles de complemento (C3 y C4), sin signos clínicos o de laboratorio de aumento de la actividad del LES.[671] — Serie de casos 3

Resumen de la evidencia

1++	El MTX reduce la actividad del LES, la artralgia y la artritis.[322]
1++	La adición de MTX permite una reducción de glucocorticoides y de la actividad lúpica global en pacientes con LES activo de predominio articular.[322,323]
1+	La CQ previene los brotes en pacientes con LES y afectación articular.[415]
1+	Tanto el MTX como la CQ reducen el número de articulaciones inflamadas, el índice de inflamación articular, el número de articulaciones dolorosas, el índice de sensibilidad articular, la rigidez matutina y el dolor.[670]
1-	La LEF disminuye la actividad de la enfermedad, incluido en pacientes con LES cuya manifestación predominante es la artritis.[324]
1-	La AZA y la CsA son similarmente efectivas en reducir la dosis de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

	glucocorticoides y la actividad en lupus con participación articular.[673]
1-	El MFM y la CFM pueden mejorar la afección articular acompañante en pacientes con NL activa.[673]
1+	El belimumab, tanto a dosis de 1 mg/kg como de 10 mg/kg, produce mejoría de la clínica articular.[353]
1+	El abatacept podría tener un efecto beneficiosos en pacientes con poliartritis como la manifestación primaria del LES.[371]
2-	El uso del RTX se asocia a una reducción en la actividad de la enfermedad, especialmente, en pacientes con artritis.[362]
2-	El etanercept puede mejorar la artritis lúpica refractaria sin efectos adversos graves.[369]
3	El tocilizumab disminuye la actividad del lupus, principalmente debido a la mejora en la artritis y erupción cutánea.[372]
3	El anakinra podría mejorar la artritis lúpica [671,672]

Recomendaciones

A	El metotrexato y los antipalúdicos son los fármacos de elección en las manifestaciones articulares del LES.
C	Existe escasa evidencia en el uso de otros fármacos para el tratamiento específico de la artritis lúpica. La indicación concreta de cada uno de ellos, por tanto, dependerá de la clínica acompañante, la potencial toxicidad (incluyendo la posibilidad de embarazo) y consideraciones económicas.
√	Se recomienda hidroxicloroquina con o sin dosis bajas de glucocorticoides (o pulsos de 125 a 250 mg de metil-prednisolona) en pacientes con: artralgias inflamatorias, artritis intermitente o artritis de menos de seis semanas de evolución.
√	Los pacientes que no responden al tratamiento, precisan > 5mg de prednisona (o equivalente) para su control, con síntomas que duran más de seis semanas o en los que aparecen erosiones o deformidades, deben tratarse como crónicos. El tratamiento en la artritis crónica se recomiendan las siguientes pautas: – Metotrexato como fármaco de elección – Si a dosis plenas y subcutáneas no se obtiene respuesta satisfactoria en tres meses, añadir (o cambiar) a otro fármaco modificador de la enfermedad sintético (leflunomida, azatioprina, ciclosporina A o micofenolato) teniendo en cuenta las demás manifestaciones del LES y la toxicidad de cada fármaco modificador de la enfermedad sintético

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

		Si no responde en tres meses, se recomienda añadir terapia biológica, en concreto, debería empezarse por belimumab. Si en seis meses no se logra la remisión, podrían utilizarse rituximab, abatacept, etanercept, tocilizumab u otros fármaco modificador de la enfermedad biológicos, si bien, a diferencia del belimumab, ninguno de ellos tiene indicación autorizada en LES

*CARTA DE SEGURIDAD de La Roche Ltd., de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (27 de Junio de 2019)

Se han observado casos graves de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia (algunos de ellos requirió trasplante), en pacientes tratados con tocilizumab. La frecuencia de aparición de casos de hepatotoxicidad grave asociados a la administración de este medicamento es muy baja.

Para más información consulte:
https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DHPC_Tocilizumab_27062019.pdf

6.5. Manifestaciones muco-cutáneas

6.5.1. Herramientas para la valoración del lupus cutáneo

Preguntas a responder:

- ¿Se debe usar una herramienta estandarizada para la valoración del status de enfermedad? Si es así, ¿cuál sería la más aconsejable?

Poco se conoce acerca del curso de las lesiones cutáneas en el LES y el tiempo necesario para que los pacientes presenten respuesta al tratamiento.

Los índices de actividad SLEDAI, BILAG y SLAM son sensibles en la detección de la presencia de manifestaciones mucocutáneas en el LES, pero no permiten conocer adecuadamente el impacto del tratamiento sobre la actividad de las mismas.

En un estudio retrospectivo de 176 pacientes con LEC se determinó la evolución de la enfermedad en el tiempo y tras tratamiento en 50 de ellos. Se concluyó que el SLAM puede ser útil en la monitorización de la actividad de las lesiones cutáneas en los pacientes con lupus. Sin embargo, este índice reúne en un mismo grupo manifestaciones cutáneas que no son equivalentes (por ejemplo, alopecia cicatricial y no cicatricial).

observacio-nal
3

En el año 2005, Albrecht *et al.*[674] diseñaron el CLASI, una herramienta para evaluar la actividad y las secuelas de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. Se basaron en una revisión de la literatura de las herramientas utilizadas en dermatología para la evaluación de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso. El CLASI consta de dos escalas diferentes: una mide la actividad de la enfermedad mediante la evaluación del eritema, descamación/hiperqueratosis, afectación de mucosas, caída aguda del cabello, y alopecia no cicatricial; la otra mide las secuelas de la enfermedad (hipopigmentación, cicatrices, alopecia cicatricial). Si la hipopigmentación ha permanecido más de 12 meses, se considera permanente y puntúa doble. Para cada uno de los signos se establece la localización anatómica involucrada, de manera que también se evalúa la extensión de la enfermedad.

expertos
4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Para determinar la utilidad de esta herramienta, estos investigadores evaluaron a nueve pacientes con diagnóstico histológico de LEC (cinco con lupus discoide, y cuatro con lupus eritematoso subagudo; dos de los pacientes cumplían criterios de LES). La concordancia inter-observador se estableció entre 11 expertos. El coeficiente de correlación intraclase fue r= 0,86 (IC95%: 0,73-0,99) para la escala de actividad, y r= 0,92 (IC95%: 0,85-1,00) para la escala de daño. La β de Spearman (Sβ) de la concordancia intra-observador para la valoración de la actividad fue 0,96 (IC95%: 0,89-1,00) y para la valoración del daño 0,99 (IC95%: 0,97-1,00).[674]

Otro estudio longitudinal realizado en 2008 incluyó a ocho pacientes con LEC que iniciarían un nuevo tratamiento tras ser incluidos, cuatro pacientes tenían LED generalizado; dos LED localizado; y dos tenían lupus eritematoso subagudo; un paciente con LED generalizado y uno con LED localizado, cumplían criterios de LES. La mejoría se definió como el cambio de al menos dos puntos en la evaluación global efectuada por el médico y de al menos tres puntos en la realizada por el paciente.[675]

E. observacional 2-

Se obtuvo una correlación entre la mejoría de la actividad CLASI y la mejoría del dolor (r= 0,98; *P*=0,004; n=5), mientras que la correlación con la mejoría del prurito no fue estadísticamente significativa (r= 0,67; *P*=0,10; n=7). También se verificó una excelente correlación con la evaluación global de la salud de la piel, tanto desde el punto de vista del médico (r= 0,97; *P*=0,003; n=7), como del paciente (r= 0,85; *P*=0,007; n=8), y permitió documentar la gravedad y extensión de la enfermedad. El cambio en la actividad CLASI fue significativamente diferente en pacientes que tenían una diferencia significativa en la evaluación global de la salud de la piel frente a los que no la presentaban, tanto por parte del médico (*P*=0,008) como por parte de los pacientes (Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon: 0,00; *P*=0,008). La correlación entre el cambio en la escala CLASI del daño con el cambio en la evaluación global de la salud de la piel por parte el médico fue moderada (r= 0,52; *P*=0,23; n=7). Hubo una correlación pobre entre el cambio en la escala CLASI del daño con el cambio en la escala del picor (r= 0,45; *P*=0,32; n=7), del dolor (r= 0,64; *P*=0,24; n=5) y con la evaluación global del estado de salud por parte del paciente (r= 0,32; *P*=0,45; n=8). El estudio resalta la importancia de evaluar la actividad y el daño por separado. Este daño o secuela podría alterar la percepción del paciente de la mejoría de la actividad.

En 2008 se evaluó la validez del CLASI para su uso por reumatólogos, con esta finalidad dermatólogos y reumatólogos clasificaron a 14 sujetos con LEC, un paciente con una lesión de la piel similar al lupus cutáneo y a dos pacientes con ambas lesiones. El coeficiente de correlación intraclase de dermatología fue de 0,92 para la

E. observacional 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

actividad y 0,82 para daño; y el de reumatología fue de 0,83 para la actividad y 0,86 para daño.[676]

Un estudio longitudinal realizado en la India (n=96) evaluó el CLASI de actividad y daño en 75 pacientes con LES. Concluyeron que el CLASI es una herramienta útil para evaluar la actividad y el daño producido de las lesiones cutáneas específicas de LE, permitiendo evaluar también la respuesta al tratamiento. La correlación entre la duración de la enfermedad y el CLASI del daño fue estadísticamente significativa (r_s =0,477; *P*<0,001).[677]

E. observacional 2+

Un estudio más reciente (n=75) mostró que el CLASI puede ser útil a la hora de clasificar la afectación cutánea del LES en leve, moderada o grave, según presenten puntuaciones de actividad entre 0-9, 10-20 y 21-70, respectivamente, permitiendo identificar a los pacientes con respuesta al tratamiento.[678]

E. cohortes 2-

Por último, recientemente, Jolly *et al.* trataron de validar el CLASI teniendo en cuenta el SELENA-SLEDAI, el índice de daño SLICC/ACR DI (SLICC/ACR DI), la CVRS (LupusPRO) y la imagen corporal (BIQLI), en 31 pacientes con LEC, obteniendo que la puntuación obtenida en el CLASI correlacionó con la actividad y gravedad evaluada por el especialista. La actividad CLASI incrementada en localizaciones anatómicas visibles correlacionó de forma significativa con una peor CVRS y percepción de la imagen corporal. Por ejemplo, tener lesiones en cara correlacionó con la dificultad para relacionarse con personas del mismo sexo (r= -0,52; *P*=0,001).[679]

E. observacional 2-

En 2010 se propuso una versión revisada del CLASI, teniendo en cuenta diversas características clínicas de los diferentes subtipos de lupus cutáneo. Con esta finalidad se seleccionaron a 12 pacientes con diferentes subtipos de lupus cutáneos que fueron evaluados por nueve dermatólogos.[680] Los estudios de fiabilidad inter-evaluador resultaron en un coeficiente de correlación intraclase de 0,89 para la puntuación de actividad (IC95%: 0,79-0,96) y de 0,79 para la puntuación de daño (IC95%: 0,62-0,92). La fiabilidad test-retest fue de 0,92 para la puntuación de actividad (IC95%: 0,89-0,95) y de 0,95 para la puntuación de daño (IC95%: 0,92-0,98).

E. cohortes 2-

Resumen de la evidencia

	Los índices utilizados para evaluar la actividad del LES (SLEDAI, BILAG, SLAM) no permiten identificar las secuelas cutáneas y el impacto del tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

4	El índice de actividad y severidad del LEC (CLASI) es una herramienta útil para evaluar la actividad y las secuelas de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso.[674]
2-	La actividad del CLASI se correlaciona con la evaluación global realizada por el especialista y el paciente.[675]
3	El CLASI permite realizar estudios comparativos y su estandarización puede ser útil en investigación clínica.[676]
2+	El CLASI del daño se correlaciona con la duración de la enfermedad.[677]
2-	El CLASI permite clasificar la afectación cutánea del LES en leve moderada y grave.[678]
2-	El CLASI permite identificar los pacientes cuyas lesiones cutáneas van a responder al tratamiento.[678]
2-	El CLASI parece un instrumento fiable para su uso por reumatólogos.[676]
3	El CLASI se correlaciona con las escalas de medición de actividad global y daño del LES (SELENA-SLEDAI, SLICC/ACR DI).[679]
2-	El CLASI revisado es un instrumento valioso para la evaluación clínica de la actividad y el daño en diferentes subtipos de la enfermedad.[680]

Recomendaciones

√	En pacientes donde predomine la afectación cutánea, se sugiere usar un índice estandarizado de actividad cutánea.
D	Se sugiere utilizar el CLASI para evaluar la actividad, el daño y evolución de las lesiones cutáneas en pacientes con LES.

6.5.2. Tratamiento tópico

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la efectividad, seguridad y coste-efectividad de las terapias tópicas en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico con manifestaciones cutáneas? ¿En qué situaciones estarían indicadas?

Aunque la práctica clínica sugiere que los glucocorticoides tópicos son eficaces en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso, principalmente reduciendo el eritema y la descamación, no hay suficiente evidencia científica para utilizar tratamiento tópico en las

ECA
1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

manifestaciones cutáneas del LES. Sólo se dispone de un ECA, publicado en 1980, que compara fluocinonida al 0,05% (alta potencia) con hidrocortisona al 1% (baja potencia) (n=115), observándose una excelente respuesta a las seis semanas con la fluocinonida, sugiriendo que los glucocorticoides tópicos de alta/media potencia son más eficaces que los de baja potencia (17% de beneficio a favor de fluocinonida; IC95%: 0,0-0,34; número de pacientes necesario a tratar: 6).[681]

Dados los efectos adversos del uso de glucocorticoides tópicos a largo plazo, fundamentalmente la atrofia cutánea, se ha venido ensayando el uso tópico de antagonistas de la calcineurina. En el año 2008 Tzellos *et al.* publicaron una revisión de la literatura para determinar la eficacia de tacrolimus/pimecrolimus tópico en las lesiones cutáneas de LES. Se realizó una búsqueda en *Medline*, *Embase* y *Cochrane Database* de los ECA, ECnoA y RS indexadas antes de agosto de 2007. De los 32 artículos recuperados, cinco estudios fueron incluidos, de los cuales solo uno era un ECA.[682] RS 1-

El ECA incluido era un estudio doble ciego en el que se comparó la eficacia y seguridad del tacrolimus al 0,1% frente al propionato de clobetasol al 0,5% en 18 pacientes con lesiones faciales por lupus eritematoso (13 con eritema malar del LES, cuatro con LED y otro con lupus cutáneo subagudo) (11 mujeres y siete varones, edad media: 33 años).[683] Los pacientes fueron instruidos para aplicar dos veces al día tacrolimus al 0,1% en zonas afectadas de un lado de la cara y clobetasol propionato al 0,5% en otro lado de la cara, asignado al azar para cada paciente. Tanto el tacrolimus como el clobetasol redujeron el eritema, la descamación y la induración (P<0,05, comparados con la puntuación de la línea base), sin diferencias entre ambos grupos. En este estudio, la pomada de tacrolimus produjo menos efectos secundarios locales (telangiectasias), que se observaron hasta en el 61% de los pacientes en la hemicara tratada con propionato de clobetasol.

En otro estudio, un ensayo abierto en fase II, se procuró determinar la seguridad y eficacia del pimecrolimus en lesiones del LED. Se trató a 10 pacientes con pimecrolimus en crema al 1%, dos veces al día durante ocho semanas. En todos los pacientes, se observó una mejora del daño cutáneo después de la terapia y una reducción del 52% en la puntuación global de gravedad clínica (de 6,1±1,4 antes del tratamiento a 2,9±1,5 después del tratamiento; P=0,005). El tratamiento fue bien tolerado, las reacciones adversas consistieron en eritema y prurito mínimos, que se resolvieron sin ninguna medida adicional.[684]

Entre los estudios no controlados se encuentra una serie de casos de 11 pacientes con LES con manifestaciones cutáneas de diferentes tipos que fueron tratados con pimecrolimus en crema al 1% dos veces al día durante tres semanas. En este caso, se observó una mejora notable de las lesiones cutáneas en todos los pacientes, con una reducción del E. de casos 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

57% en una puntuación clínica no estandarizada (P<0,001).[685]

Otra serie de casos de 12 pacientes con LES con lesiones cutáneas resistentes al tratamiento estándar recibieron tratamiento local con tacrolimus al 1% durante al menos seis semanas con el fin de determinar su eficacia. Once de los 12 pacientes completaron la terapia: un paciente se retiró a causa de la descamación y la sensación de ardor, seis mejoraron claramente, uno tuvo una ligera remisión y cuatro se mantuvieron igual.[686]

Por último, en otra serie de casos incluida en la RS se trató a 11 pacientes con lupus cutáneo y dermatomiositis con tacrolimus. De los 11 pacientes, seis (tres con LES, uno con LED y dos con dermatomiositis) mostraron una marcada regresión de las lesiones cutáneas tras el tratamiento con tacrolimus, pero cuatro pacientes (tres con LED y un con dermatomiositis) fueron resistentes a la terapia. Se observó una buena respuesta para las lesiones eritematosas faciales con cambios edematosos o telangiectásicos en el LES y la dermatomiositis. En el LED con lesiones típicas, el tacrolimus no aportó ninguna mejoría.[687]

Los autores de la RS mencionada concluyen que parece no haber diferencias significativas entre la eficacia del tacrolimus y el clobetasol, sin embargo, el tacrolimus se tolera mejor y ambos, tacrolimus/pimecrolimus, pueden resultar útiles en las lesiones cutáneas iniciales de LES. No obstante, se debe tener en cuenta que la limitación principal de esta RS es que los estudios disponibles que pudieron incluirse evaluaron en su mayoría, seguramente por motivos económicos, al tacrólimus y pimecrólimus (que se han mostrado comparables a glucocorticoides de media potencia en otras muchas enfermedades pero más caros). En el único estudio que usa como comparación los glucocorticoides tópicos,[683] a pesar de ser el único ECA incluido, la muestra es heterogénea (mezcla formas distintas de lupus cutáneo con grados de respuesta muy diferentes a los tratamientos), por lo que los resultados son difíciles de interpretar.

ECA 1+

Un ECA multicéntrico, doble-ciego y controlado con placebo posterior a la revisión de Tzellos *et al.*, seleccionaron a 30 pacientes adultos con lupus cutáneo (14 pacientes con LED, 11 lupus túmido, cuatro con lupus cutáneo subagudo, y un paciente con lupus cutáneo agudo) (18 mujeres, 12 varones, edad media: 45,2 años) para evaluar la eficacia de la aplicación tópica de tacrolimus al 0,1%, principalmente sobre el eritema y el edema facial en lesiones recientes.[682]

Se observó una mejora en las lesiones cutáneas de los pacientes tratados con tacrolimus al 0,1% tras 28 y 56 días (P<0,05), pero no tras 84 días. El edema respondió más rápidamente al tacrolimus 0,1% (P<0,001) después de 28 días. También se observaron cambios en la

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

puntuación clínica en eritema, donde los pacientes asignados al tacrolimus 0,1% mostraron una notable mejora (P<0,05) después de 28 días, pero no después de 56 y 84 días. Los pacientes con lesiones crónicas hiperqueratósicas no respondieron bien al tratamiento con tacrolimus.[688]

Resumen de la evidencia

1+	Los glucocorticoides tópicos de alta/media potencia son eficaces reduciendo el eritema y la descamación de las lesiones de lupus cutáneo agudo, subagudo y crónico.[681]
1+	Existe cierta evidencia de que el tacrolimus tópico puede ser eficaz reduciendo el eritema y el edema de las lesiones cutáneas de lupus localizadas en la cara.[688]
2-	La crema con pimecrolimus para el LED parece ser una opción segura y clínicamente eficaz.[683–685]
2-	El tacrolimus al 0,1% puede ser una alternativa eficaz en pacientes con manifestaciones cutáneas resistentes en el lupus[686,688] y en las lesiones cutáneas de otras enfermedades del colágeno.[683,687]
1-	El tacrolimus tópico produce menos efectos secundarios locales (telangiectasias) que el propionato de clobetasol.[682,683]
	No existen análisis de coste-efectividad de las terapias tópicas para las manifestaciones cutáneas del LES.

Recomendaciones

√	En el lupus cutáneo, se sugiere el empleo inicial de glucocorticoides tópicos de alta potencia.
√	En casos refractarios, se sugiere emplear tratamientos tópicos con anticalcineurínicos (tacrolimus o pimecrolimus)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

6.6. Síndrome antifosfolípido

6.6.1. Anticuerpos antifosfolipido

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los tipos y combinaciones de anticuerpos antifosfolípido que aumentan el riesgo de trombosis en personas con lupus eritematoso sistémico?

Los AAF se consideran un factor de riesgo de trombosis, tanto en presencia como en ausencia de una enfermedad autoinmune concomitante como el LES.[689] Sin embargo, la frecuencia real de tromboembolismo puede variar dependiendo del tipo, nivel sérico y persistencia en el tiempo de cada uno de los AAF individuales.

El MA de Wahl *et al.* que incluye 26 estudios publicados entre 1983-1996 y que solo incluye pacientes con LES encontraron una asociación entre anticoagulante lúpico y trombosis. Este riesgo varía en función de la variable resultado. Para la trombosis venosa presenta una OR 5,61 (IC95%: 3,80-8,27), trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, OR 6,32 (IC95%: 3,71-10,78) y para trombosis venosa recurrente, OR 11,6 (IC95%: 3,65-36,91). La asociación entre aCL y trombosis es positiva con una magnitud menor que para el anticoagulante lúpico (AL). Para la trombosis venosa OR 2,17 (IC95%: 1,51-3,11), trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar OR 2,5 (IC95%; 1,51-4,14) y para trombosis venosa recurrente OR 3,1 (IC95%: 1,14-13,38).[690]

RS
2+

Dos estudios observacionales han analizado la relación de las combinaciones y persistencia de AAF con trombosis en pacientes con LES. El estudio de Martinez-Berriotxoa *et al.* incluyó 237 pacientes[205] y el de Tektonidou *et al.* 144 pacientes con LES AAF-positivos y 144 controles con LES AAF-negativos.[329] En ambos estudios los pacientes con AAF fueron clasificados en tres grupos: aquéllos con AL positivo; aquéllos con aCL a títulos medio-altos positivos en al menos 2/3 de las determinaciones realizadas; y aquéllos con aCL a títulos medio-altos positivos en menos de 2/3 de las determinaciones realizadas. Lo resultados de ambos estudios fueron superponibles, mostrando que, frente a los pacientes AAF-negativos, el riesgo de trombosis estaba aumentado en los pacientes con AL y con aCL persistentemente positivos, pero no en los pacientes con aCL positivos de forma intermitente. En el estudio de Tektonidou *et al.*,[329] la triple positividad AL-aCL- anti-β2-GPI aumentaba el riesgo de trombosis seis veces.

E. cohortes
2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Pengo *et al.* analizaron también las combinaciones de anticuerpos en un estudio prospectivo que incluye 618 sujetos, 27 de ellos con LES y encuentran que la triple positividad de AL, aCL y anti-β2-GPI es un factor de riesgo independiente para los eventos trombóticos, OR 33,3 (IC95%: 7,0-157,6), si bien este resultado no está desglosado entre los pacientes con LES o SAF primario.[231] E. cohortes 2+

Sciascia *et al.* en un estudio que incluye 230 pacientes con LES analizaron la combinación de los anticuerpos AL, antifosfatidil-serina/protrombina (aPS/PT) y anti-β2-GPI, encontrando que el mayor riesgo de trombosis lo presenta la combinación de los tres con una OR 23,2 (IC95%: 2,57-46,17) seguida de la combinación de AL y anti-β2-GPI+ con una OR 13,78 (IC95%: 2,04-16,33) y de AL junto con aPS/PT con una OR 10,47 (IC95%: 2,21-26,97).[211] E. cohortes 2+

Resumen de la evidencia

2+	El AL confiere un aumento del riesgo de trombosis en pacientes con LES.[205,690]
2+	Los aCL aumentan el riesgo de trombosis en pacientes con LES solo si se combinan con AL o, en el caso de detectarse de forma aislada, estar presentes a títulos medio-altos de forma persistente (positivos en más determinaciones que negativos).[205]
2+	Las combinaciones de AAF aumentan en general el riesgo de trombosis, siendo la positividad para AL, aCL y anti-β2-GPI la que se asocia a una mayor probabilidad de eventros tromboembólicos asociados.[231,329]
2+	Los anticuerpos aPS/PT pueden ser en el futuro marcadores de riesgo trombótico en pacientes con LES, particularmente si se combinan con otros AAF.[211]

Recomendaciones

C	Se recomienda la determinación regular de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, aCL y anti-β2-GPI) como marcador de riesgo trombótico en pacientes con LES.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

6.6.2. Prevención y tratamiento de las complicaciones trombóticas

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son las medidas preventivas y de tratamiento para las complicaciones trombóticas en personas con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolípido?

Los pacientes con LES tienen mayor riesgo de trombosis. Se ha estimado que hasta una cuarta parte de los pacientes con LES fallecen por complicaciones trombóticas.[22] La edad de aparición de la trombosis en el LES es menor que en la población general. Si bien los factores de riesgo cardiovascular clásico juegan, un papel importante en el desarrollo de ECV, otros elementos diferentes se añaden para explicar la alta incidencia de trombosis en pacientes con LES.[691] Entre ellos, el más importante es la presencia de AAF, siendo los más relevantes los aCL y el AL.

La mayoría de estudios centrados en la prevención y tratamiento de las trombosis en pacientes con AAF incluyen individuos tanto con como sin lupus, por lo que no es fácil discriminar medidas específicas para pacientes con LES y AAF. En general, se aplican las recomendaciones generales para pacientes con SAF, considerándose que el diagnóstico concomitante de lupus implica, per se, un incremento del riesgo de trombosis.[692]

Prevención primaria de las trombosis

El efecto de los antipalúdicos sobre las trombosis se ha analizado dentro de una RS sobre la eficacia y toxicidad de los antipalúdicos en pacientes con LES.[693] La conclusión en este capítulo, basada en ocho estudios observacionales, es que los antipalúdicos previenen las trombosis en pacientes con lupus con un grado de evidencia moderado según la clasificación MFM.

RS
2+

Con posterioridad a la publicación de la RS, dos estudios observacionales han corroborado el papel de los antipalúdicos en la prevención de trombosis. Tektonidou *et al.* examinaron los factores de riesgo trombótico y la profilaxis antitrombótica primaria en LES (n=144) con y sin AAF. La tasa de trombosis fue 20,1% en los pacientes AAF-positivos y 7,6% en los pacientes AAF-negativos (*P*=0,003). La duración del tratamiento con aspirina a dosis bajas tuvo un papel protector antitrombótico en los pacientes con AAF (HR= 0,98; *P*=0,05), así como la duración del tratamiento con HCQ tanto en AAF-positivos (HR= 0,99; *P*=0,05) como en AAF-negativos (HR= 0,98, *P*=0,04).[329]

Estudio de cohortes
2+

Un estudio anidado de casos y controles dentro de la cohorte de inception de la Universidad de Toronto emparejó 54 pacientes con

Casos y controles

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

trombosis con 104 sin trombosis.[330] En el estudio multivariante, solo la edad (OR=1,04; IC 95%: 1,01–1,07) y el uso de antipalúdicos (OR=0,32; IC95%: 0,14–0,74) se asociaron de forma significativa al riesgo de trombosis. En el análisis univariante, el efecto protector de los antipalúdicos fue similar frente a las trombosis venosas y arteriales. 2+

En 2011 se publicaron las recomendaciones de la *Task Force* en el *13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies*, el último documento de consenso disponible hasta el momento.[692] La metodología elegida fue la RS de la literatura y la elaboración de recomendaciones consensuadas por el panel de autores. La evaluación de la evidencia se llevó a cabo con una modificación de la metodología MFM (1-2 y A-B-C). En pacientes con LES y presencia de AL (solo o combinado con aCL) o aCL persistentemente positivos a títulos medio-altos, se recomienda el tratamiento con HCQ (recomendación 1B, aunque algunos autores rebajaron esta recomendación a 2B) y aspirina (recomendación 2B). RS 2+

Con posterioridad a este documento, en un MA, realizado para determinar si la aspirina tiene efecto protector sobre el riesgo de la primera trombosis en pacientes con AAF, se incluyeron 11 estudios primarios (10 observacionales y un ECC) con un total de 1208 pacientes y 139 eventos trombóticos. La profilaxis con aspirina a dosis bajas disminuyó significativamente el riesgo del primer evento trombótico en individuos asintomáticos con AAF, pacientes con LES o SAF obstétrico (OR en pacientes con LES= 0,55; IC95%: 0,31-0,98). Sin embargo, no se encontraron reducciones significativas del riesgo cuando se consideraron solo los estudios prospectivos o aquellos de mayor calidad metodológica, si bien en este análisis no se pudo analizar a los pacientes con LES por separado.[694] MA 1+

Prevención secundaria de las trombosis

Tras producirse una trombosis en pacientes portadores de AAF, las preguntas que surgen son básicamente dos: ¿el tratamiento a largo plazo debe ser más intenso que en pacientes con clínica similar y sin AAF?; ¿implica la presencia de AAF una diferencia en la duración del tratamiento? Para responder ambas preguntas disponemos de una serie de estudios, observacionales y ensayos clínicos, recogidos y analizados en una reciente RS por parte de la *Task Force* en el *13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies*. Sin embargo, muchas de las conclusiones están limitadas de forma importante por cuestiones como el exceso de representación en de pacientes con trombosis venosas y, sobre todo, por la dificultad en los ensayos clínicos para mantener de forma efectiva la anticoagulación de alta intensidad. No existen es este capítulo estudios específicos en pacientes con LES, por lo que las conclusiones están basadas en estudios que combinan pacientes con SAF primario y secundario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente de su actualización.

Como se ha comentado en el apartado de tromboprofilaxis primaria, las recomendaciones de la *Task Force* en el *13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies* se basan en una RS de la literatura evaluada con metodología MFM. Se ofrecen recomendaciones separadas para trombosis venosas y arteriales.[692] RS 2+

Para las trombosis venosas en pacientes que sufren un primer episodio y cumplen los criterios de clasificación de SAF, se recomienda tratamiento anticoagulante con un INR (*Internacional Normalized Ratio*) diana 2,0-3,0 (recomendación 1B). Esta recomendación se basa en dos ensayos clínicos con importantes limitaciones en cuanto al grado de cumplimiento de los grupos tratados con anticoagulación de alta intensidad.

Para las trombosis arteriales se recomienda anticoagulación con un INR diana >3,0 o la combinación anticoagulantes con INR 2,0-3,0 + aspirina a dosis bajas. Debido a la escasa calidad de los datos, en su mayoría provenientes de subanálisis de los estudios publicados, algunos de los autores discreparon de estas pautas, por lo que no se pudo consensuar el grado de recomendación.

De forma general, tanto para las trombosis arteriales como venosas, se recomienda anticoagulación indefinida (recomendación 1C).

No existen hasta la fecha estudios en los que se evalúe el impacto del control de los factores de riesgo vascular sobre el riesgo de trombosis, inicial o recurrente, en pacientes con LES y AAF.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

* NOTA INFORMATIVA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (20 de Mayo de 2019)
Se establecen nuevas recomendaciones de uso para los anticoagulantes orales directos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes personales de trombosis.
Para más información consulte:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-8-2019-anticoagulantes-orales.htm

Comentario de los coordinadores clínicos de la GPC:
"De acuerdo con las nuevas evidencias disponibles, como norma general se desaconseja el empleo de anticoagulantes orales directos en el SAF asociado al LES, dado que estos pueden proteger de forma insuficiente frente a los eventos trombóticos recurrentes, particularmente arteriales. Sólo en determinadas situaciones, como sería, por ejemplo, la alergia a los antagonistas de vitamina K, podrían plantearse como alternativa para pacientes con historia exclusiva de eventos venosos sin triple positividad de anticuerpos antifosfolípido (aCL, anti-beta2 GPI y anticoagulante lúpico)"

Para más información consulte: Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Svenungsson E, Wahl D, Tincani A, Ward MM. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 May 15.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

2+	Los antipalúdicos disminuyen el riesgo de trombosis en pacientes con LES, con y sin AAF.[329,692,693]
2+	La aspirina a dosis bajas disminuye el riesgo de trombosis en pacientes con AAF, con una reducción del riesgo a la mitad en pacientes con LES y AAF.[692,694]
1+	La anticoagulación con un INR diana entre 2,0 y 3,0 es suficiente en SAF con eventos trombóticos sólo venosos.[692]
2+	Los pacientes con SAF y trombosis arteriales se podrían beneficiar de anticoagulación con un INR diana >3,0 o la combinación anticoagulantes con INR 2,0-3,0 + aspirina a dosis bajas.[692]
2+	Los pacientes con SAF y trombosis se benefician de anticoagulación de forma indefinida[692].
	No existen hasta la fecha estudios en los que se evalúe el impacto del control de los factores de riesgo vascular sobre el riesgo de trombosis, inicial o recurrente, en pacientes con LES y AAF.

Recomendaciones

C	Se sugiere el uso de hidroxicloroquina para disminuir el riesgo de trombosis en pacientes con LES, particularmente en aquéllos con anticuerpos antifosfolípido.
C	En pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípido de alto riesgo (presencia de anticoagulante lúpico, solo o combinado con aCL o aCL persistentemente positivos a títulos medio-altos o triple positividad), se sugiere la administración de aspirina a dosis bajas para reducir el riesgo de trombosis.
B	En pacientes con LES y síndrome antifosfolípido con trombosis venosa se recomienda anticoagulación con INR entre 2 y 3.
C	En pacientes con LES y síndrome antifosfolípido con trombosis arteriales se sugiere anticoagulación con un INR diana >3,0 o la combinación anticoagulantes con INR 2,0-3,0 + aspirina a dosis bajas.
C	En los pacientes con LES, síndrome antifosfolípido y episodios trombóticos se sugiere anticoagulación indefinida.
√	Se sugiere una identificación precoz y un control estricto de los factores de riesgo vascular en pacientes con LES y síndrome antifosfolípido.

* NOTA INFORMATIVA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (20 de Mayo de 2019)
Se establecen nuevas recomendaciones de uso para los anticoagulantes orales directos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes personales de trombosis.
Para más información consulte:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-8-2019-anticoagulantes-orales.htm

Comentario de los coordinadores clínicos de la GPC:
"De acuerdo con las nuevas evidencias disponibles, como norma general se desaconseja el empleo de anticoagulantes orales directos en el SAF asociado al LES, dado que estos pueden proteger de forma insuficiente frente a los eventos trombóticos recurrentes, particularmente arteriales. Sólo en determinadas situaciones, como sería, por ejemplo, la alergia a los antagonistas de vitamina K, podrían plantearse como alternativa para pacientes con historia exclusiva de eventos venosos sin triple positividad de anticuerpos antifosfolípido (aCL, anti-beta2 GPI y anticoagulante lúpico)".

Para más información consulte: Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Svenungsson E, Wahl D, Tincani A, Ward MM. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 May 15.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

7. Salud sexual y reproductiva

7.1. Embarazo

7.1.1. Planificación del embarazo

Preguntas a responder:

- ¿Cuál sería la planificación del embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico que maximice las posibilidades de éxito?

El LES es una enfermedad multisistémica autoinmune que afecta principalmente a mujeres en edad fértil, por lo que el embarazo es una situación potencialmente frecuente en este grupo de pacientes. Existe un elevado número de complicaciones médicas y obstétricas que pueden complicar la gestación en mujeres con LES. Sin embargo, una adecuada planificación y manejo del embarazo en unidades multidisciplinares especializadas aumenta de forma muy significativa las probabilidades de éxito.[695–697]

En la RS de Smyth et al.[698] de los resultados del embarazo en mujeres con LES (37 estudios, n=1842 mujeres afectadas de LES, 2751 embarazos), se realizó también un MA de la asociación entre la NL y los resultados adversos del embarazo.

RS + MA
1+

La NL activa se asoció con hipertensión materna (P<0,001) y con prematuridad (P=0,02). La historia de nefritis se relacionó con hipertensión materna (P<0,001) y con preeclampsia (P=0,017) Asimismo, se asoció la presencia de AAF con hipertensión (P=0,029), con prematuridad (P=0,004) y con pérdida fetal (P=0,016).

Los mismos resultados se encontraron cuando se analizó específicamente el subgrupo de los pacientes con nefropatía lúpica, probada mediante biopsia (n=272).

En el estudio prospectivo multicéntrico de Le Thi Huong et al.[699] se valoraron los resultados de 103 embarazos en 84 mujeres afectas de LES (periodo de seguimiento: 1987-1992).

E. observacional
2+

Como predictores de pérdida fetal, se encontraron la historia de proteinuria >3 g/día y la ausencia de anticuerpos anti-Ro (P<0,05). No fueron parámetros de predicción de pérdida fetal la historia de pérdida fetal previa, la historia de convulsiones o psicosis, la historia de lupus en la infancia, la actividad del lupus al principio del embarazo, la proteinuria en el embarazo (≥ 0,5 mg/día), la hipertensión, la hiperuricemia (≥ 300 µmol/l), los niveles bajos de C4 o C3, los anticuerpos anti-ADN, la presencia de anticoagulante lúpico, el uso de prednisona (≥ 20 mg/día) o

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

el uso de aspirina.

Predictores de prematuridad fueron la historia de pérdida fetal, la actividad del LES al principio del embarazo, la hipertensión y el tratamiento con prednisona (≥ 20 mg/día) durante el embarazo (P<0,05). No se encontró relación entre prematuridad y LES en la infancia, historia de proteinura (> 0,5 g/día), hiperuricemia (≥ 300 µmol/l), la trombocitopenia, los niveles bajos de C3 o C4, los anticuerpos anti-ADN, los AAF y el uso de aspirina.

En lo que respecta al retraso en el crecimiento Intrauterino se hallaron los siguientes predictores: actividad lúpica al principio del embarazo (P<0,05), niveles bajos de C3 o C4 (P<0,05), hipertensión (P<0,06) y ausencia de anticuerpos anti-Ro (P<0,01). No se observó relación entre el retraso en el crecimiento Intrauterino y proteinuria (>0,5 g/día), hiperuricemia (≥ 300 µmol/l), los anticuerpos anti-ADN, AAF, el tratamiento con aspirina o el tratamiento con prednisona (≥ 20 mg/día).

En 2005, Clowse et al.[700] evaluaron el impacto de la actividad de la enfermedad durante el embarazo en las tasas de abortos espontáneos, la edad gestacional al momento del parto y la tasa de bebés pequeños para la edad gestacional en una cohorte prospectiva (n=267 embarazos). E. observacional 2+

Las mujeres con alta actividad tuvieron menos nacidos vivos (77 vs. 88% en aquellas con baja actividad, P=0,063), menos embarazos a término (26 vs. 61% en aquellas con baja actividad, P<0,001) y más pérdidas fetales (42 vs. 11% en aquellas con baja actividad, P<0,0001).

Un estudio observacional italiano con 100 pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro encontró una prevalencia de bloqueo cardíaco congongénito del 2%. Los dos casos de bloqueo se detectaron en las semanas 20 y 22 de gestación.[701] E. observacional 2+

Varios documentos contienen recomendaciones de expertos en relación a la planificación del embarazo en mujeres con LES.[697,702,703] En ellas se establecen una serie de contraindicaciones para la gestación, como la presencia de hipertensión pulmonar o de daño orgánico grave (renal, cardiaco o pulmonar). Además, se recomienda que el lupus esté en remisión durante al menos seis meses antes de intentar el embarazo y que se lleve a cabo una consulta pregestacional, en la que se actualice la información sobre embarazos y complicaciones previas, se determine el grado de afección orgánica y el perfil de autoanticuerpos (de particular importancia los AAF y anti-Ro) y se ajuste el tratamiento para incluir fármacos seguros durante el embarazo. Lamentablemente, una buena proporción de pacientes se presentan ya embarazadas. En ellas se debe hacer una evaluación completa tan pronto como se reconozca el embarazo. Opinión de expertos 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

1+	La presencia de AAF se asocia con pérdidas fetales, prematuridad y trastornos hipertensivos del embarazo.[698]
1+	La nefritis activa se asocia con prematuridad y la historia de nefritis se relaciona con preeclampsia. Ambas se asocian con hipertensión arterial gestacional.[698]
1+/2+	La actividad del LES durante la gestación, la hipertensión materna y el tratamiento con prednisona con una dosis mayor de 20mg/día durante el embarazo se asocian con prematuridad.[698–700]
2+	La actividad del LES y la historia de proteinuria > 0,5 g/día se asocian con pérdidas fetales.[699,700]
2+	El retraso en el crecimiento intrauterino se relaciona con niveles bajos de C3 o C4, con la hipertensión materna y con la ausencia de anticuerpos anti-Ro.[699]
2+	Las madres con anticuerpos anti-Ro tienen un riesgo en torno al 2% de que sus hijos sufran bloqueo cardíaco congénito.[701]
4	Los expertos recomiendan la planificación del embarazo en una consulta preconcepcional para determinar el perfil de riesgo y ajustar el tratamiento de cara a la gestación.[697,702,703]

Recomendaciones

D	Se sugiere planificar el embarazo, incluyendo una consulta preconcepcional, para que la gestación se produzca en la situación clínica que minimice los riesgos para el feto y la madre. De no haberse planificado, se sugiere evaluar a la paciente tan pronto se reconozca el embarazo.
B	En la consulta pregestacional se recomienda estimar el perfil de riesgo materno en base a la actividad del LES, al grado de afección orgánica, al perfil de autoanticuerpos y al tratamiento recibido.
√	En la consulta preconcepcional se sugiere ajustar el tratamiento sustituyendo las medicaciones contraindicadas durante el embarazo por otras que sean seguras.
C	En embarazos planificados se debe conocer la positividad o negatividad de anticuerpos antifosfolípido y anti-Ro de cara a planificar el seguimiento de complicaciones específicas (bloqueo cardiaco, insuficiencia placentaria, preeclampsia).
√	Se sugiere posponer el embarazo tras un brote lúpico hasta al menos seis meses tras la remisión, especialmente si el brote ha afectado a órganos vitales.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

B	Se recomienda desaconsejar el embarazo a mujeres con LES con hipertensión pulmonar o con daño orgánico grave (renal, cardiaco o pulmonar) por grave riesgo vital para la madre y el feto.

7.1.2. Seguimiento del embarazo

Preguntas a responder:

- ¿Qué monitorización específica y con qué frecuencia se debería llevar a cabo en pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico?

El LES es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres en edad fértil y, es bien conocido que tanto la enfermedad como algunos de los fármacos utilizados para su manejo son un factor de riesgo para determinadas complicaciones durante la gestación como abortos de repetición, retraso del crecimiento, prematuridad o la preeclampsia. Por otra parte, la gestación en si supone un riesgo de exacerbación de la enfermedad.[697,702–704]

Una atención de calidad para este tipo de pacientes durante la gestación depende, en primer lugar, de un manejo controlado por un equipo multidisciplinar durante el curso de la misma. Las pacientes con LES requieren ser controladas en el contexto de una unidad de embarazo de alto riesgo, de la cual forme parte personal experto en enfermedades autoinmunes. En segundo lugar, requiere del establecimiento de un protocolo de seguimiento individualizado y bien definido. Por último, es muy importante la existencia de una Unidad de Neonatología. Sin embargo, aunque todos los autores coinciden en este concepto, el número de publicaciones en las que se describan protocolos específicos de monitorización es muy escaso, y en ningún caso se analiza comparativamente cuál de estos patrones de seguimiento es el mejor. La mayoría de los trabajos son revisiones narrativas, observaciones clínicas o series de casos.[697,702–704]

Carmona et al.[705] analizaron la evolución del embarazo en 46 pacientes con LES desde el punto de vista clínico, analítico y con ecografías seriadas así como ecocardiografía fetal (tiene en cuenta todo lo detallado en la gráfica anterior).

E. observacional 2+

El protocolo de manejo incluyó: 1) planificar la concepción para cuando la enfermedad esté inactiva; 2) visitas frecuentes de seguimiento por un equipo formado por un experto en enfermedades autoinmunes y un obstetra; 3) realización de ecografías secuenciales, estudio Doppler y ecocardiografía fetal; 4) evaluaciones seriadas de la situación inmunológica de la madre; 5) pautar aspirina a dosis bajas desde el primer mes de gestación hasta el momento del parto en el caso de mujeres con AAF positivos.

Los autores concluyen que la gestación en las pacientes con LES no debe considerarse como una condición de riesgo inaceptable para la madre y/o el feto siempre y cuando se planifique y las pacientes sean

Han transcurrido mas de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

manejadas por un equipo multidisciplinar.

El estudio de Mintz et al.[706] buscó definir la relación recíproca embarazo-LES para reducir la morbimortalidad materna y las pérdidas fetales. Recogieron los datos de 102 gestaciones en 75 pacientes de forma prospectiva de 1974-1983. Por parte del reumatólogo, se realizaba una visita basal, después mensual hasta el sexto mes y después cada dos semanas hasta el parto. Se realizaron visitas mensuales en el postparto. Por parte del obstetra, se realizaba una visita cada dos semanas en primer y segundo trimestres y después semanalmente hasta el parto.

Casos y controles 2+

Concluyen que en las pacientes con LES, el cuidado planificado durante el embarazo por parte de los reumatólogos, obstetras y neonatología puede reducir la elevada morbimortalidad de madres y fetos.

Un estudio de 116 embarazos analizó la utilidad de la ecografía Doppler placentaria de segundo trimestre en mujeres con LES y/o SAF. Dieciséis embarazos finalizaron en aborto antes de la realización del primer Doppler, por lo que el análisis final se restringió a 100 pacientes. Las 72 pacientes con dos estudios Doppler normales dieron a luz un niño vivo, el 88% de las mismas sin complicaciones obstétricas (bajo peso, preeclampsia o prematuridad). Por el contrario, solo el 27% de las 18 mujeres con Doppler anormales dieron a luz a término sin complicaciones. En el análisis multivariante, el Doppler de arterias uterinas anormal en el segundo trimestre fue el único factor predictivo de pronóstico fetal adverso (OR= 13,84; IC95%: 3,41–56,16; P=0,001).[707]

E. observacional 2++

Resumen de la evidencia

	No hay estudios disponibles donde se evalúen los efectos de protocolos específicos de monitorización de la embarazada con LES.
2+	La gestación en las pacientes con LES no debe considerarse como una condición de riesgo inaceptable para la madre y/o el feto siempre y cuando se planifique y las pacientes sean manejadas por un equipo multidisciplinar. El protocolo de seguimiento debe incluir una serie de parámetros clínicos, de laboratorio, ecográficos maternos y fetales, y ecocardiográficos fetales a realizar en cada trimestre del embarazo. Este cuidado planificado durante el embarazo puede reducir la morbimortalidad de madres y fetos.[705,706]
2++	Los resultados de la ecografía Doppler placentaria del segundo trimestre son los mejores predictores de la evolución a largo plazo del embarazo.[707]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Recomendaciones

C	Se sugiere un manejo multidisciplinar de la embarazada con LES por parte del obstetra y el especialista en enfermedades autoinmunes, con la participación de otros especialistas si se considera necesario.
√	Desde el punto de vista médico, se sugiere realizar una visita en el primer trimestre, cada 4-6 semanas hasta la semana 26 de gestación y cada dos semanas desde la semana 27 hasta el parto, todo ello sujeto a modificaciones según criterios obstétricos y médicos.
√	En cada visita, se sugiere monitorizar el peso, la tensión arterial y la presencia de proteinuria, especialmente en mujeres con riesgo de nefritis lúpica y/o preeclampsia.
√	Se sugiere la determinación de C3 y C4 para monitorizar la actividad lúpica, si bien sus niveles se ven alterados por el propio embarazo.
√	No se recomienda la determinación repetida de anticuerpos antinucleares, anti-ENA y anticuerpos antifosfolípido.
√	Se sugiere que los anti-ADN se soliciten en función de la sospecha clínica de brote.
√	Se recomienda un esquema de exploraciones ecográficas similar al siguiente, siempre sujeto al criterio del obstetra: – Semana 8-9: ecografía de confirmación de embarazo. – Semana 12: ecografía para triple cribado de cromosomopatías. En esta semana se puede hacer un primer estudio Doppler de arterias uterinas para estimar la probabilidad de preeclampsia en mujeres de riesgo (las que son anticuerpos antifosfolípido positivo, con historia de nefritis, preeclampsia y/o hipertensión arterial). – Semana 20: ecografía de malformaciones. Si no se ha hecho el Doppler de arterias uterinas en la semana 12 o si era anormal, se recomienda hacerlo en esta semana. – Semana 24: se puede repetir el Doppler de arterias uterinas por última vez si era anormal, para ver si se ha normalizado. Si no, se da definitivamente como patológico. – A partir de la semana 24, ecografías de crecimiento y Doppler umbilicales según el criterio del obstetra.
√	Cuando la embarazada tenga anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos, se sugiere monitorización regular del corazón fetal con cálculo del intervalo PR ecográfico entre la semana 16 y 34, siempre de acuerdo a los criterios del obstetra y del especialista en cardiología fetal.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

7.1.3. Tratamiento con antipalúdicos

Preguntas a responder:

- ¿Se deben mantener los antipalúdicos si se produce un embarazo? ¿Cuál sería el de elección?

Las reagudizaciones durante el embarazo en las mujeres con LES han sido asociadas con daños irreversibles tanto para la madre, especialmente si afecta a órganos internos tales como el SNC o el riñón,[327] como para el embrión-feto, en primer lugar porque podría estar expuesto a un mayor número de medicamentos potencialmente peligrosos y, en segundo lugar, porque se ha demostrado que la actividad en sí misma es un predictor de resultados obstétricos adversos.[697]

Los antipalúdicos, la HCQ y la CQ, han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo de brotes de la enfermedad y mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con LES. Sin embargo, durante años se ha especulado con su potencial efecto nocivo sobre el feto en desarrollo.

En la RS de ECA y estudios observacionales realizada por Ruiz-Irastorza *et al.*, cuyo objetivo fue analizar toda la evidencia publicada de los efectos beneficiosos y adversos de los antipalúdicos en LES, se incluyen datos sobre la eficacia y toxicidad de HCQ y CQ en mujeres embarazadas.[327] RS 2++

Un ECA y dos estudios de cohortes valoraron la actividad del LES durante el embarazo. La RS evaluó como alta la calidad de la evidencia que soporta una reducción de la actividad del LES en pacientes que toman antipalúdicos, incluido el periodo de embarazo.

Respecto a la seguridad (20 estudios, 275 embarazadas tomaron HCQ y 36 CQ), en ningún caso se informó sobre toxicidad ocular o auditiva y no se observó una mayor frecuencia de malformaciones congénitas entre los expuestos en comparación con los no expuestos.

En el estudio observacional prospectivo de Clowse *et al.*,[708] recogido en la RS de Ruiz-Irastorza *et al.*[693], se analizó de forma específica el efecto de la suspensión de la HCQ en la actividad del LES en el embarazo. Las tasas de reagudización observadas entre las que no tomaron HCQ en los tres meses previos y durante el embarazo (grupo 1, n=163 embarazos), las que tomaron HCQ durante el embarazo (grupo 2, n=56 embarazos) y las que suspendieron la HCQ en los tres meses previos o en el primer trimestre del embarazo (grupo 3, n=38 embarazos) fueron 36% *vs.* 30% *vs.* 55%, respectivamente (*P*=0,053). E. observacional 2+

En una RS dónde se sintetiza la evidencia publicada sobre la seguridad de los antipalúdicos durante el embarazo, centrándose en la toxicidad ocular en la descendencia (588 niños expuestos a CQ o HCQ de 337 madres con enfermedad reumática, sobre todo LES, y 251 con RS 2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

malaria), de un total de 12 estudios incluidos, en cinco (n=251 niños expuestos) se realizó evaluación clínica de la función visual, no encontrándose anomalías visuales según lo informado por la madre, por el médico general o por el pediatra.[709]

En cuatro estudios (n=59) se llevó a cabo un examen oftalmológico en detalle en el primer año o más tarde y se informó de resultados normales en todos los casos. Los estudios de electrorretinografía llevados a cabo en tres pequeñas cohortes de niños expuestos prenatalmente a antipalúdicos (n=31) mostraron resultados normales excepto en tres lactantes de 3-7 meses de edad, los cuales fueron sometidos a un estudio de fondo de ojo cuando tuvieron cuatro años de edad no apreciándose en ese momento anomalías.

En otra RS identificada se revisó y evaluó la literatura reciente sobre la seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) usados en el embarazo. Se recogieron estudios de seguimiento a embarazadas en tratamiento con HCQ o CQ frente a placebo (un ECA y siete estudios observacionales).[710] RS 2++

No se observaron alteraciones visuales ni auditivas en toda la cohorte de recién nacidos vivos (n=224) con periodos de seguimiento que variaron entre los nueve meses y los 19 años. Ningún estudio de los incluidos encontró relación entre toma de HCQ o CQ y anormalidades visuales ni auditivas, ni tampoco un mayor riesgo de malformaciones congénitas entre los expuestos a estos fármacos frente a los no expuestos.

Las mujeres que se comunicaron con el Servicio de Información sobre Teratología israelí, por exposición gestacional a HCQ entre los años 1998 y 2006 (69% LES), se incluyeron en el estudio observacional prospectivo de Diav-Citrin *et al*.[711] para evaluar la tasa de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a HCQ en comparación con un grupo sin exposición a agentes teratogénicos. Este grupo control fue seleccionado al azar de mujeres que contactaron dicho servicio de información durante el embarazo expuestas a agentes que se sabe que no son teratogénicos, en un marco de tiempo similar. En cuanto a anomalías mayores valoradas en el seguimiento del embarazo y durante el primer año de vida, se observaron 7/97 en el grupo de expuestos y 15/440 en el grupo de no expuestos, diferencia cercana a la significación estadística (P=0,094). Respecto a anomalías sin entidad genética, cromosómica o infecciones congénitas se presentaron 5/95 en el grupo de expuestos frente a 15/440 en el grupo control (P=0,355). E. cohortes 2+

No existe información sobre la seguridad de la mepacrina en el embarazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

2++	El tratamiento con HCQ de pacientes con LES embarazadas disminuye la actividad de la enfermedad. [327]
2+	La suspensión de HCQ en el primer trimestre del embarazo aumenta los brotes de la enfermedad.[708]
2++/2+	El tratamiento con HCQ o CQ durante el embarazo en pacientes con LES no se relaciona con anomalías visuales o auditivas ni con un mayor riesgo de desarrollar anomalías/malformaciones congénitas en los recién nacidos. No obstante, la evidencia disponible para la CQ es menor (menor número de pacientes estudiados) que para la HCQ.[693,709–711]
	No existe información sobre la seguridad de la mepacrina en el embarazo

Recomendaciones

B	Se recomienda mantener la hidroxicloroquina durante el embarazo.
√	Debido a que la hidroxicloroquina es más segura en el embarazo y ha sido más estudiada que la cloroquina, se sugiere utilizarla como antipalúdico de elección en esta situación.

7.1.4. Prevención de complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la prevención de las complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido?

Los AAF se asocian con trombosis arteriales y/o venosas y morbilidad obstétrica. Estos anticuerpos están presentes en un tercio de los pacientes con LES y su presencia se asocia a un peor resultado del embarazo en pacientes con LES.[712,713]

La evidencia identificada para la prevención de las complicaciones obstétricas en pacientes con AAF proviene de estudios observacionales muy heterogéneos.

Un reciente estudio ha comparado las complicaciones obstétricas de 513 pacientes con criterios de SAF obstétrico, sin trombosis previas, tratadas con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM) + ácido acetilsalicílico (AAS) con las del grupo control formado por 791 pacientes, con historia previa de abortos de repetición o muertes fetales, sin AAF y sin tratamiento.[714] La tasa de nacidos vivos

E. observacional 2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

en el embarazo estudiado fue del 69% y 68%, respectivamente, con un 84% y 85%, respectivamente, de las que superaron la 10ª semana de embarazo. Sin embargo, la frecuencia de complicaciones placentarias (preeclampsia, desprendimiento de placenta, retraso del crecimiento intrauterino) fue mayor en las pacientes con SAF tratadas que en el grupo control (25% *vs.* 17%; *P*=0,0032).

Una RS analizó en 2002 el efecto de diferentes agentes en la prevención de pérdidas obstétricas en mujeres con abortos y/o muertes fetales y AAF.[715] Se incluyeron finalmente 10 ECC, comparando AAS con placebo o tratamiento habitual (n=3), AAS frente a AAS + heparina no fraccionada (n=2), AAS + heparina a bajas dosis frente a AAS + heparina a altas dosis (n=1), prednisona + AAS frente a AAS o placebo (n=2), prednisona + AAS frente a AAS + heparina (n=1) e imnunoglobulinas + heparina + AAS frente a placebo + heparina + AAS (n=1). Los autores concluyeron que únicamente la comparación AAS + heparina *vs.* AAS mostraba una diferencia estadísticamente significativa (RR= 0,46; IC95%: 0,29-0,71).

RS
1-

Un MA con metaregresión analizó cinco ECA o con asignación consecutiva de tratamiento en lo que se comparaba el efecto de añadir HBPM a AAS en mujeres con pérdidas obstétricas recurrentes y AAF. Los autores concluyeron que las pacientes tratadas con terapia combinada mostraron una mayor frecuencia de niños nacidos vivos (RR= 1,3; IC95%: 1,04-1,63). También se observó una tendencia no significativa en reducción de preeclampsia en tanto que no se observaron diferencias en la tasa de prematuridad ni en el peso al nacimiento.[716]

MA
1-

Ziakas *et al.* publicaron en 2010 un tercer MA que analizó de forma separada los estudios que compararon AAS sola con heparina no fraccionada (n=3) y con HBPM (n=2). Solo se observó una reducción significativa en la tasa de abortos tempranos con la combinación AAS + heparina no fraccionada (RR= 0,26; IC95%: 0,14-0,48). No se encontraron diferencias significativas entre AAS y AAS + HBPM en abortos tempranos ni entre ninguna de las terapias combinadas y AAS en el número de muertes fetales.[717]

MA
1-

Pese a la llamativa uniformidad de los resultados de las tres RS, hay una serie de factores que limitan de forma importante la conclusión de que el tratamiento combinado con AAS y heparina debe administrarse a todas las mujeres con SAF obstétrico. Por un lado, los ECC en los que se sustenta la diferencia a favor de la terapia combinada son los mismos en las tres RS. Se trata de dos ECC realizados en la década de los 90, con importantes limitaciones en cuanto al perfil obstétrico e inmunológico de las pacientes, ya que un número significativo de las pacientes no cumplen criterios estrictos de SAF. Además, en uno de ellos el tratamiento no se asignó de forma

Opinion de expertos
4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

aleatoria, sino consecutiva.[718] De hecho, la principal discrepancia entre los diferentes ECC radica en el grupo tratado con AAS, que en los citados ECC obtuvo unos resultados muy inferiores a los que se han observado en la práctica totalidad de estudios con asignación al azar y observacionales. Por otro lado, es llamativa la ausencia de diferencias entre el tratamiento con AAS o combinado a partir del primer trimestre. Todo ello lleva a cuestionar el tratamiento combinado universal en mujeres con SAF obstétrico con historia de abortos de primer trimestre. Las recomendaciones en pacientes con historia de muerte fetal o preeclampsia grave tampoco están sustentadas en la evidencia, dada la escasa representación de pacientes con este perfil en los estudios publicados.

Por tanto, las recomendaciones de prevención de complicaciones obstétricas en mujeres con SAF obstétrico (sin historia de trombosis) más extendidas son las siguientes:[718]

a) Abortos precoces de repetición: Aspirina a dosis bajas sola o asociada a HBPM a dosis profilácticas habituales (p. ej. enoxaparina 40 mg/día o dalteparina 5000 U/día subcutaneas)

b) Muerte fetal (>10 semanas de gestación) o parto prematuro (<34 semanas de gestación) secundario a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria: Aspirina a dosis bajas asociada a HBPM a dosis profilácticas habituales (p. ej. enoxaparina 40 mg/día o dalteparina 5000 U/día subcutaneas)

En un estudio observacional de 77 embarazos en 56 mujeres con SAF, Carmona *et al.* analizaron los factores asociados con un pronóstico adverso del embarazo. En el modelo multivariante final, el tratamiento preconcepcional con AAS se asoció con una mayor probabilidad de nacimiento de niño vivo.[719]

E. observacional 2+

Una RS que analizó tres ECA concluyó que las Ig intravenosas no son un tratamiento útil para las manifestaciones obstétricas del SAF.[720]

RS 1+

En un estudio observacional,18 mujeres (23 embarazos) con SAF obstétrico refractario a aspirina y heparina fueron tratadas con prednisolona 10 mg/día, además del tratamiento antitrombótico combinado, desde el diagnóstico del embarazo hasta la semana 14. El 61% de los embarazos finalizaron con éxito, el 60% de ellos sin complicaciones.[721]

Serie de casos 3

Resumen de la evidencia

2++	El tratamiento de mujeres con SAF obstétrico con HBPM y AAS durante un nuevo embarazo reduce la frecuencia de abortos y muertes fetales a cifras

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	similares a las de pacientes con mala historia obstétrica sin SAF. Sin embargo, siguen presentando una mayor tasa que los controles de complicaciones como preeclampsia, desprendimiento de placenta y retraso del crecimiento intrauterino.[714]
1-	La combinación AAS más heparina es más eficaz que AAS en monoterapia en reducir el número de abortos y muertes fetales en mujeres con AAF e historia obstétrica adversa, sin embargo, esta mayor eficacia se limita al primer trimestre.[715–717]
4	Dadas las limitaciones de los ensayos clínicos y la ausencia de estudios enfocados a las muertes fetales, las recomendaciones de tratamiento en mujeres con SAF obstétrico siguen marcadas en gran medida por recomendaciones de expertos.[718]
2+	El tratamiento con AAS preconcepcional es un factor independiente de buen pronóstico fetal en mujeres con SAF.[719]
1++	Las Ig intravenosas no son un tratamiento útil de las manifestaciones obstétricas del SAF.[720]
3	La prednisona a dosis de 10 mg/día hasta la semana 14 de embarazo puede aumentar las tasas de éxito en mujares con SAF obstétrico refractario a tratamiento con AAS y heparina.[721]
	El tratamiento del SAF obstétrico y de las mujeres portadoras asintomáticas de AAF durante el embarazo se basa en la AAS y la heparina, sin embargo no existe evidencia suficiente para establecer pautas específicas.

Recomendaciones

√	Se sugiere que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico e historia de abortos precoces (≤10 semanas) de repetición sean tratadas con aspirina, con o sin heparina asociada.
√	Se sugiere que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico e historia de muerte fetal (>10 semanas) o preeclampsia grave con insuficiencia placentaria sean tratadas con aspirina y heparina a dosis profilácticas.
√	Se sugiere que las portadoras asintomáticas de anticuerpos antifosfolípido sean tratadas con aspirina.
C	Se sugiere que la aspirina se inicie de manera preconcepcional.
√	Por su disponibilidad en España y su comodidad, se sugiere utilizar heparina de bajo peso molecular sobre heparina no fraccionada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

A	No se recomienda utilizar inmunoglobulinas intravenosas para el tratamiento de las manifestaciones obstétricas del síndrome antifosfolípido.
√	En casos refractarios, se puede utilizar prednisona a dosis ≤10 mg/día hasta la semana 14, si bien es una medida no exenta de riesgo.

7.2. Fertilidad y anticoncepción

7.2.1. Técnicas de reproducción asistida

Preguntas a responder:

- ¿Son los procedimientos de reproducción asistida seguros y eficaces en el lupus eritematoso sistémico? ¿Es segura la estimulación ovárica en mujeres con lupus eritematoso sistémico?

Las recomendaciones que se hacen sobre la seguridad y eficacia de los procedimientos de reproducción asistida, incluyendo la estimulación ovárica, en pacientes con LES se han obtenido solo de dos estudios observacionales y ninguno de ellos tiene como objetivo principal responder a las preguntas planteadas. Todos incluyen no solo pacientes con LES sino también pacientes con SAF.

Dos estudios históricos de pequeña muestra (n=19 y 21, respectivamente) analizaron la seguridad y eficacia de los procedimientos de reproducción asistida, incluyendo la estimulación ovárica.[722,723]

En el primero se analizó la eficacia y seguridad de la estimulación ovárica y las técnicas de fecundación *in vitro* en 68 ciclos en pacientes que estaban estables respecto a actividad de la enfermedad y tenían tratamiento con HCQ y/o glucocorticoides y/o inmunosupresores. Sus autores concluyen que estos procedimientos son eficaces en pacientes con LES y SAF pero conllevan una tasa alta de complicaciones maternas y fetales durante los procedimientos en sí y en el embarazo: brotes leves de LES en el 25% de los ciclos, síndrome de hiperestimulación ovárica en dos pacientes (13%), eclampsia (un paciente) y NL (un paciente). No se produjo ninguna trombosis. Hubo gestaciones múltiples y prematuridad (50%) con complicaciones secundarias a ella en el 38% de los nacidos.[722]

E. observacional 2-

El segundo estudio se centró en la importancia de planificar la estimulación ovárica para evitar complicaciones. Incluyó 13 pacientes con enfermedad autoinmune (nueve con LES, uno con lupus discoide y tres con SAF) y ocho pacientes sin enfermedad diagnosticada pero con algunos síntomas que, retrospectivamente, sugerían enfermedad

E. observacional 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

autoinmune. Se llevaron a cabo 114 ciclos de estimulación ovárica. La incidencia de brotes de LES fue tres veces más alta en las pacientes en que la estimulación ovárica no fue planeada (la enfermedad estaba activa o no tenía tratamiento por no haberse diagnosticado aún). También se incrementó tres veces más la actividad de la enfermedad en aquellas pacientes tratadas con gonadotropinas que en aquellas tratadas con clomifeno. No hubo casos de síndrome de hiperestimulación ovárica. Los autores concluyen que la estimulación ovárica es más segura cuando se planea y se lleva a cabo en pacientes con enfermedad controlada.[723]

Resumen de la evidencia

	La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los procedimientos de reproducción asistida en el LES es muy escasa y de muy baja calidad metodológica.
2-	Los brotes graves de LES y el síndrome de hiperestimulación ovárica no parecen ser frecuentes en mujeres sometidas a tratamientos de estimulación ovárica.[722,723]
2-	La reactivación de la enfermedad es menor si las pacientes se encuentran en remisión.[723]
2-	La multigestación es común. La prematuridad puede alcanzar hasta el 50% de los nacidos y más de un tercio de ellos pueden presentar complicaciones asociadas a esta prematuridad.[722]

Recomendaciones

√	Se sugiere realizar una evaluación exhaustiva del riesgo cardiovascular y de la actividad de la enfermedad antes de iniciar procedimientos de reproducción asistida, incluyendo la estimulación ovárica, programándolos en situación de enfermedad controlada.
√	Se sugiere administrar tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular en aquellas pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

7.2.2. Métodos anticonceptivos

Preguntas a responder:

- ¿Qué métodos anticonceptivos son seguros en mujeres con lupus eritematoso sistémico?

En la elección de un método anticonceptivo en pacientes con LES se deben de tener en cuenta los efectos secundarios de estos fármacos. Potencialmente, los estrógenos pueden incrementan el riesgo de trombosis y de reactivación del LES.

Según un estudio observacional publicado en 2011, el 78% de las pacientes con LES menores de 45 años con riesgo de embarazo no deseado había usado contracepción en los últimos tres meses, sin embargo, sólo el 41% había recibido consejo sobre contracepción en el año anterior.[724]

RS
1++/2++

Una RS de calidad metodológica alta analizó la evidencia disponible sobre la seguridad de los distintos métodos anticonceptivos en mujeres con LES (13 estudios incluidos, n=4117 mujeres).[725] Los métodos evaluados fueron los anticonceptivos hormonales orales combinados (dos ECA y dos estudios de cohorte), aquellos que contenían solo progesterona (tres cohortes, un ECA y un ECnA) y los dispositivos intrauterinos (DIU) (un ECA y un estudio de cohortes). Se proporcionaron resultados principalmente sobre la actividad de la enfermedad, incidencia de brotes y complicaciones vasculares.

Un estudio aleatorizado,[277] doble ciego que incluyó 183 mujeres con LES, inactivo (76%) o con actividad moderada pero estable (24%), que recibieron al azar un anticonceptivo oral trifásico o placebo, no encontró diferencias significativas en cuanto a actividad del LES, incidencia, gravedad y momento de aparición de los brotes. Otro ECA (n=162) asignó a las pacientes al azar a recibir anticonceptivos orales combinados, una píldora que solo contenía progestina, o un DIU. Entre los resultados obtenidos no se encontraron diferencias en la actividad los mismos resultados.[726] Las mujeres fueron excluidas de ambos ensayos si presentaban contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del estudio, antecedentes de eventos tromboembólicos, ECV o del hígado, o eran fumadoras con edades superiores a 35 años.

La evidencia sobre los anticonceptivos hormonales y eventos cardiovasculares evaluada en esta revisión es más limitada debido a la variabilidad de los estudios en cuanto a calidad y medidas de resultado. Los dos estudios que evaluaron específicamente el riesgo de trombosis incluyen sólo pacientes con AAF positivos y observaron una tendencia de asociación positiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y tromboembolismo, sobre todo arterial.

El uso de los DIU se investigó en dos de los estudios incluidos en

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

esta RS, un ECA (n=54) y un estudio observacional histórico (n=28). No se encontraron diferencias en la actividad del lupus frente a los otros métodos. No se dieron casos de infección en el tracto genital ni pelvis, ni complicación hemorrágica importante. El estudio observacional informa una permanencia del dispositivo a los tres años del 43%.

Un estudio posterior de cohortes multicéntrico (n=187) evaluó la tolerabilidad ginecológica de dos anticonceptivos hormonales orales que contenían solo progesterona (ciproterona acetato 50 mg/día y clormadinona acetato 10 mg/día) y, secundariamente, la seguridad vascular y actividad del LES medida por la incidencia de brotes.[727] E cohortes 2-

La tolerabilidad ginecológica fue una medida de resultado principal, se obtuvieron los siguientes resultados: en el grupo de la ciproterona con respecto a la clormadinona fue más frecuente la amenorrea (17,7 *vs.* 12,6%, *P*=0,015), sin embargo la necesidad de dejar el tratamiento por este motivo no fue diferente entre los grupos (0,8 y 4,6%, respectivamente, *P*=0,142). Los síntomas hipoestrogénicos también se dieron más en el grupo de la ciproterona (*P*=0,01) y se suspendió el tratamiento en dos pacientes de este grupo. El abandono del tratamiento fue de cuatro y tres personas en cada grupo por estado depresivo, ganancia de peso y cefaleas. La efectividad contraceptiva fue del 100% en toda la cohorte.

Respecto a la actividad del LES, se observó una reducción en el número de brotes comparado con el periodo anterior sin progesterona. Los eventos vasculares fueron una trombosis venosa, un infarto de miocardio y una trombosis de la arteria tibial posterior. Esto supone una incidencia de tromboembolismo y trombosis arterial similar a la observada en otra cohorte sin tratamiento hormonal.

Resumen de la evidencia

1++	El uso de contraceptivos hormonales combinados no conducen a un aumento de los brotes ni de la actividad de la enfermedad en las pacientes con LES estable o inactivo, sin antecedentes de eventos tromboembólicos, sin AAF, sin ECV o del hígado, no fumadoras y con edades inferiores a 35 años.[725]
2++/ 2-	Los compuestos con progesterona son efectivos, bien tolerados y no aumentan la incidencia de exacerbaciones.[725,727]
2++	Las mujeres con LES tienen mayor riesgo de tromboembolismo, particularmente las que tienen AAF positivo. Hay una tendencia a la asociación entre historia de uso de anticonceptivos hormonales y tromboembolismos.[725]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

2++	Los DIU no provocan la aparición de brotes ni parecen aumentar las infecciones del tracto genital. Sin embargo la evidencia disponible es más escasa.[725]

Recomendaciones

√	Aunque los beneficios de la contracepción hormonal pueden superar a los riesgos en muchas mujeres con LES, se sugiere realizar una evaluación exhaustiva del riesgo cardiovascular y de la actividad de la enfermedad antes de iniciar tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados.
B	En mujeres con anticuerpos antifosfolípido positivos, se recomienda evitar los anticonceptivos hormonales combinados por tener un riesgo mayor de sufrir fenómenos trombóticos arteriales y venosos.
B	Por su seguridad, se recomienda tener en cuenta el uso del DIU (incluidos los dispositivos con progestágenos) o métodos de barrera dentro de los posibles métodos anticonceptivos en mujeres con LES, especialmente en mujeres con contraindicaciones para el uso de anticonceptivos estrogénicos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

8. Comorbilidad

8.1. Riesgo cardiovascular

8.1.1. Nivel de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular

Preguntas a responder:

- ¿Tienen las personas con lupus eritematoso sistémico mayor riesgo cardiovascular? ¿Es este riesgo similar en las diferentes etnias?
- ¿Se debe evaluar el riesgo cardiovascular en las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Cómo se debe hacer y con qué frecuencia?

La ECV es una causa común e importante de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con LES.[728] Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular aparecen precozmente en el curso de la enfermedad y en pacientes más jóvenes, comparativamente con la población general. Adicionalmente, los pacientes con LES presentan otros factores de riesgo en el desarrollo de la ECV, entre los que cabe citar el uso de glucocorticoides, la actividad y el daño asociados al LES.[729]

A través de una RS se identificaron 28 estudios que analizaban la asociación epidemiológica del LES con la ECV ateroesclerótica. Entre los estudios encontrados, siete comparaban el riesgo de enfermedad ateroesclerótica clínica en pacientes con LES frente al de la población general; 20 analizaban los factores de riesgo para la enfermedad ateroesclerótica clínica en pacientes con LES y uno examinaba el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con LES.[730]

RS
2++

En relación a la enfermedad coronaria (cuatro estudios cohortes y dos estudios casos-controles, n=15822, 1232 eventos), los resultados indicaron un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) entre dos y 10 veces superior en pacientes con LES, dato que aumenta en pacientes con edades comprendidas entre 35 y 44 años. Además, los pacientes con LES tienen entre una y tres veces más probabilidades de ser ingresados con insuficiencia cardiaca congestiva según un estudio de casos y controles. El RR de sufrir un ACV se encuentra también incrementado en los pacientes jóvenes con LES y el riesgo absoluto aumenta con la edad (n=9657, 177 eventos). Con respecto a la enfermedad vascular periférica, no se observaron diferencias con la población general, sin embargo sí se observó que la enfermedad vascular periférica predice un mayor grado de actividad clínica en el LES.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En la revisión se concluye que entre los factores de riesgo asociados a la ECV se encuentran:

- Hipercolesterolemia (5 estudios de cohortes): aumenta de una a dos veces el riesgo de ECV en pacientes con LES.
- Tabaquismo: Se presenta como un factor de riesgo independiente en el LES de ECV.
- Hipertensión: aumenta de una a dos veces el riesgo de ECV en LES.
- Sexo: Mayor riesgo de ECV en varones con LES.
- Edad: La edad avanzada es un predictor independiente de ECV en LES.
- Actividad de la enfermedad: Su predicción de ECV es variable.
- AAF: Aumentan el riesgo de ACV, pero no está claro que aumente la ECV de origen ateroesclerótico.

Asimismo, se concluye que el efecto de diferentes fármacos sobre el riesgo de ECV es variable. En diversos estudios, los glucocorticoides aparecen como factor de riesgo de ateroesclerosis en pacientes con LES, pero los resultados no son uniformes. Aunque los glucocorticoides disminuyen la inflamación sistémica, pudiendo reducir la carga aterogénica, su uso se asocia con exacerbación de múltiples factores de riesgo tradicionales, incluido el colesterol total, la glucemia, el IMC y la presión arterial, por lo que podrían tener efectos opuestos sobre el desarrollo de ECV, aún no bien definidos. Por otra parte, la HCQ mejora el perfil lipídico y glucémico.

E. cohorte 2+

Uno de los primeros estudios que examinó el riesgo cardiovascular en pacientes con LES a través de factores de riesgo cardiovascular no tradicionales, analizó de manera retrospectiva el riesgo de desarrollar ACV, IAM no fatal, enfermedad coronaria general y muerte por enfermedad coronaria, en comparación con la población general en una muestra de 296 pacientes con LES.[731] El RR de sufrir un IAM no fatal (tras ajustar para factores de riesgo cardiovascular clásicos) fue de 10,1 (IC95%: 5,8–15,6), el de enfermedad coronaria general de 7,5 (IC95%: 5,1-10,4), el de enfermedad coronaria mortal 17 (IC95%: 8,1-29,7) y el de ACV de 7,9 (IC95%: 4,0-13,6).

Casos y controles 2-

Para conocer la asociación entre el diagnóstico de AR o LES y el riesgo de desarrollar por primera vez un IAM, se llevó a cabo un estudio con 8688 pacientes con IAM y 33329 controles. El riesgo de IAM en pacientes con LES fue de 2,67 (IC95%: 1,34-5,34) en comparación con sus controles. La asociación entre riesgo IAM y LES fue mayor que para AR. El riesgo de IAM asociado al LES fue superior en varones que en mujeres.[732]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En un estudio en el que se realizó un seguimiento durante siete años a 277 pacientes con LES (85% mujeres, edad media: 51,2 años) para conocer la incidencia de eventos vasculares y sus factores predictores, se obtuvo una razón de incidencia estandarizada (SIR) de IAM o ACV de 1,27 (IC95%: 0,82-1,87), ocho veces mayor para las mujeres en el grupo de edad de 40-49 años (IC95%: 1,65-23,38). La SIR de IAM fue de 2,31 (IC95%: 1,34-3,7), 1,75 en mujeres (IC95%: 0,84-3,22) y 2,9 en varones (IC95%: 16-5,98). La edad media del paciente cuando sufrió el IAM fue de 69,6 años y de 64,8 años para el ACV. La actividad de la enfermedad (HR= 1,16; IC95%: 1,06–1,26) y la presencia de anticuerpos IgG aCL (HR= 3,08; IC95%: 1,32–7,17) fueron identificados como factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardiacos.[733]

E. cohorte 2+

Otro estudio basado en población investigó prospectivamente la asociación entre el LES y la incidencia de ECV en mujeres (n=119184).[734] Se produjeron 8169 eventos cardiovasculares y 148 mujeres desarrollaron LES. El RR de ECV fue de 2,26 (IC95%: 1,45–3,52), de 2,25 (IC95%: 1,37–3,69) para enfermedad coronaria, de 2,29 (IC95%: 0,85–6,15) para ACV, de 1,81 para IAM (IC95%: 0,75-4,37).

E. cohorte 2-

Una cohorte de pacientes asiáticos con LES (n=11673) y otra control (n=58185) pareada por edad, sexo y comorbilidad fueron seleccionadas para conocer la incidencia de ACV isquémicos en pacientes con LES.[735] Durante un seguimiento de siete años, se presentó un ACV isquémico en 258 pacientes con LES (2,22%) y en 873 personas sin LES (1,5%). Los pacientes con LES presentaron un RR de ACV isquémicos de 1,67 (IC95%: 1,45–1,91; *P*<0,001)

Casos y controles 2+

Se seleccionó a una muestra de pacientes con LES (n=241) y otra de controles (n=237) y se les realizó un seguimiento de siete a nueve años, con el fin de determinar el desarrollo de la enfermedad coronaria en el LES y los factores de riesgo asociados.[736] La enfermedad coronaria fue más frecuente entre los pacientes con LES que entre los controles (7,1 *vs.* 2,1%, *P*=0,01). El análisis multivariado mostró que la edad (HR= 1,08; *P*=0,002), la propia enfermedad (HR= 4,23; *P*=0,007) y presentar un nivel de triglicéridos ≥2,8 mmol/l se asociaron significativamente a la enfermedad coronaria.

Casos y controles 2+

Se llevó a cabo un estudio con 53 pacientes con LES y enfermedad coronaria (infarto o angina de pecho) y 96 pacientes sin antecedentes, con el objetivo de examinar los factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria prematura en pacientes con LES.[737] Los pacientes con LES con enfermedad coronaria tenían más edad (53 *vs.* 42 años; *P*<0,001), más probabilidades de ser varón (20 *vs.* 7%; *P*<0,001) y una mayor exposición a los factores tradicionales de riesgo. También presentaban mayor probabilidad de ser tratado con glucocorticoides (OR= 2,46; IC95%: 1,03-5,88) y AZA (OR= 2,33;

Casos y controles 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

IC95%: 1,16-4,67) y de tener evidencia de daño acumulado (OR= 2,20; IC95% 1,09-4,44).

En un estudio que analizó la incidencia de eventos cardiovasculares y los factores de riesgos en el LES (n=1874), se observaron 134 eventos cardiovasculares (65 ACV, 27 IAM, 29 anginas y 13 enfermedad vascular periférica) en un seguimiento de 9,485 pacientes-año. El riesgo de eventos cardiacos fue 2,66 veces superior en pacientes con LES que en el resto de la población. Entre los factores demográficos, se observó una tasa relativa de eventos cardiovasculares mayor en varones que en mujeres (RR= 2,15; IC95%: 1,33-3,46; *P*=0,0017). Los pacientes tratados con ≥ 20 mg/día de glucocorticoides en el momento del estudio presentaron un aumento sustancial del riesgo, incluso después del ajuste por la actividad de la enfermedad (RR= 5,4: IC95%: 2,4-12,3; *P*<0,0001).[738] E. cohorte 2-

En otro estudio, cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo asociados a los eventos cardiovasculares en el LES (n=498), se observó que el riesgo de sufrir un evento cardiovascular aumentaba con la hipercolesterolemia (RR= 3,35; IC95%: 1,34–8,36; *P*=0,003) y la edad avanzada en el momento del diagnóstico del LES (RR= 1,21; IC95%: 1,09–1,35; *P*=0,02).[739] En este estudio se observó que, en mujeres con LES entre 35-44 de edad, la probabilidad de IAM llega a ser hasta 52 veces mayor que para las mujeres sanas de la misma edad (RR= 52,43; IC95%: 21,6–98,5). E. cohorte 2-

En un estudio cuyo objetivo fue conocer la incidencia y los factores de riesgo de los eventos trombóticos en pacientes con LES de distintas etnias (n=625),[740] se observó que la incidencia de eventos trombóticos arteriales (65% ACV y 19% IAM) y venosos (80% trombosis venosa periférica y/o embolismo pulmonar) fue de 1,6 pacientes/año y 1,3 pacientes/año, respectivamente. El riesgo acumulado de eventos trombóticos arteriales tras 60 meses del diagnóstico de LES fue del 8,5% para los pacientes chinos, del 8,1% para los afroamericanos y del 5,1% para los caucásicos. El riesgo acumulado de eventos trombóticos venosos fue del 3,7%, 6,6% y 10,3%, respectivamente. A pesar de estas diferencias numéricas inter-étnicas, no se alcanzó significación estadística en ningún caso. Los factores de riesgo para los eventos trombóticos arteriales fueron la edad avanzada (*P*=0,03), la duración de la enfermedad (*P*=0,04) y un nivel de HDL ≤ 1mmoles/l (*P*=0,001). Los factores de riesgo para los eventos trombóticos venosos fueron el sexo masculino (*P*=0,02), un nivel de HDL ≤ 1mmoles/l (*P*=0,005), un IMC ≥ 27 kg/m^2 (*P*=0,001), un síndrome nefrótico persistente (> seis meses) y cualquier AAF (*P*<0,001). E. cohorte 2+

En la cohorte LUMINA (n=637) se trató de determinar las factores que predecían daño de origen cardiovascular (definido según el índice de daño SLICC/ACR DI) en pacientes con LES.[741] Se registraron E. cohorte 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

43 eventos de daño cardiovascular. El riesgo de daño se vio aumentado con la edad (OR= 1,06; IC95%: 1,03-1,09), el sexo masculino (OR= 3,57; IC95%: 1,35-9,09), la presencia de proteína C reactiva (OR= 2,63; IC95%: 1,17-5,91) y el daño acumulado de la enfermedad (OR= 1,28; IC95%: 1,09-1,5). La probabilidad de sufrir daño cardiovascular en función de la etnia fue del 6,8% para hispanos-Texas, del 1% para hispanos-Puerto Rico, 7,6% afroamericanos y del 8,8% para caucásicos (*P*=0,047).

En otro estudio compararon la frecuencia y los factores de riesgo de ECV subclínica medida a través de ultrasonido modo B de la arteria carótida y tomografía computarizada de haz de electrones de las arterias coronarias entre las mujeres afro-americanas y las caucásicas con LES, recultadas del *Chicago Lupus Database* y el *Pittsburgh Lupus Registry*, sin eventos cardiovasculares previos (n=309).[742] Se observó que entre los factores de riesgo tradicionales, las mujeres afroamericanas presentaban mayor IMC (29,5 *vs.* 27,1 kg/m^2) y tensión arterial diastólica (77,8 *vs.* 74,7 mmHg) que las mujeres blancas. La tensión arterial sistólica también fue mayor en las afroamericanas, después de ajustar por la edad y por el lugar de estudio. La lipoproteína A y la proteína C reactiva también diferían entre los dos grupos, con niveles más altos en las afroamericanas en comparación con las caucásicas. Las afroamericanas mostraron una mayor actividad de la enfermedad (SLEDAI: 4,4 *vs.* 2,6), un mayor daño acumulado (media SLICC/ACR DI: 2,4 *vs.*1,2), un mayor uso de glucocorticoides (61,9 *vs.* 36,3%), una mayor duración media del tratamiento con los mismos (10,9 *vs.* 9,2 años) y una mayor frecuencia de anti-ADNdc positivos en comparación con las caucásicas. Las afroamericanas también presentaron parámetros analíticos sugestivos de un mayor grado de inflamación, como un nivel mayor de fibrinógeno, mayores cifras de VSG o un mayor grado de hipoalbuminemia. En comparación con las caucásicas, más afroamericanas tenían placa en la arteria carótida (43,5 *vs.* 29,6%, OR= 1,94; IC95%: 1,03-3,65).

E. transversal 3

Otro estudio seleccionó a 160 pacientes con LES y 245 controles para comparar la frecuencia, el fenotipo y las características del síndrome metabólico en estos pacientes y sus posibles asociaciones con enfermedades cardiovasculares.[331]

E. transversal 3

Se observó una frecuencia de síndrome metabólico numéricamente mayor en el grupo de pacientes con LES que en el grupo control (20 *vs.* 13%, *P*=0,083). La frecuencia de ECV fue 28 veces mayor en el grupo de pacientes con LES que en el control (11,3 *vs.* 0,4%; *P*<0,001).

Con el fin de determinar si existe disparidad racial/étnica en lo que se refiere a la edad en que los pacientes con LES experimentan enfermedades cardiovasculares y, específicamente, aquellas asociadas a la muerte, se seleccionó a una cohorte de 3625 personas con LES con

Casos y controles 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

124.688 hospitalizaciones y personas sin LES con 31.927.484 hospitalizaciones.[743] Las diferencias de edad entre las mujeres con LES (n=3625) y mujeres sin LES ingresadas por ECV fueron significativas (60,8±13,7 *vs.* 71,3±13,4; *P*<0,0001). En los pacientes blancos con LES la edad fue superior al resto de los grupos raciales/étnicos, con la excepción del grupo de asiáticos. Tanto en mujeres con y sin LES, las mujeres negras con ECV fatal fueron significativamente más jóvenes (*P*<0,0001).

Toloza *et al.* evaluaron los factores de riesgo asociados a la aparición de eventos vasculares en la cohorte LUMINA (n=546), inicialmente y cada seis meses (media del seguimiento 73,8 meses).[744] Treinta y cuatro pacientes desarrollaron eventos vasculares (18 cerebrovasculares, 13 cardiovasculares y cinco eventos vasculares periféricos). El número de factores de riesgo tradicionales para los eventos vasculares eran más elevados en pacientes que finalmente lo desarrollaron que en aquellos que en los que no (7,2±2,2 *vs.* 5,2±2,2; *P*<0,001). Los predictores independientes de eventos vasculares fueron la edad avanzada (*P*<0,001), el tabaquismo activo (*P*=0,009), el tiempo de seguimiento (*P*<0,001), los niveles séricos elevados de proteína C-reactiva (*P*=0,015), y la presencia de cualquier AAF (*P*=0,003).

E. cohorte 2+

En otro trabajo, se seleccionó una muestra de pacientes con LES (n=1072) para conocer la frecuencia y los factores de riesgo de la ECV en pacientes chinos. Se observó una frecuencia global del 6,6%. Estratificando por edades, entre los pacientes de ≤19 años la frecuencia fue del 3,4%, entre 20 y 39 años del 9,2%, entre 40 y 69 años del 5,5% y para los mayores de 60 años del 20,4% (*P*<0,001). La probabilidad de sufrir ECV aumentó en los pacientes que presentaban NL (7,6 *vs.* 3,8%; *P*=0,026).Tener 60 años o más (RR= 5,09; IC95%: 1,33-19,49), la tensión diastólica elevada (RR= 1,05; IC95%: 1,02-1,08), la creatinina alta (RR= 1,002; IC95%: 1,00-1,003) y el uso prolongado de glucocorticoides (RR= 1,005; IC95%: 1,00-1,01) se asoció a ECV. Los niveles de colesterol HDL (OR= 0,121; IC95%: 0,04-0,36) se asociaron negativamente con ECV.[745]

E. transversal 3

Un estudio con 111 pacientes chinos con LES y 40 controles sanos analizó la frecuencia y los factores de riesgo de ateroesclerosis prematura, evaluada a través de ecografía (Doppler modo B)[746] Se observó una mayor prevalencia de placas carotídeas en pacientes con LES que en los controles (14 *vs.* 0%; *P*=0,007) y un mayor grosor de la pared íntima media (*P*=0,001). Se encontró también que los pacientes con LES tenían una mayor prevalencia de hipertensión arterial (*P*=0,001), hipercolesterolemia (*P*=0,022) e hipertrigliceridemia (*P*<0,001). En pacientes con LES, la prevalencia de placas de ateroma aumentó con la edad, de un 2% en mujeres menores de 35 años a un 32,4% en mujeres mayores de 39 años. En las pacientes con LES, los

Casos y controles 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

predictores de la presencia de placas carotídeas fueron la edad, una mayor duración de la enfermedad, un mayor IMC, un aumento de la tensión arterial, un menor tiempo de protrombina, un mayor nivel de proteína C reactiva, un mayor daño acumulado, una mayor dosis de prednisona acumulada, un menor uso de HCQ y un mayor grosor de la pared íntima-media.

Otro estudio de casos (n=179) y controles (n=197) evaluó la prevalencia de la aterosclerosis, examinada a través de ecografía, y su relación con los factores de riesgo de ECV. La ateroesclerosis subclínica fue más frecuente entre los pacientes con LES que entre los controles 37,1 *vs.* 15,2%, (RR= 2,4; IC95%: 1,7–3,6; *P*<0,001). En el análisis multivariante sólo la edad avanzada (OR= 2,4 por 10 años; IC95%: 1,8–3,1), padecer LES (OR= 4,8; IC95%: 2,6–8,7) y un nivel de colesterol sérico más alto (OR= 1,1 por 10 mg por decilitro [0,26 mmol/l]; IC95%: 1,0–1,5) se asociaron de forma independiente a la presencia de aterosclerosis.[747] Casos y controles 2-

Otro estudio se realizó para examinar si la prevalencia y el grado de calcificación de las arterias coronarias es mayor en pacientes con LES (n=65), en comparación con un grupo control de la misma edad, raza y sexo (n=69).[748] La calcificación coronaria fue más frecuente en los pacientes con LES (20/65, 30,8%) que en los controles (6/69, 8,7%; OR= 4,7; IC95%: 1,7–12,6; *P*=0,002). Además, la puntuación media de la calcificación fue superior entre los pacientes con LES (68,9 ± 244,2 *vs.* 8,8 ± 41,8; *P*<0,001). Casos y controles 2-

Para evaluar los cambios en el espesor íntima-media carotídeo y su asociación con factores de riesgo, se reclutó a una cohorte española con 101 pacientes con LES y se obtuvieron las medidas del grosor íntima-media carotídeo por ultrasonido en un intervalo de dos años. Además, se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular, la actividad de la enfermedad, el daño acumulado y parámetros bioquímicos. Se observó que el espesor íntima-media carotídeo basal (*P*<0,001), la edad (*P*<0,001), la edad de diagnóstico (*P*<0,001), la duración de la enfermedad (*P*<0,044), la homocisteína (*P*<0,041), C3 (*P*<0,003) y C5 (*P*<0,033) se presentaban como factores de riesgo de la progresión del espesor íntima-media carotídeo.[749] E. cohorte 2+

Para determinar la prevalencia y los correlatos clínicos de la ateroesclerosis mediante ecocardiografía transesofágica multiplano en pacientes con LES, se comparó a un grupo de pacientes (n=47) con un grupo de personas sanas con la misma edad y el mismo sexo (n=21).[750] La prevalencia de placas ateroescleróticas, un espesor íntima-media aórtico aumentado o la presencia de ambos hallazgos, tuvieron una mayor incidencia entre los pacientes que entre los controles (37 *vs.* 14%, 23 *vs.* 0%, y 43 *vs.* 14%, *P*=0,02 en todos los casos). Entre los pacientes con LES, la edad en el momento del diagnóstico fue el único Casos y controles 2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

predictor independiente de la ateroesclerosis aórtica (OR= 1,12 por año a partir del diagnóstico del LES; IC95%: 1,4–1,19; *P*=0,001) mientras que la terapia con CFM fue un factor de protección (OR= 0,186; IC95%: 0,15–0,95; *P*=0,04).

Con el fin de conocer la prevalencia de ateroesclerosis subclínica (presencia de placa carotídea o aumento del grosor íntima-media carotídeo) y de disfunción endotelial (medida por la dilatación mediada por flujo), así como su asociación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, se seleccionó a una cohorte de 60 pacientes con LES, y se comparó con 38 controles sanos. Los pacientes con LES tenían una mayor proporción de ateroesclerosis subclínica (26/60, 43,3%) en comparación con los controles (1/43, 2,3%; *P*<0,01). Asimismo, la dilatación mediada por flujo se encontraba alterada más frecuentemente en los pacientes con LES, que en los controles (18,97 *vs.* 9,97%, *P*<0,00001). En los análisis multivariantes, tanto el LES per se, como el daño acumulado fueron predictores independientes de ateroesclerosis subclínica y padecer LES de la disfunción endotelial. Tanto en los pacientes como en los controles, la edad (R^2= 0,028; *P*=0,036) y la proteína C reactiva (R^2= 0,105; *P*=0,005) mostraron una asociación significativa con la función endotelial (*P*<0,05). Y en los pacientes con LES, la tensión arterial diastólica (R^2= 0,065; *P*=0,05), el uso acumulado de HCQ (R^2= 0,087; *P*=0,02), las lipoproteínas de muy baja densidad (R^2= 0,117; *P*=0,05) y el HDL (R^2= 0,087; *P*=0,025) tuvieron una asociación significativa con la disfunción endotelial.[751]

Casos y controles 2+

Kiani *et al.* estudiaron la prevalencia y la asociación con el LES de la calcificación de la válvula aórtica, medida a través de tomografía, observando calcificación de la válvula aórtica en el 1,5% de la muestra (n=199), mientras la calcificación coronaria se observó en el 43% y la calcificación en la carótida en el 17%. La calcificación de la válvula aórtica se asoció con hipercoagulabilidad (*P*=0,0287) pero no a la calcificación coronaria o calcificación de placa carotídea. Como factores de riesgo para la calcificación de la válvula aórtica se encontró la proteína C reactiva (*P*=0,0592), el fibrógeno (*P*=0,0507) y la lipoproteína A (*P*=0,025), el uso de prednisona (*P*=0,04) y también de MTX.[752]

E. cohorte 2-

Con el fin de evaluar el impacto de los factores de riesgo tradicionales, y determinados biomarcadores en la aterosclerosis subclínica prematura, se incluyeron a 182 pacientes con LES libres de ECV en un estudio de cohorte con un seguimiento de ocho años. El 13% de los pacientes presentaron una ECV por primera vez (n=24). Entre los factores de riesgo tradicionales sólo la edad (*P*<0,0001) y el tabaquismo (*P*=0,03) fueron predictores significativos. Los AAF (*P*=0,002), la elevación de los marcadores de activación endotelial (*P*≤ 0,005) y el fibrinógeno (*P*=0,02) predijeron la ECV.[753]

E. cohorte 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

McMahon *et al.*[754] examinaron si la HDL proinflamatoria y la leptina aumentan el riesgo de ECV en los pacientes con LES. Para ello, reclutan 210 pacientes con LES y 100 controles sanos de la misma edad (todas mujeres) en un estudio de cohorte prospectivo (*Predictors of Risk for Elevated Flares, Damage Progression and Increased Cardiovascular Disease in SLE* -PREDICT). La presencia de la placa carotídea y el grosor íntima-media (IMT) se midieron al inicio del estudio y el seguimiento. La placa carotídea se asoció significativamente con una edad superior a 48 años (OR= 4,1; *P*=0,002), los niveles de HDL proinflamatoria (OR= 9,1; *P*<0,001), los niveles de leptina > 34 ng/dl (OR= 7,3; *P*=0,001), los niveles plasmáticos de TWEAK> 373 pg /ml (OR= 28,8; *P*=0,004), y la historia de la diabetes (OR= 61,8, P<0,001).

Casos y controles 2+

En el momento actual la recomendación es considerar al paciente con LES como un paciente con alto o muy alto riesgo vascular, en base a la elevada prevalencia de los eventos cardiovasculares, así como su temprana edad de aparición respecto a población general.[730] Por tanto, parece razonable evaluar periódicamente el riesgo cardiovascular de estos pacientes, tal y como recomienda EULAR.[10]

RS 2++

No existen escalas específicas diferentes a las de la población general para evaluar el riesgo vascular de los pacientes con LES. El cálculo mediante las ecuaciones clásicas infraestima el riesgo y no conlleva diferencias significativas en el manejo de los factores de riesgo, tal y como demuestra un estudio de cohortes publicado en el año 2009 por O´Neill *et al.* En este trabajo se analizó el impacto sobre el tratamiento de los pacientes con LES tras calcular su riesgo cardiovascular a 10 años. En aquellos con riesgo mayor del 7,5% se propuso una intervención, que derivó en un manejo similar al que previamente recibían los pacientes en el 96%. Los autores concluyen la necesidad de escalas de riesgo que integren los factores de riesgo cardiovascular clásicos con aquellos relacionados con el propio LES.[755]

Casos y controles 2-

Bartolini *et al.* publicaron un trabajo donde proponen una estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con LES en tres categorías, integrando variables relacionadas con la enfermedad con las comúnmente identificadas en la población general. Según esta escala no existirían pacientes de bajo riesgo. Tendrían riesgo moderado aquellos con LES inactivo o poco activo. Riesgo elevado en el caso de LES activo y/o tratamiento con glucocorticoides. Finalmente, riesgo muy elevado en el caso de coexistencia de LES y alguno de los siguientes: ECV establecida, diabetes mellitus, glomerulonefritis lúpica activa, enfermedad renal crónica moderada o grave, puntuación≥10 y/o presencia de placa de ateroma en ecografía carotídea.[756]

E. no analítico 3

Queda por demostrar la eficacia de este algoritmo en futuros trabajos, así como sus posibles implicaciones en la intensidad del

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

control de los factores de riesgo, pero es posible que aporte una mejor aproximación al riesgo real de los pacientes con LES, al integrar variables clásicas con otras relacionadas con la propia enfermedad.

La frecuencia con la que debemos evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes con LES no ha sido establecida ni analizada en ningún estudio. Otras patologías consideradas como equivalentes en términos de riesgo vascular, por ejemplo la diabetes mellitus, precisan de un control semestral de los factores de riesgo cardiovascular en el caso de un buen control de los mismos. En el caso de mal control de uno o más factores de riesgo la evaluación sería trimestral.[757]

GPC 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

2+	Los pacientes con LES presentan un aumento del riesgo de eventos cardiacos[331,738] y de enfermedad coronaria respecto al resto de la población.[736] En concreto, los pacientes con LES presentan un riesgo de IAM entre dos y 10 veces superior[730,734] y entre una y tres veces más probabilidad de ser ingresado con insuficiencia cardiaca congestiva que sus controles emparejados por sexo y edad.[730] Los pacientes con LES presentan una mayor prevalencia de placas ateroescleróticas y un espesor íntima-media aórtico anormal de forma más frecuente.[750] La tasa de ateroesclerosis es entre 2,4[747] y 4,7 veces mayor[748] y la tasa de ateroesclerosis subclínica llega a ser hasta 18,8 veces mayor que la población general.[751] El RR de sufrir un ACV se encuentra incrementado,[730,734,735] llega a ser hasta siete veces superior a lo que cabría esperar, en función de los factores de riesgo vasculares.[731] Sin embargo, no se han observado diferencias con la población general en las tasas de enfermedad vascular periférica.[730]
2+	Entre los factores de riesgo asociados a la ECV se encuentran: – Colesterol elevado.[733,736,739,745,747,751] – Tabaquismo.[733,744,753] – Hipertensión.[733,745,747,751] – Diabetes.[754] – Sexo varón.[733,737,738,740,741,748] – Edad: la edad avanzada es predictor independiente de ECV en LES,[732,733,736,737,739–741,745–749,753,754] así como la edad en el momento del diagnóstico.[749,750] – La propia enfermedad.[736] – Actividad de la enfermedad.[733,753]

	– Duración de la enfermedad.[740,746,749] – Daño acumulado.[737,741,746,751] – AAF.[733,735,740,744,753] – Proteína C reactiva.[741,744,746,752] – Leptina y HDL proinflamatoria.[754] – Homocisteína, C3 y C5a.[749]
2+	El efecto de diferentes fármacos sobre el riesgo de ECV es variable. De los que existe más información son: – Glucocorticoides: disminuyen la inflamación sistémica y la aterogénesis pero exacerba múltiples factores de riesgo tradicionales.[730] En pacientes con un uso al momento del estudio de 20 mg/día o más de glucocorticoides se presenta un aumento sustancial en el riesgo de eventos cardiacos.[738] El uso de prednisona se ha asociado a la calcificación de la válvula aórtica.[752] Antipalúdicos: mejoran el perfil lipídico y glucémico y disminuyen el 50-60% de los eventos ECV.[730,746]
2+	En relación a la probabilidad de sufrir eventos cardiacos en función de la etnia, el riesgo es superior en pacientes afroamericanos, que tienen mayor número de factores de riesgo, frente a sus iguales caucásicos.[742–744] También se han hallado diferencias en el riesgo que presentan los pacientes caucásicos e hispanos, con una menor probabilidad de aparición en estos últimos.[741,744] Sin embargo, no se han observado diferencias étnicas en el riesgo de eventos trombóticos arteriales ni venosos.[740]
4	La frecuencia con la que se debe evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes con LES no ha sido establecida ni analizada en ningún estudio.[757]
2-	No existen escalas específicas consolidadas que nos ayuden en la valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con LES.[755]

Recomendaciones

√	Se sugiere evaluar el riesgo cardiovascular con la frecuencia con que se recomienda para otras enfermedades de alto riesgo cardiovascular como la diabetes, usando los instrumentos disponibles para población general hasta disponer de instrumentos específicos y validados para el LES e individualizando la estimación en función de factores asociados a aumento de riesgo específicos del LES.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

8.1.2. Prevención de eventos cardiovasculares

Preguntas a responder:

- ¿Existen evidencias sobre dianas específicas de cifras de colesterol o solo podemos trasladar las recomendadas para otras patologías de alto riesgo cardiovascular como la diabetes?

Varios estudios han demostrado la asociación entre el LES y la arterioesclerosis prematura y está ampliamente aceptado que estos pacientes tienen un riesgo alto de sufrir enfermedades cardiovasculares, lo cual no puede ser explicado completamente por los factores de riesgo clásicos, sino que también pueden verse implicados otros relacionados con la propia enfermedad como la inflamación sistémica crónica o el tratamiento con glucocorticoides.[331,758]

Varios estudios observacionales, realizados la mayoría en poblaciones caucásicas, han mostrado una prevalencia significativamente mayor de dislipemia en enfermos de LES comparada con controles sanos y algunos autores hacen referencia a un "patrón de dislipemia del LES" caracterizado principalmente por niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad, y disminuidos de HDL.[758] Diversos autores sugieren que la dislipoproteinemia en estos enfermos puede tener un origen multifactorial en el que intervienen factores como el tratamiento esteroideo, la actividad de la enfermedad o la afectación renal.[759–761] La hipercolesterolemia se ha identificado en varios estudios como factor de riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes con LES.[759,760]

No se han identificado estudios que aporten datos reveladores en relación a la cifra óptima de colesterolemia en los pacientes con LES.

Actualmente, las recomendaciones para la prevención del riesgo cardiovascular en la población general establecen unos valores óptimos de colesterol en sangre en función de los factores de riesgo de los sujetos. Según la guía para prevención del riesgo cardiovascular del 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología,[762] para personas con bajo riesgo cardiovascular el nivel de colesterol total recomendado es menor 5 mmol/l (aproximadamente 190 mg/dl) y el LDL menor de 3 mmol/l (115 mg/dl), mientras que para individuos con alto riesgo se recomienda un LDL por debajo de 2,5 mmol/l (96,5 mg/dl), y 1,8 mmol/ (69,5 mg/dl) si se trata de muy alto riesgo. Aunque no hay recomendaciones específicas establecidas para pacientes con LES, sí incluyen a ésta patología en el grupo de enfermedades con riesgo cardiovascular aumentado.

Por su parte, la Asociación Americana de Cardiología, en sus recomendaciones del 2013[763] se centra en el tratamiento hipolipemiante y hace referencia a los valores previamente establecidos por el NCEP (*National Cholesterol Education Program*), que establece como nivel de colesterol deseable una concentración menor de 200 mg/dl (que no óptimo), y un LDL entre 100 y 129, siendo menor de 100 mg/dl el óptimo.[764]

Formiga *et al.*, tomando como valor de referencia para la hipercolesterolemia un nivel de colesterol total superior a 200 mg/dl (5,2 mmol/l), obtuvieron una prevalencia de dislipoproteinemia del 55% en un grupo de mujeres premenopaúsicas con LES (n=53) frente a

E. observacionales 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

un 30% en el grupo control de mujeres premenopaúsicas sanas (n=35) (*P*=0,03), con unos niveles de colesterol total más elevados que en sanos (5,38±1,2 mmol/l *vs.* 4,86±0,9 vs; *P*=0,01), así como de triglicéridos (*P*=0,02) y apolipoproteína A y B (*P*=0,0001).[761]

En otro estudio (n=53), la media del nivel de colesterol observada fue mayor de 5,60 mmol/l en pacientes de LES sin morbilidad cardiovascular y de 5,9 mmol/l en los pacientes con morbilidad frente a 4,9 mmol/l en personas sanas (*P*<0,01); la cifras de triglicéridos y LDL también fueron mayores en los enfermos (*P*<0,001).[765]

Magadmi *et al.* no encontraron una concentración significativamente mayor de colesterol total en personas con LES que en sanas, pero sí de triglicéridos (*P*=0,02), así como un menor nivel de HDL (*P*<0,01).[766]

Los resultados de otros estudios identificados, que centran su atención en la descripción y caracterización de las diferentes subclases de lipoproteínas, sugieren la presencia de un perfil lipídico más aterogénico en pacientes con LES que en la población general.[759,767–770]

E. observacionales 3

McMahon *et al.* (n=154) revelaron que el HDL en los pacientes con LES era más proinflamatorio que en los sanos (*P*<0,0001) y además que la prevalencia de éste HDL proinflamatorio también era mayor (44,7% *vs.* 4,1%; *P*<0,0001).[767]

Sólo dos de estos estudios muestran valores de colesterol total y no observaron diferencia significativa entre enfermos y sanos, sin embargo, ambos trabajos obtuvieron niveles más altos de triglicéridos (*P*<0,05 y *P*=0,004)[771,772] y uno de ellos (50 sanos y 50 LES) también encontró un aumento significativo de otras partículas aterogénicas en los participantes con LES.[768]

Niveles mayores de triglicéridos (*P*=0,035) y menores de HDL (*P*=0,024) en LES comparado con sanos se observaron también en el estudio de Hua *et al.*[769]

Urquizu-Padilla *et al.* analizaron las variaciones del perfil lipídico entre los brotes y las fases de remisión de la enfermedad (n=54, 88,5% mujeres). Aunque se observó una tendencia a tener niveles peores en los valores absolutos de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos durante el brote comparado con la remisión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los ratios colesterol total/HDL Y LDL/HDL si fueron mayores durante los brotes que en fase de remisión (*P*=0,007 y *P*=0,015).[759]

Otros autores, aunque tampoco focalizan su investigación en el objeto de esta pregunta, establecen algunas relaciones entre la hipercolesterolemia y la morbilidad del LES partiendo de unos valores de referencia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

Petri *et al.*,[760] en un análisis de la *Johns Hopkins Lupus Cohort* (n=229), obtuvieron que el 8,3% sufrieron algún tipo de enfermedad coronaria, y estos, comparados con los pacientes que no los sufrieron, tenían más probabilidad de haber tenido niveles más altos de colesterol (media: 271,2 *vs.* 214,9 mg/dl, *P*=0,0001) o un nivel por encima de 200 mg/dl (OR= 14,5; IC95%: 1,9-112,1). E. transversales 3

En un segundo estudio sobre esta misma cohorte se informa que el perfil de riesgo cardiovascular más frecuente fue la presencia de 2 factores de riesgo y, dentro de ese perfil, el que más se dio fue sedentarismo más hipercolesterolemia (definida como una concentración sérica mayor de 200mg/dl). Se tomaron los valores de colesterol evaluados en un año, observándose que el 56,3% de los pacientes tuvo al menos una medida superior a esa cifra.[773]

Un estudio de una cohorte canadiense analizó las determinaciones de hipercolesterolemia realizadas en los tres años posteriores al diagnóstico de LES, tomando como valor de referencia 200 mg/dl. E. cohortes 2+

Observaron cifras alteradas en el 75,4% de pacientes en alguna de las determinaciones, de los cuales el 40% mostraron hipercolesterolemia mantenida, definida como al menos una determinación elevada al año dentro de ese periodo de tres años. También encontraron diferencias significativas en la frecuencia de enfermedad coronaria (total 14,2%) entre los distintos grupos: 28% en pacientes con hipercolesterolemia mantenida, 6,4% en hipercolesterolemia variable y 3% en valores normales (*P*=0,005).[774]

La prevalencia de eventos cardiovasculares observada por Manzi *et al.* en una muestra de 498 mujeres (n=498, 76% caucásicas) fue del 7,3%, de las cuales, el 18% tenía hipercolesterolemia (valor > 240mg/dl) frente al 4% de las que no lo habían sufrido (RR= 3,35; IC95%: 1,4–8,36).[739] E. cohortes 2+

Leong *et al.* llevaron a cabo un estudio en 100 pacientes de etnia china, en el que encontraron una asociación significativa entre la hipercolesterolemia (> 200mg/dl) y daño renal y LES activo (ambos *P*<0,001).[775] E. trasversal 3

Resumen de la evidencia

3	La evidencia existente sugiere que los enfermos de LES tienen mayor prevalencia de hipercolesterolemia y un perfil lipídico más aterogénico que la población general.[761,763–765,772]
3	La hipercolesterolemia está presente en los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares con mayor frecuencia que en los que no los tuvieron.[739,760,773,774]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	No hay evidencia disponible sobre cifras diana de colesterol específicas para los pacientes con LES.
4	La Sociedad Europea de Cardiología incluye al LES en el grupo de población con riesgo aumentado de sufrir eventos cardiovasculares, para los que recomienda un nivel de LDL menor de 2,5 mmol/l; esta cifra es la recomendada para los pacientes diabéticos tipo II sin enfermedad arterioesclerótica instaurada, así como una cifra de colesterol total de 4,5 mmol/l (175 mg/dl).[762]

Recomendaciones

√	Se recomienda establecer las cifras de colesterol recomendadas para personas con riesgo cardiovascular aumentado como las deseables para las personas con LES.

8.1.3. Indicación de aspirina

Preguntas a responder:

- ¿En qué personas con lupus eritematoso sistémico está indicado el uso de aspirina?

El tratamiento antiagregante con este fármaco a una dosis entre 75 y 150 mg/día en pacientes con ECV previa produce una reducción de la mortalidad cardiovascular y de episodios vasculares mayores.[776]

En los pacientes con LES, se suele indicar el tratamiento con aspirina cuando existen otros factores de riesgo tales como la presencia de alguna ECV o hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, presencia de AAF y/o en pacientes fumadores.[777–779]

Se han localizado y evaluado dos ECA, una RS y un total de cuatro estudios observacionales que valoran el uso de la aspirina como tratamiento preventivo en pacientes con LES.

RS con MA
1+

En la reciente RS de Arnaud *et al.* se incluyeron 11 estudios en un MA con el objetivo de evaluar la eficacia de bajas dosis de aspirina para la prevención primaria de trombosis en pacientes con AAF. Se seleccionaron aquellos estudios observacionales y de intervención, que compararan la incidencia de trombosis en pacientes con AAF tratados con aspirina frente a pacientes con AAF sin este tratamiento. La puntuación media de la calidad de los estudios incluidos fue de 64 sobre 100. El MA se realizó utilizando un modelo de efectos aleatorios y se obtuvo un OR 0,5 (IC95%: 0,27-0,93) para el riesgo de primer evento trombótico al comparar el grupo de pacientes tratados con aspirina (n=601) frente al grupo de pacientes sin tratamiento con aspirina

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

(n=607).[694]

De los 11 estudios evaluados, ocho incluían pacientes con LES (n=440). El análisis por subgrupos según patología reveló un significativo efecto protector de la aspirina en los pacientes con LES (OR= 0,55; IC95%: 0,31-0,98).

En la misma línea, el reciente ensayo clínico ALIWAPAS (A prospective, multi-centre, randomised trial comparing low-dose aspirin with low-dose aspirin plus low-intensity oral anticoagulation in the primary prevention of thrombosis in patients positive for antiphospholipid antibodies) con 5 años de seguimiento y 232 pacientes con AAF y LES y/o SAF demostró que la incidencia de trombosis es menor en pacientes con AAF tratados con bajas dosis de aspirina (con o sin tratamiento anticoagulante) que en los no tratados.[780] En este estudio, se pretendía evaluar la eficacia del tratamiento con bajas dosis de aspirina (de 75 a 100 mg/día) frente al tratamiento con bajas dosis de aspirina más bajas dosis de warfarina en la prevención primaria de trombosis. De los 232 pacientes, 166 fueron asignados aleatoriamente en dos grupos de intervención recibiendo tratamiento con bajas dosis de aspirina (n=82) y tratamiento con bajas dosis de aspirina además de bajas dosis de warfarina (n=84). Los 66 pacientes que no aceptaron participar en la aleatorización, fueron asignados al grupo control. La incidencia de trombosis en los pacientes aleatorizados fue de 1,8 eventos/100 personas-año (1,7 para el grupo tratado con aspirina y 1,8 para el grupo tratado con aspirina y warfarina) y de 4,9 eventos/100 personas-año en el grupo de observación (HR= 2,43; IC95%: 0,87-6,79). ECA 1+

Asimismo, un estudio más reciente con 33 pacientes con LES y nueve controles sanos se llevó a cabo con el fin de determinar la presencia de resistencia a la aspirina. Se obtuvo que el 19,2% de los pacientes con LES (n=42) bajo tratamiento regular con aspirina (100 mg/día) desarrollan resistencia a este tratamiento.[777] E. caso-control 2-

Resumen de la evidencia

1+	El tratamiento profiláctico con bajas dosis de aspirina (75-100 mg/día) reduce el riesgo de padecer eventos trombóticos en pacientes con LES y AAF.[694,780]
2++/2+	Pacientes con LES y tratamiento continuado con aspirina pueden desarrollar resistencia al tratamiento.[777,778]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Recomendaciones

A	En personas con LES que presenten anticuerpos antifosfolípido en valores medio-altos de forma persistente, se recomienda el tratamiento con dosis bajas de aspirina para la prevención primaria de trombosis.
D	Se sugiere el tratamiento con bajas dosis de aspirina en personas con LES y enfermedad cardiovascular previa en los mismos términos que para la población general.

8.1.4. Indicación de antihipertensivos

Preguntas a responder:

- ¿Hay evidencias que favorezcan el uso de determinados antihipertensivos como los bloqueantes de la angiotensina en personas con lupus eritematoso sistémico?

La escasa evidencia científica identificada relacionada con el uso de antihipertensivos en pacientes con LES se limita al uso de los IECA y de los ARA II.

Se encontraron tres estudios observacionales que estudiaron los efectos del uso de IECA y/o ARA II sobre la afectación renal, proteinuria, actividad clínica y otras medidas en los pacientes con LES.[520,781,782]

El estudio de Duran-Barragan[520] es un sub-análisis de datos de la cohorte LUMINA,[49] en el cual se incluían pacientes con LES de menos de 5 años de evolución desde el diagnóstico y pertenecientes a diferentes grupos étnicos de EE.UU. El estudio analizó la influencia del uso de los inhibidores de la ECA en el desarrollo de la afectación renal. Para ello se seleccionó a los pacientes que en la evaluación inicial no presentaban dicha manifestación clínica y comparó dentro de este subgrupo de pacientes a los que usaban los IECA (n=80) y los que no los usaban (n=298) con respecto al desarrollo de nefritis. De acuerdo a sus resultados la probabilidad de no sufrir la afectación renal a los 10 años era del 88,1% para los usuarios de inhibidores y del 75% para los que no los usaban (*P*=0,0099). El 7,1% de los pacientes que usaban IECA desarrollaron proteinuria persistente, mientras que en los no expuestos se producía en el 22,9% de los casos (*P*=0,0016). Finalmente, utilizando un análisis multivariante de regresión de Cox se observó que los pacientes tratados con IECA presentaban un tiempo de evolución más larga hasta el desarrollo de afectación renal que los no tratados (HR= 0,27; IC95%: 0,09-0,78). En un análisis realizado en un subgrupo de 288 pacientes de los cuales el 18,8% eran usuarios de IECA, se observó, utilizando un modelo de regresión logística condicionada, que el uso de estos fármacos se asociaba con un menor riesgo de presentar actividad clínica de la enfermedad (HR= 0,56; IC95%: 0,34-0,94;

E. observacional 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

P=0,026).

Un estudio de revisión de casos realizado en Hong Kong analizó efectos de los IECA o los ARA II en 14 pacientes con NL, dos tipo III, seis tipo ev y seis tipo V, (edad media: 38,3±9,1; 79% mujeres), que llevaban más de 18 meses con el tratamiento: nueve pacientes tratados con ramipril (IECA), tres con enalapril (IECA) y dos con losartan (ARA II) como tratamiento de segunda línea de hipertensión o para reducir proteinuria. Se compararon los cambios observados en proteinuria, albumina sérica, aclaramiento de creatinina y presión arterial antes y después del tratamiento. El seguimiento promedio fue de 52,1±35,7 meses. La mediana del nivel de proteinuria antes de empezar el tratamiento con IECA o ARA II fue de 1,98 (IC95%: 1,10-6,90) y en la última determinación tras el tratamiento de 0,36 (IC95%: 0,00-1,35; *P*=0,043). El nivel de albumina sérica se elevó de manera significativa (35,8±3,6 *vs.* 41,3±2,2; *P*=0,023) y la presión arterial sistólica descendió (137,6±10,9 *vs.* 114,8±13,7). Para otras medidas de resultado no se observaron diferencias significativas.[781]

E. observacional 2-

Otro estudio histórico fue realizado en Japón y analizó efectos de losartan como tratamiento añadido al uso de enalapril en solamente siete pacientes (edad media 41,1±17,4; 100% mujeres) con NL (dos tipo III, tres tipo ev y dos tipo V) con proteinuria persistente pese al uso de glucocorticoides y al tratamiento inmunosupresor (al menos durante seis meses). Se analizaron cambios en el nivel de proteinuria y efectos adversos renales asociados a losartan a lo largo de 12 meses. La bajada del nivel de proteinuria (expresada en el% del nivel basal) fue del 53,2±8,3% a los tres meses, del 62,7±5,6% a los seis meses y del 84,8±9,6% a los 12 meses, (*P*<0,01). La presión arterial sistólica y diastólica también bajaron significativamente (*P*<0,01), pero en la actividad sérica no se observaron cambios significativos.[782]

E. observacional 2-

Resumen de la evidencia

2+	En pacientes con LES pero sin afectación renal, el uso de los IECA se asocia a una menor probabilidad de sufrir afectación renal a los 10 años y a un menor riesgo de actividad clínica de la enfermedad.[520]
2-	En pacientes con NL, el uso de IECA o ARA II se ha asociado a una reducción de proteinuria.[781,782]
2-	En NL con proteinuria refractaria a pesar del tratamiento inmunosupresor estándar y del uso de IECA la adición de ARA II puede tener un valor añadido.[781,782]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Recomendaciones

D	En los pacientes con nefritis con proteinuria se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptores de angiotensina II.
C	En pacientes lúpicos con hipertensión arterial se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por su posible valor añadido en la prevención primaria de la afectación renal.

8.2. Infección

8.2.1. Cribado de infección latente

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser el protocolo de cribado de infección latente para las personas con lupus eritematoso sistémico (tuberculosis, VHC, VHB, citomegalovirus…)?

Los pacientes con LES tienen un alto riesgo de infecciones y estas son una causa importante de mortalidad y morbilidad.[783]

La descripción de los protocolos de cribado de infecciones latentes como la tuberculosis, la hepatitis B o C, el citomegalovirus, etc., se ha basado en la revisión del documento de consenso de EULAR para el seguimiento de los pacientes con LES en la práctica clínica[10] y el estudios de Yilmaz *et al.*[784]

En un estudio con diseño inter e intrasujeto se comparó la capacidad del *QuantiFERON Gold test* (QFT-G) frente al *gold standard,* la prueba cutánea de la tuberculina (TST, por sus siglas en inglés), en 78 pacientes con LES y 49 participantes sanos. El objetivo del estudio se centró en la comparación de la capacidad diferencial del QFT-G y el TST para la detección de la infección tuberculosa latente en pacientes con LES, dado que se ha observado que la sensibilidad de la TST no es alta en pacientes inmunosuprimidos, en quienes el riesgo de progresión a la tuberculosis es mayor. Se observó que la TST sigue mostrando una mayor sensibilidad en el diagnóstico de la tuberculosis en el punto de corte estándar (5 mm). En este caso, el acuerdo entre QTF-G y TST fue del 64,4% (κ = 0,33) y hubo menos resultados positivos QFT-G TST que TST (24,3 *vs.* 50%, *P*<0,01). Sin embargo, cuando el punto de corte se adecuó para la infección latente (10 mm), el grado de acuerdo pasó al 76,3% (k= 0,47) y, en el caso de los pacientes con dosis moderadas/altas de glucocorticoides o inmunosupresores, al 72,9% (k= 0,40).[784]

ECnA 1-

Han transcurrido mas de 4 años desde la publicación de esta Guía de Practica Clínica y está pendiente su actualización.

A falta de evidencia científica disponible, parte de las recomendaciones que se han elaborado sobre esta cuestión se basan en el documento de consenso de EULAR para el seguimiento de los pacientes con LES en la práctica clínica. Entre las distintas recomendaciones dadas en este trabajo, se encuentran las relacionadas con la disminución del impacto de las infecciones en la vida del paciente LES a través del control del riesgo y la monitorización.[10] GPC 4

En relación con el control de las infecciones latentes en pacientes con LES se recomienda que sean examinados para: a) el VIH, especialmente cuando aparecen factores de riesgo; b) el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB), basándose en la presencia de posibles factores de riesgo, especialmente antes del inicio del tratamiento con inmunosupresores, inclusive con glucocorticoides a dosis altas; c) la tuberculosis, siguiendo las directrices locales y, al igual que con las hepatitis B y C, prestando especial atención antes del inicio del tratamiento con fármacos inmunosupresores; d) El citomegalovirus que podría ser considerado durante el tratamiento. (Nivel de evidencia y grado de recomendación del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia: 2b, C; evaluación del costo/riesgo: moderado/muy bajo).

Resumen de la evidencia

1-	Parece que hay una menor concordancia entre las pruebas en pacientes con LES con infección por tuberculosis latentes, en los valores de corte del TST <5. Simultáneamente, el QFT-G parece estar menos influenciado por la vacunación previa y por la inmunosupresión. Por lo tanto, podría ser una prueba más fiable para la detección de infección latente tanto en las poblaciones vacunadas, como en enfermos inmunodeprimidos.[784]
4	Los pacientes con LES no tienen una mayor incidencia de la infección por VIH, VHB o VHC. Sin embargo, debido a los riesgos de reactivación de las infecciones latentes después de la terapia inmunosupresora, especialmente con glucocorticoides a dosis altas, los pacientes con algún factor de riesgo deben ser examinados para VIH, VHB y VHC antes de administrar estos medicamentos. Adicionalmente, el citomegalovirus podría ser considerado durante el tratamiento inmunosupresor.[10]

Recomendaciones

↓	No se puede recomendar de forma general la indicación ni la periodicidad de las evaluaciones repetidas de la infección latente por el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	la tuberculosis. Por tanto, éstas se deberán adecuar a la situación clínica y a los factores de riesgo particulares de cada paciente.
√	Se sugiere examinar para el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y la tuberculosis a todos los pacientes que vayan a ser sometidos a un tratamiento inmunosupresor, sobre todo con dosis altas de glucocorticoides o terapias biológicas, independientemente de la existencia de factores de riesgo.
D	A los pacientes con una primera prueba cutánea de la tuberculina negativa, se sugiere realizarles una segunda prueba una semana después para inducir memoria inmunológica (efecto *booster*), ya que los falsos negativos son más frecuentes en ancianos y en pacientes inmunosuprimidos.
√	La prueba cutánea de la tuberculina es la prueba de elección para la detección de la tuberculosis gracias a su sensibilidad en el diagnóstico de la tuberculosis en el punto de corte estándar (5 mm), sin embargo, la vacunación con BCG previa y/o inmunosupresión podría hacer del QFT-G una prueba más fiable para la detección de infección latente.

8.2.2. Vacuna antineumocócica

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la seguridad y eficacia de la vacunación antineumocócica en las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Se debe administrar esta vacuna a todos los pacientes?

Las infecciones (especialmente las respiratorias) junto con la ECV son las mayores causas de muerte entre los pacientes con LES.[785,786]

Según las recomendaciones del Comité de Prácticas de Inmunización de Estados Unidos (*Advisory Committee on Immunization Practices*), los pacientes con enfermedades crónicas deberían recibir vacunación antineumocócica y antigripal.[787] En esta misma línea, las recomendaciones EULAR, instan a la vacunación antineumocócica a los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes, incluso cuando son tratados con fármacos inmunosupresores.[787–789] Sin embargo, su seguridad e inmunogenicidad en pacientes reumatológicos ha sido discutida.[786] Las bacterias encapsuladas como el neumococo, haemophilus influenzae, y meningococo son los principales agentes infecciosos en pacientes con respuesta inmunológica anormal, como son los pacientes con LES.[790]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

El primer ECA doble ciego fue realizado en EEUU en 1979 por Klippel *et al.* e incluyeron 40 pacientes con LES que recibieron intramuscularmente una vacuna antineumocócica (n=20) o placebo (n=20).[791] Durante un seguimiento de cuatro semanas no se observaron diferencias clínicas o serológicas entre el grupo de intervención y el grupo control, usando un índice de actividad de lupus. Se produjo inmunogenicidad en los pacientes vacunados, con un aumento significativo de los anticuerpos anti-polisacáridos del neumococo. (P<0,001). Este aumento fue similar al que se obtuvo en sujetos sanos. ECA 1+

Un ECA doble ciego, realizado en EEUU, estudió el efecto del tratamiento con CFM y/o AZA sobre la inmunogenicidad de una vacuna anti-neumocócica 14-valente durante seis meses.[792] Los 77 pacientes con LES fueron estratificados en un grupo sin citotóxicos (n=60) o un grupo tratado con citotóxicos (n=17) y aleatoriamente asignados a recibir la vacunación o placebo. Los resultados mostraron que CFM oral, AZA o una combinación de los dos medicamentos en dosis bajas no tiene efectos sobre la inmunización con vacunación antineumocócica. ECA 1+

Un ECnA realizado en EEUU fue descrito en dos artículos. Se inmunizaron 38 pacientes con LES y como grupo control se incluyeron 23 pacientes con LES que renunciaron la vacunación y 22 voluntarios sanos vacunados.[793,794] Durante un seguimiento de seis meses, la incidencia de brotes de LES fue similar en casos y controles. Se registró una muerte entre los pacientes vacunados (miocarditis fatal tras tres semanas) y una muerte entre los controles (meningitis neumocócica). En cuanto a la inmunogenicidad, un mes después la vacunación el nivel de anticuerpos (los 12 serotipos testados) fue significativamente más bajo en pacientes con LES comparado con controles sanos (918±405 *vs.* 1787±694 ng/ml, respectivamente; P<0,001). No se demostraron diferencias en títulos de anticuerpos entre los pacientes con dosis bajas de prednisona y pacientes con prednisona más AZA. El seguimiento a largo plazo (uno, dos y seis años) de 19 pacientes con LES y cinco voluntarios sanos demostró un nivel de anticuerpos más bajo en los pacientes con LES, aunque la diferencia fue estadísticamente significativa sólo en el primer año. ECnA 1-

Los estudios no utilizaron un índice de actividad de la enfermedad válido, por lo que no se pudo evaluar el efecto de la vacunación a la actividad global de LES. Además, el tamaño del grupo control a largo plazo fue demasiado pequeño.

En otro ECnA de EEUU se inmunizaron 24 pacientes con LES, 42 pacientes con AR y 20 sujetos sanos con una vacuna antineumocócica 23-valente. En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias en variables clínicas o laboratorios y solamente un paciente sufrió un brote después de la inmunización. Un mes más tarde, tanto los pacientes con ECnA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

LES como con AR mostraron un aumento significativo de las concentraciones de anticuerpos y los medicamentos inmunosupresores no se asociaron con la respuesta inmunológica. Sin embargo, un 20,8% de pacientes con LES respondieron a uno o ninguno de los siete serotipos neumocócicos estudiados, mientras que ninguno de los sujetos sanos falló en la respuesta a la vacunación (P=0,004).[795]

El último ECnA identificado fue realizado en Hungría en 18 pacientes con LES y nueve mujeres sanas inmunizados con una vacuna antineumocócica 23-valente. Se excluyeron del estudio pacientes con lupus con SLEDAI-20 o con un brote de actividad reciente. Durante un seguimiento de cuatro semanas no ocurrió ningún brote de LES, todos los efectos adversos fueron leves, el índice de SLEDAI se mantuvo casi igual y no se requirieron modificaciones en el tratamiento. El tamaño del grupo control pequeño hace difícil la interpretación de los resultados.[796]

ECnA
1-

Un estudio no controlado fue realizado en EEUU con 73 pacientes con LES para determinar la seguridad y la inmunogenicidad de una administración combinada de tres vacunas: toxoide tetánico, antineumocócica y Haemophilus influenzae tipo B. No se incluyó ningún grupo control. La mayoría de los pacientes tenían una forma leve de la enfermedad y solamente un 5% tenían afectación renal en el momento de la vacunación.[797] Durante un seguimiento de 12 semanas no ocurrieron brotes entre los pacientes vacunados y los índices de actividad de la enfermedad (SLEDAI o *Lupus Activity Criteria Count*) no aumentaron significativamente. Los autores concluyeron que la inmunización simultánea resultó segura para los pacientes con LES. En cuanto a la inmunogenicidad, en un 47% de los pacientes con LES se cuadruplicaron los títulos de anticuerpos anti-neumocócicos. Sin embargo, se observó una tendencia hacia una menor respuesta de anticuerpos en pacientes con terapia inmunosupresor o con enfermedad activa, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

E. observacional
2-

Un estudio de un grupo pre-post, realizado en Israel, incluyó 24 pacientes con LES. A los dos meses de la inmunización, el índice SLEDAI subió de 4,41±2,92 a 4,47±3,11, lo que no representó diferencia significativa. En el momento de la vacunación, 10 pacientes habían aumentado los niveles de anti-ADNdc, nueve tenían anti-Ro, cuatro anti-La, cuatro aCL, IgG e IgM, y dos tenían anticuerpos anti-RNP y anti-Sm. Dos meses después de la vacunación, no se observó ningún cambio en la proporción de pacientes con anticuerpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y aCL IgM. Un solo paciente presentó aCL IgG y otro resultó anti-RNP negativo.[798]

E. observacional
2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

1+/2+	Los pacientes con LES pueden ser inmunizados de forma segura y con éxito contra el neumococo aunque parecen presentar una tasa menor de seroconversión que los sujetos sanos.[791–794]
1+/2+/2-	Los fármacos inmunosupresores no se asociaron de manera significativa con la respuesta a la vacuna.[792–795,797]
2-	La administración simultánea de múltiples vacunas no parece afectar a la seguridad y la terapia no influye significativamente en la inmunogenicidad.[797]
1+/1-/2-	La actividad de la enfermedad (incidencia de brotes, SLEDAI) no cambia tras la inmunización con la vacunación antineumocócica,[791,795–797] si bien los estudios excluyeron de forma sistemática a pacientes en brote o con enfermedad grave.
	No se ha encontrado evidencia sobre la inmunización de pacientes con LES durante el embarazo.

Recomendaciones

√	Se sugiere administrar la vacuna antineumocócica a los pacientes con LES.
√	Se sugiere administrar la vacuna antineumocócica preferentemente en una fase estable de la enfermedad.
√	Para las pacientes con LES embarazadas, se sugiere seguir las recomendaciones existentes para la vacuna antineumocócica en mujeres embarazadas en población general si las hubiese. En caso negativo, se sugiere no vacunar hasta que no haya evidencia científica disponible.

8.3. Cáncer

Preguntas a responder:

- ¿Son algunos tipos de cánceres más frecuentes en las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Se debería hacer un cribado específico para este tipo de pacientes?

La asociación entre cáncer y LES se ha investigado durante años. Desde la década de 1970 han ido surgiendo múltiples informes que sugieren un riesgo incrementado de padecer cáncer en pacientes con LES.[799]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Según diversos estudios realizados en diferentes cohortes parece que los pacientes con LES tienen hasta un 25% más de riesgo de desarrollar alguna neoplasia (RR: 1,15-1,25), especialmente en el caso del linfoma no-Hodgkin, en el que la prevalencia parece que llega a ser tres veces mayor a la de la población general. Otras neoplasias de mayor representación en pacientes con LES son el cáncer pulmonar, cáncer hepatobiliar y el cáncer cervicouterino.[800]

Además, parece que la exposición a medicamentos citotóxicos e inmunosupresores puede aumentar la susceptibilidad de estos pacientes.[799]

Con el fin de conocer las estimaciones del riesgo de cáncer en el LES en relación con la población general se seleccionó a una cohorte internacional de pacientes con LES (n=16409) que fue comparada con la población general.[801] En pacientes con LES se observó un ligero aumento del riesgo de cáncer (SIR = 1,14; IC95%: 1,05-1,23). Sin embargo, algunos tipos de cáncer aumentaron sustancialmente, entre ellos, los cáncer de tipo hematológico (los linfomas, leucemias y mieloma múltiple) (SIR= 3,02; IC95%: 2,48-3,63), en concreto, el linfoma no Hodgkin (SIR= 4,39; IC95%: 3,46-5,49), el linfoma tipo Hodgkin (SIR= 2,28; 95%CI 0,92-4,70) y la leucemia (SIR= 1,75; IC95%: 1,04-2,76). Otros tipos de cáncer que aumentaron fueron el cáncer de la vulva (SIR= 3,78; IC95%1,52-7,78), pulmón (SIR= 1,30; IC95%: 1,04-1,60), tiroides (SIR= 1,76; IC95%: 1,13-2,61) e hígado (SIR= 1,87; IC95%: 0,97-3,27). Por otro lado, se estimó una disminución del riesgo de cáncer de mama (SIR= 0,73; IC95%: 0,61-0,88), de endometrio (SIR= 0,44, IC95%: 0,23-0,77), y de ovario (SIR= 0,64; IC95%: 0,34-1,10).

E. observacional 2++

Otro estudio identificado evaluó la posible asociación entre malignidad y LES, comparando una muestra de pacientes con LES (n=2150) con una cohorte de controles sanos (n=17207).[802]

En los pacientes con LES, el riesgo de desarrollar cáncer en general fue mayor (significación marginal, HR= 1,26; IC95%: 0,99-1,59) y el de desarrollar cáncer de próstata fue significativamente más alto (HR= 3,78; IC95%: 1,30-11,0; *P*=0,05).

E. observacional 2+

Un estudio determinó la incidencia de cáncer en pacientes con LES (n=914, 100% mujeres) en comparación con la población general de Corea (datos recogidos del Registro Nacional de Cáncer). La prevalencia de cáncer fue de 1,75% y el SIR para el cáncer fue de 1,45 (IC95%: 0,74-2,16). El riesgo para el linfoma no Hodgkin (SIR= 15,2, IC95%: 2,9-37,7) y el cáncer de vejiga (SIR= 43,5, IC95%: 8,21-106,8) fueron significativamente mayor que las esperadas. El cáncer más frecuente fue el cáncer de cérvix, sin embargo el aumento del SIR no fue estadísticamente significativo. Los datos mostraron un riesgo acumulativo de incidencia de cáncer más alto en pacientes con LES con una duración de la enfermedad superior a 10 años (SIR= 4,2; 95%CI

E. observacional 2+

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

1,19–14,6; *P*<0,001), con daño orgánico (HR= 3,03; 95%IC 1,04–8,83; *P*=0,002) y/o participación hematológica (*P*=0,041). Por otra parte, altas dosis acumuladas de CFM se asociaron a un mayor riesgo de cáncer (*P*=0,017).[803]

Un estudio transversal, con 173 pacientes con LES y 217 mujeres sin LES citadas para el cribado rutinario de cáncer de cérvix, se llevó a cabo para conocer la prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con LES y evaluar los factores de riesgo asociados, entre ellos el uso de inmunosupresores. La prevalencia del VPH fue significativamente mayor en las pacientes con LES que en las mujeres controles (20,2 *vs.* 7,3%; *P*=0,0001). Los genotipos del VPH de alto riesgo se detectaron en el 42,9% de los pacientes con LES (genotipos 58, 45, 66, 33, 16 y 68) y en el 40% de los controles (genotipos 18, 16 y 58) (*P*=0,82) entre todos los casos en los que el genotipado del VPH fue posible. En las mujeres con LES, se encontraron como factores de riesgo para la infección cervical por VPH el uso intensivo de inmunosupresores (28,3% *vs.* 12,5%, cuando no existe inmunosupresión) (OR= 3,45; IC95%: 1,28-3,92; *P*<0,006), una historia de cuatro o más parejas sexuales de por vida (32,8% *vs.* 13,9%, con menos de cuatro parejas sexuales) (OR= 3,26; IC95%: 1,39-7,61; *P*<0,006), y un historial de infección previa por VPH (40% *vs.* 17,6%, cuando no hay historial de VPH previo) (OR=3,55; IC95%: 1,20-10,43; *P*<0,02).[804]

E. transversal 3

Para determinar si la incidencia del desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial se incrementa en mujeres con LES inmunosuprimidas sin frotis cervical anormal previo, se reclutó a una muestra de 89 pacientes de las cuales 61 cumplieron los criterios de inclusión. Se les realizó un cribado rutinario de cáncer de cérvix al inicio del estudio, a los tres y a los siete años; y se analizaron los datos según el tratamiento que recibían. La incidencia global a tres años de neoplasia cervical intraepitelial fue del 9,8% y en las pacientes tratadas con CFM intravenosa del 15%. Se observó que el aumento de 1 g de CFM intravenosa correspondía a un 13% más de riesgo de neoplasia cervical (*P*=0,04).[805]

E. observacional 2+

Se seleccionaron 44350 casos de malignidad linfoide (≥ 67 años) y 122531 controles basados en la población, para comparar la prevalencia de enfermedades autoinmunes (LES, AR, síndrome de Sjögren y anemia hemolítica autoinmune) en casos y controles. En el caso de los pacientes LES, se observó una fuerte asociación con el linfoma no Hodgkin (OR =1,5; IC95%: 1,2-1,9; *P*<0,0002) y el linfoma tipo Hodgkin (OR =3,5; IC95%: 1,9-6,7; *P*<0,0002).[806]

Casos y controles 2+

Con el fin de analizar la morbilidad, la mortalidad y el tipo de neoplasias en los pacientes LES, se llevó a cabo un estudio histórico con 860 pacientes húngaros. Los resultados se compararon con datos de la

E. observacional

Han transcurrido más de 6 meses desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

población general emparejados por edad y sexo, y también con datos de la literatura. La prevalencia del cáncer observada fue del 4,3% (SIR= 0,89; IC95%: 0,6-1,2). La tasa de mortalidad asociada a cáncer fue del 2% (18/860), esto supuso el 11% de las muertes (SMR= 1,64). En un análisis del tipo de tumores malignos, el cáncer de mama fue el más frecuente (29,7%), seguido de los tumores del tracto digestivo (21,6%), el cáncer de cuello uterino (13,5%), las neoplasias malignas hematológicas (13,5%) y el cáncer de pulmón (10,8%). Otros tipos cáncer se presentaron con una mayor frecuencia como fue el caso del cáncer de vejiga urinaria, piel, hepatobiliar y de ovario (2,7%, respectivamente). Los SIR fueron la más altos para el linfoma no Hodgkin (SIR= 3,5; IC95%: 0,4-12,5) y el cáncer de cuello uterino (SIR= 1,7; IC95%: 0,6-4,1).[807] | 2+

El objetivo principal de otro estudio identificado (n=165) fue establecer la frecuencia con que los pacientes con LES se someten a cribados del cáncer (mamografías, detección del cáncer colorrectal y pruebas de Papanicolaou del cérvix uterino); así como determinar si esa frecuencia estaba de acuerdo con las pautas establecidas, y compararla con las cifras disponibles para la población general. El 53% de las mujeres con LES se había hecho una mamografía en los últimos 12 meses (IC95%: 38-68), en comparación con el 74% de las mujeres de edad similar de la población general (IC95%: 73-75). Tan solo el 18% de los pacientes con LES mayores de 50 años informó de haberse realizado un cribado colorrectal (sangre oculta en heces con o sin endoscopia) dentro del plazo recomendado, comparado con el 48% (IC95%: 45-51) de la población general. Tan solo el 33% de las pacientes con LES menores de 30 años se habían realizado el test de Papanicolaou en los últimos 12 meses (IC95%: 19-52), en comparación con una tasa de población general del 56% (IC95%: 53-59) para las mujeres de edad similar.[808] | E. transversal 3

Un estudio longitudinal se llevó a cabo para comparar la recepción de servicios de salud, en concreto de procedimientos de cribados del cáncer, por parte de mujeres con LES (n=685), frente a una muestra de población general (n=18013) y otras condiciones con enfermedades crónicas no reumáticas (n=4515). La atención preventiva en el LES fue similar a las dos muestras de comparación. El 70% de las pacientes con LES informaron de que se habían realizado un cribado de cáncer de cérvix y una mamografías en el año previo al estudio (en mujeres mayores de 40 años); y el 62% (de las mujeres mayores de 50 años) informó haberse realizado pruebas para la detección del cáncer de colon (una colonoscopia en los últimos 10 años o una sigmoidoscopia flexible más sangre oculta en heces en los últimos cinco años).[809] | E. observacional 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Resumen de la evidencia

2++/2+	Se estima solo un pequeño aumento del riesgo de cáncer en general en el LES en comparación con la población general. Sin embargo, se presenta un mayor riesgo de cáncer de tipo hematológico (linfomas y leucemias),[801] especialmente, para el linfoma no Hodgkin.[801,803,806,807] Otros tipos de cáncer en los que aparece un mayor riesgo son el cáncer de pulmón,[801] el cáncer hepatobiliar,[801] el cáncer de vulva,[801] el cáncer de cérvix,[807] cáncer de próstata,[802] el cáncer de tiroides,[801] y cáncer de vejiga.[803]
2++	En relación al riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes con LES, se ha observado que es ligeramente inferior,[801] cuando no similar al de la población general, excepto cuando presentan una expresión positiva del receptor de estrógeno.[800]
2+	Finalmente, parece que el riesgo de padecer cáncer se ve aumentado en pacientes con LES con una duración de la enfermedad superior a 10 años, con daño orgánico, participación hematológica y altas dosis acumuladas de CFM.[803]
2+/3	Aunque algunos estudios muestran que la recepción global de procedimientos de detección del cáncer en pacientes con LES es relativamente alta y comparable a la población general;[809] otros estudios revelan que las mamografías, la detección del cáncer colorrectal y las pruebas de Papanicolaou pueden ser pasadas por alto dentro de la rutina de seguimiento del LES.[808]
2+/3	En este sentido, existe evidencia de que las pacientes con LES presentan una prevalencia más alta de infección por VPH, que es aún mayor con el uso de inmunosupresores, una historia de cuatro o más parejas sexuales y/o un historial de infección previa por VPH.[804] Además, el tratamiento con CFM intravenosa y el aumento de la dosis de ésta se ha asociado con el desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial.[805]

Recomendaciones

C	Se sugiere extremar las medidas de detección precoz del cáncer en pacientes con LES de larga duración, daño orgánico y/o participación hematológica, especialmente en los pacientes tratados con altas dosis de ciclofosfamida.
D	Se sugiere que las pacientes con LES sean objeto de un programa de cribado de cáncer de cuello uterino más frecuente que las recomendadas para la población general, especialmente en presencia de factores de riesgo asociado como son el uso de inmunosupresores, una historia de cuatro o más parejas sexuales y/o un historial de infección previa por VPH o de displasia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

8.4. Osteoporosis

8.4.1. Indicación de densitometría ósea

Preguntas a responder:

- ¿Se debe realizar densitometría ósea a todas las personas con lupus eritematoso sistémico? Si es así, ¿cuál debería ser la periodicidad?

La prevalencia de la osteopenia y la osteoporosis en pacientes con LES oscila entre el 25-46% y 4-23%, respectivamente.[810,811] El propio LES supone un factor de riesgo independiente para la baja DMO, pero existen factores de riesgo adicionales que pueden concurrir, como son la terapia con glucocorticoides y la alta prevalencia de déficit de vitamina D, entre otros.[810,811]

La determinación de la DMO mediante densitometría ósea permite detectar osteoporosis y, de esta manera, poner en marcha tratamientos y medidas preventivas eficaces, incrementando la masa ósea y/o evitando ulteriores pérdidas y reduciendo el riesgo de fractura.[811]

Se llevó a cabo un estudio que comparaba la DMO y la geometría ósea (macroarquitectura) de dos cohortes, una de pacientes con LES: la cohorte SOLVABLE (*Study of Lupus Vascular and Bone Long Term Endpoints*) (n=153) y otra de controles procedentes de NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) (n=4920).[812] Se demostró, tanto en mujeres caucásicas como en afroamericanas, una disminución de la DMO respecto a controles de similar edad y sexo en las diferentes sub-regiones del cuello femoral analizadas (p.e. 0,80 *vs.* 0,94 g/cm^2 en la región intertrocantérea, P<0,0001- subgrupo de mujeres blancas). Además, empleando un software que permite realizar diversos análisis de la geometría de la cadera ("*hip structure analysis*") se observó una disminución de la sección transversal del hueso en todas las regiones de la cadera estudiadas (cuello estrecho etc.) sugiriendo, junto con otras estimaciones como el incremento del ratio de pandeo etc., la presencia de una mayor fragilidad ósea en los pacientes con LES respecto a los controles.[812]

Casos-cotroles 2+

Un estudio de casos y controles seleccionó a 32 mujeres tratadas con prednisona y 16 mujeres que nunca habían sido tratadas con glucocorticoides con el objetivo de analizar la heterogeneidad de la reducción de la DMO en mujeres con LES en tratamiento con glucocorticoides.[813] Durante el seguimiento, en el grupo de pacientes con LES la pérdida de masa ósea en la columna lateral fue del 5,54% al año, del 3,59% en la cadera y del 0,33% en el antebrazo, en comparación con pérdidas del 1,30% en la columna, del 0,83% en la cadera y de 0,11% en el antebrazo, en el grupo de control.

Casos y controles 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En un estudio caso-control se seleccionaron a 47 pacientes premenopáusicas con LES y a mujeres controles sanas de la misma edad con el objetivo de conocer la pérdida ósea asociada al LES. Entre los resultados, se observó que las pacientes que nunca habían recibido glucocorticoides tenían una DMO lumbar significativamente más alta que aquellos pacientes que sí los habían recibido (P<0,05; P<0,001 pacientes con glucocorticoides *vs.* controles sanos). Además, se observó que las pacientes no tratadas con glucocorticoides tenían una DMO en la cadera más baja que las controles (P=0,05). Asimismo, se observó una correlación negativa entre la DMO lumbar (r= -0,403*;* P<0,05) y de cadera (r= -0,516; P<0,01) de los pacientes tratados con glucocorticoides y la dosis acumulada de prednisolona oral. Mediante un análisis multivariado se confirmó que el tratamiento con glucocorticoides se asociaba con la pérdida ósea independientemente de factores como la edad, la altura, el peso, el IMC o la duración de la enfermedad.[814]

Casos y controles 2+

Un estudio evaluó de manera longitudinal en un grupo de 126 pacientes los cambios a largo plazo de la DMO y los factores asociados en el LES. La pérdida en la DMO en la columna lumbar se asoció significativamente con dosis medias-altas de glucocorticoides (P=0,004) y con los niveles de 25-hidroxivitamina D basales más bajos (P=0,030). La pérdida de la DMO de la cadera se asoció con menores niveles de 25-hidroxivitamina D al inicio del estudio (P=0,040), con reducción del IMC (P=0,030) y con el uso de antipalúdicos al inicio (P=0,006).[815]

E. observacional 2+

Un estudio de casos-controles seleccionó a 38 mujeres con LES en tratamiento con glucocorticoides (27 premenopáusicas y 11 postmenopáusicas) y a 160 mujeres sanas (58 premenopáusicas, 102 postmenopáusicas) para evaluar el recambio óseo en pacientes con LES sometidas a tratamiento con glucocorticoides a largo plazo (duración del tratamiento 90,8 ± 78,5 meses). La DMO y el contenido mineral óseo se redujeron en las mujeres posmenopáusicas, tanto en las pacientes con LES (P<0,01 y P<0,05, respectivamente), como en las mujeres del grupo de control.[816]

Casos y controles 2+

Se seleccionó a 30 pacientes con LES que no habían tomado glucocorticoides, 30 pacientes con LES que los habían tomado a largo plazo y 60 controles sanos para medir el efecto del LES en la DMO y la fuerza ósea.[817] Las pacientes con LES sin glucocorticoides tenían una menor DMO en el cuello femoral (9,2%) y la cadera total (7,9%) y una disminución de la DMO volumétrica radial total, del área cortical, de la DMO volumétrica y del espesor del hueso, en un 8,3%, 8%, 2,7% y 9,2%, así como un mayor compromiso de la fuerza ósea (rigidez, resistencia a tracción y módulo aparente de elasticidad). Se encontraron alteraciones similares en pacientes con LES con glucocorticoides frente a los controles.

Casos y controles 2+

Otro estudio de casos y controles se llevó a cabo para evaluar las

Casos y

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

alteraciones de la calidad del hueso en una cohorte de mujeres con LES que habían tomado glucocorticoides a largo plazo (n=180), en comparación con controles sanos (n=180).[818] La prevalencia de la osteoporosis en los pacientes con LES fue de 3,9% en la cadera toral y del 5,6% en la columna lumbar, frente al 0 y 2,2% en los controles (*P*=0,015 y *P*=0,014, respectivamente).Además, el área cortical, la DMO volumétrica promedio y la DMO volumétrica cortical, se redujeron en un 5,3, 5,7 y 1,9% en los pacientes con LES, respectivamente.

controles 2+

Con la finalidad de comparar el riesgo de fractura en 10 años entre pacientes con LES (n=45) e individuos sanos (n=45) se llevó a cabo un estudio caso-control utilizando la herramienta predictora FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*).[819] Más pacientes con LES que pacientes control tenían un riesgo alto de fractura a los 10 años, de acuerdo con los criterios de la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) (16 *vs.* 2%*; P*=0,026). El aumento de la edad, la disminución de la DMO de la cadera, las dosis acumuladas de glucocorticoides y nivel de anti-ADNdc fueron predictores independientes de riesgo de fractura en pacientes con LES.

Casos y controles 2+

Para determinar la prevalencia de DMO baja y el riesgo de fracturas en mujeres con LES, se seleccionó una cohorte de 271 pacientes sin historia de fracturas [820] Se diagnosticó osteoporosis al 14,6% de la muestra y baja DMO al 8,8%. Se observó una probabilidad de fractura a 10 años superior al 20% en el 5,3% de la población. La probabilidad de fractura de cadera a 10 años fue superior al 3% en el 9,4% de los pacientes. El ratio de deformidad por pandeo (curvatura) del cuello femoral correlacionó positivamente con la probabilidad de fractura a 10 años, la duración del LES y la duración del uso de glucocorticoides.

E. cohorte 2+

Resumen de la evidencia

2+	Aunque algunos autores sugieren que la osteoporosis grave es poco común en los pacientes con LES,[813] otros revelan tasas entre el 39% y el 41,8% para la osteopenia y entre el 3,9% y el 14,6% para la osteoporosis.[818] Parece que en el LES está relacionada no solo con disminución de la DMO, sino también con cambios en la geometría del hueso , con un incremento de la fragilidad ósea y, por tanto, del riesgo de fractura.[812]
2+	La heterogeneidad de la reducción de la DMO entre los diferentes pacientes con LES, pone de relieve en la necesidad del uso selectivo de la DMO en pacientes con LES, especialmente, aquellos tratados con glucocorticoides.[813]
2+	Las pacientes con LES sufren una pérdida ósea trabecular y cortical, independiente del tratamiento con glucocorticoides e indicativa de mayor riesgo

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	de fractura.[813,814]
2+	La relación entre el tratamiento con glucocorticoides y la baja DMO,[813,814,817,818] acorde a la dosis,[815] la dosis acumulada del fármaco[819] y la duración del tratamiento[820], sugiere que las mujeres con LES en tratamiento con glucocorticoides podrían beneficiarse de la monitorización regular de la DMO.
2+	Otros factores de riesgo de DMO baja en pacientes con LES son bajos IMC,[815] estado posmenopáusico,[816] la deficiencia de vitamina D,[815] la duración de la enfermedad[817,820] y el uso de antipalúdicos.[815] Estos resultados subrayan la importancia de la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la osteoporosis en el LES, especialmente en pacientes posmenopáusicas en tratamiento con glucocorticoides.[815]
2+	El riesgo de fractura en pacientes con LES se incrementa con la edad, la duración del LES, la disminución de la DMO de la cadera, la duración del uso de glucocorticoides y las dosis acumuladas.[819,820]

Recomendaciones

D	Dada la ausencia de evidencia, no se recomienda realizar una DMO a todas las personas con LES.
√	En cuanto a la estimación del riesgo de fractura, incluyendo la DMO, se sugiere seguir las recomendaciones que aplican a población general, siendo especialmente diligentes en caso de factores de riesgo adicionales como el tratamiento crónico con glucocorticoides o la situación de menopausia.

8.4.2. Prevención de la osteoporosis esteroidea

Preguntas a responder:

- ¿Qué medidas se deben tomar para prevenir la osteoporosis esteroidea en personas con lupus eritematoso sistémico?

Desde hace décadas, los glucocorticoides han sido ampliamente utilizados como tratamiento de pacientes con LES para el control de la enfermedad. Sin embargo, el uso de estos fármacos, unido a la propia patología, ha demostrado ser un factor importante en la disminución de la DMO y en el aumento del riesgo de fracturas.[811] A pesar de que la patogenia de la osteoporosis esteroidea es compleja, podría resumirse de la siguiente manera:[811,821]

- *Alteración de la homeostasis del calcio*. Los glucocorticoides causan una disminución de la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal, además de un aumento en su excreción renal. En caso de no corregirse, esta alteración del

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

metabolismo cálcico puede estimular la hormona paratiroidea, originando un aumento en el remodelado óseo y la consiguiente pérdida de hueso.

- *Reducción en la formación ósea.* Los glucocorticoides inhiben la producción, proliferación, maduración y actividad de los osteoblastos, que son las células productoras de matriz ósea, a la vez que incrementan la apoptosis de osteoblastos maduros y osteocitos. La inhibición de la formación ósea también puede ser debida a la disminución en la producción y acción de diferentes factores de crecimiento y diversas citocinas.
- *Hipogonadismo*. La disminución de la producción de hormonas sexuales, a través de múltiples mecanismos, también juega un papel importante en la pérdida ósea producida por glucocorticoides, contribuyendo al aumento de resorción ósea, tanto en el hombre como en la mujer y a cualquier edad.

El efecto de los glucocorticoides sobre el hueso se desarrolla en dos etapas: inicialmente ocasionan una fase rápida en la que se incrementa la reabsorción ósea,[815,822,823] seguida por una fase más lenta y progresiva en la que la formación de hueso queda reducida.[821,824] La tasa más rápida de pérdida ósea ocurre entre el 6º y el 12º mes de tratamiento, siendo similar en la columna lumbar y el cuello femoral. La velocidad de dicha disminución se duplica o triplica en pacientes tratados con glucocorticoides a largo plazo, condicionando un mayor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.[824]

Por todo ello, y teniendo en cuenta que una prevención efectiva podría reducir significativamente la morbilidad y mortalidad relacionadas con la osteoporosis esteroidea,[825] es preciso considerar la protección ósea en pacientes con LES tratados con glucocorticoides.

En un ECA realizado sobre 81 mujeres premenopáusicas con LES realizado en China, se estudió el efecto del calcitriol y del calcio sobre la DMO.[826] Para ello, las participantes se asignaron de manera aleatoria a uno de los siguientes tres brazos: calcitriol (0,5 µg/día) más calcio (1200 mg/día); calcio (1200 mg/día); y placebo. Las pacientes, a pesar de estar en tratamiento con glucocorticoides (≥7,5 mg/día de prednisona), no presentaron pérdida significativa de masa ósea durante los dos años que duró el estudio. Asimismo, el uso de calcitriol y calcio incrementó la DMO de la columna lumbar respecto al momento basal, aunque la diferencia existente con el uso exclusivo de calcio o el grupo control no fue significativa al final del estudio.

ECA
1+

Un estudio realizado en China, analizó los efectos del raloxifeno sobre la DMO en 33 mujeres postmenopáusicas con LES en tratamiento con glucocorticoides (prednisona ≤ 10 mg/día).[827] En 12 meses, la DMO en el cuello femoral y en la columna lumbar decreció notablemente en el grupo control, tratado únicamente con calcio (1200 mg/día), mientras que se mantuvo estable en el grupo tratado con raloxifeno (60 mg/día) y calcio. La diferencia en la DMO de la columna lumbar entre ambos grupos fue significativa (P<0,05). No se produjeron fracturas en ninguno de los grupos. No se observaron trombosis.

ECA
1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

En otro ECA realizado en Malasia con 98 mujeres con LES premenopáusicas en tratamiento prolongado con glucocorticoides (prednisona ≥ 7,5 mg/día), se compararon los cambios sufridos en la DMO en tres brazos de intervención: alendronato (70 mg/semana) más calcio (1 g/día); calcitriol (0,5 µg/día) más calcio (1 g/día); y únicamente calcio (1 g/día).[824] Tras dos años de estudio no se encontraron cambios apreciables en la DMO en el grupo del calcitriol, mientras que en el tratado con calcio hubo una reducción en la cadera del 0,93% en comparación con la situación basal (P<0,001). En contraste, el grupo con alendronato mostró un incremento del 2,69% en la DMO de la columna lumbar y del 1,41% en la de la cadera en comparación con el estado al inicio del estudio (ambas diferencias P<0,001). No se realizó análisis comparativo entre los grupos. ECA 1-

La eficacia de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para la prevención de la osteoporosis esteroidea se estudió en otro ECA realizado en mujeres chinas (n=28) con hipogonadismo y LES en tratamiento con prednisona (≥ 10 mg/día). Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir TRH (0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados durante tres semanas y 5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona durante 12 días) o a recibir calcitriol (0,5 µg/día). Los pacientes de ambos brazos recibieron diariamente carbonato cálcico (1 g).[828] Tras dos años de seguimiento, se observó que la DMO lumbar (P<0,05) y distal del radio (P<0,02) habían disminuido en el grupo tratado con calcitriol respecto al momento basal. En cambio, el grupo tratado con la TRH mostró un significativo aumento en la DMO de la columna lumbar respecto al momento basal (P<0,05). Al comparar ambos grupos de tratamiento, la TRH obtuvo un efecto más beneficioso que el calcitriol sobre la DMO tanto en la zona lumbar (P<0,03) como en el radio (P<0,05). ECA 1-

Adicionalmente, se estudiaron en ambos brazos algunos marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Al final del estudio, el NTx urinario (marcador de resorción ósea) se redujo con TRH y se incrementó con calcitriol, sin embargo las diferencias observadas entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. No obstante, la osteocalcina sérica (marcador de formación ósea) sí mostró un incremento significativo en ambos brazos tras 24 meses respecto a la situación basal (P<0,05). Durante el transcurso del estudio, no hubo cambios notables sobre la actividad del LES ni se produjo fractura alguna.

Un último ECA, realizado en mujeres premenopáusicas en Bélgica, evaluó si la osteoporosis esteroidea podía ser prevenida en enfermedades autoinmunes. Para ello aleatorizaron a las participantes (n=21 con LES de un total de 30) a dos brazos: el experimental que recibió pamidronato disódico (100 mg/día) y otro que actuó como ECA 1-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

control. Ambos grupos recibieron sales de calcio (500 mg/día) y vitamina D (25000 unidades/mes), además de seguir un régimen estandarizado de glucocorticoides (0,5 mg equivalentes de prednisona/kg/día durante un mes, reduciéndose 2,5 mg cada dos semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 7,5 mg equivalentes de prednisona/día).[829] Al año de seguimiento, la DMO lumbar no varió significativamente en el grupo tratado con pamidronato disódico, al contrario de lo ocurrido en el brazo control donde disminuyó de forma estadísticamente significativa (P<0,01). Sin embargo, para la cadera, se constató una pérdida ósea estadísticamente significativa en ambos grupos en comparación con la situación basal (P<0,05, para el grupo con pamidronato disódico; P<0,01, para el grupo control).Por otra parte, se midieron marcadores de remodelado como el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (marcador de resorción ósea) y la hormona paratiroidea intacta (marcador de hiperparatiroidismo secundario) en suero. Durante el transcurso del estudio, no se produjeron cambios destacables en dichos marcadores en ninguno de los grupos.

En un estudio desarrollado en los Países Bajos, se realizó el seguimiento de una cohorte de 126 pacientes con LES (89,7% mujeres) durante una media de 6,7 años con el objetivo de evaluar los cambios producidos sobre la DMO e identificar los factores relacionados con dichos cambios.[815] Por un lado, se observó que una dosis de prednisona de ≥ 7,5 mg/día estaba asociada con pérdida ósea a nivel lumbar (P=0,05), mientras que la cadera no resultó afectada. Asimismo, niveles séricos bajos de calcidiol (*25(OH) vitamina D3*) se relacionaron con una disminución de la DMO, tanto en la columna lumbar como en la cadera. Por otro lado, el uso basal de agentes inmunosupresores (excluyendo los glucocorticoides y antipalúdicos) estuvo asociado con un incremento de la DMO en la columna lumbar (P<0,016), mientras que, un alto nivel sérico de calcitriol (P<0,03) estuvo vinculado con ganancia de DMO tanto en el raquis como en la cadera. Dichos resultados destacan la importancia del cribado de deficiencia de vitamina D y osteoporosis, especialmente en el uso de altas dosis de glucocorticoides, para la prevención de alteraciones en la DMO en LES.

E. cohortes 2+

En 2010, el ACR publicó una guía detallada de prevención y tratamiento de la osteoporosis esteroidea. En ellas se identifican diferentes factores de riesgo (incluyendo bajo peso, consumo de tabaco, historia familiar de fracturas) a sumar al tratamiento con glucocorticoides. En general, las dosis a partir de las que se recomienda intervención son 7,5 mg/día, incluso 5 mg/día en pacientes de alto perfil de riesgo.[830]

GPC

Se dispone además de un documento de consenso, actualizado en

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2011, en osteoporosis de la Sociedad Española de Reumatología que incluye un apartado de manejo de la osteoporosis esteroidea.[831]

Resumen de la evidencia

1+	El uso combinado de calcio (1200 mg/día) y calcitriol (0,5 µg/día) y el uso exclusivo de calcio mostraron un efecto protector, aunque no significativo frente a placebo, sobre la DMO en mujeres premenopáusicas con LES en tratamiento con glucocorticoides (≥7,5 mg/día de prednisona).[826]
1+	La combinación de raloxifeno (60 mg/día) y calcio (1200 mg/día) mantiene estable la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con glucocorticoides (≤10 mg/día de prednisona).[827]
1-	El tratamiento con calcitriol (0,5 µg/día) y calcio (1 g/día) estabilizó la DMO de la columna lumbar en mujeres premenopáusicas con LES en tratamiento prolongado con glucocorticoides (prednisona ≥ 7,5 mg/día), mientras que el alendronato (70 mg/semana) administrado con calcio incrementó la DMO en la columna lumbar y la cadera.[824]
1-	La administración de calcitriol (0,5 µg/día) y calcio (1 g/día) en mujeres con hipogonadismo en tratamiento con prednisona (≥ 10 mg/día), no protegió de la reducción de la DMO a nivel lumbar y distal del radio. Sin embargo, la DMO lumbar mejoró con el uso de estrógenos equinos (0,625 mg/día durante tres semanas), medroxiprogesterona (5 mg/día durante 12 días) y calcio combinados. Tanto la TRH como el calcitriol incrementaron el nivel sérico de osteocalcina, indicando la existencia de formación ósea.[828]
1-	El uso de suplementos de vitamina D (25000 unidades/mes) y calcio (500 mg/día) en mujeres fértiles no protegió de la disminución de la DMO en la columna lumbar. En un estudio. Por el contrario, la adicción de pamidronato disódico (100 mg/día) preservó la DMO al mismo nivel.[829]
2+	Dosis de prednisona ≥ 7,5 mg/día provocaron pérdida de DMO a nivel lumbar, aunque no en la cadera. Por otro lado, bajos niveles séricos de calcidiol (25-hidroxivitamina-D) se relacionaron con disminución de la DMO, mientras que altos niveles presentaron un aumento en ésta, tanto a nivel lumbar como en la cadera. El uso basal de agentes inmunosupresores (exceptuando glucocorticoides y antipalúdicos) también estuvo asociado con incremento de la DMO en la columna lumbar.[815]
GPC	Existen GPC en las que se recomiendan medidas concretas de prevención y tratamiento de la osteoporosis esteroidea en función de la dosis diaria de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	prednisona y la presencia de otros factores de riesgo que son aplicables al LES.[830]

Recomendaciones

B	No se recomienda el uso de calcio en monoterapia para prevenir la osteoporosis esteroidea.
C	Se sugiere evitar dosis mantenidas de prednisona superiores a 5 mg/día para disminuir el riesgo de osteoporosis esteroidea en el LES, recurriendo en caso necesario al uso de fármacos ahorradores de esteroides como los inmunosupresores.
√	Se sugiere recomendar una alimentación adecuada, ejercicios de resistencia, medición periódica de la DMO si se usa una dosis de prednisona superior a 5 mg/día o equivalente durante ≥ 2-3 meses, suplementos de calcio y vitamina D y evaluación de la necesidad de profilaxis farmacológica de osteoporosis con antiresortivos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

9. Difusión e implementación

Estrategia de difusión e implementación

Las GPC son útiles para mejorar la calidad de la asistencia y los resultados en los pacientes. El gran reto en la actualidad es conseguir la adherencia de los profesionales a las recomendaciones de estas guías. Para ello es fundamental una estrategia de implementación dirigida a vencer las barreras existentes en el medio en el que se va a aplicar.

La GPC consta de dos versiones para profesionales de la salud: la completa y la resumida. Las dos disponen de información para pacientes. Todas las versiones de la GPC se editan en formato electrónico, disponibles en la página web de GuíaSalud (www.guiasalud.es).

El plan para la difusión e implementación de la guía sobre el LES incluye las siguientes intervenciones:

1. Presentación oficial de la guía por parte de las autoridades sanitarias a los medios de comunicación.
2. Presentación de la guía a las direcciones y subdirecciones de Atención Primaria y Atención Especializada de los diferentes Servicios de Salud.
3. Envío de correo electrónico a entidades y recursos para dar a conocer la GPC, así como a los colectivos profesionales implicados (médicos de familia y especialistas en Reumatología, Nefrología, Hematología, Medicina Interna, Inmunología, Dermatología, enfermero/as, matronas) para facilitar la diseminación.
4. Distribución dirigida y efectiva a los colectivos profesionales implicados (médicos especialistas en Reumatología, Medicina Interna, Nefrología, Hematología, Inmunología, Dermatología, enfermero/as) para facilitar la diseminación.
5. Difusión de la guía en formato electrónico en las páginas web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, de GuíaSalud, del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud y de las sociedades implicadas en el proyecto.
6. Publicación de la guía en revistas científicas.
7. Presentación de la guía en actividades científicas (jornadas, congresos, reuniones).

Propuesta de indicadores

La medición de la adherencia o de la implementación de las recomendaciones de la GPC mediante monitorización y/o auditoría puede mejorar su uso. El manual del instrumento AGREE II recoge la importancia de la elaboración de indicadores siendo el ítem 21 de la dimensión aplicabilidad el que trata sobre dicho aspecto[42]. Por consiguiente, una GPC debe ofrecer un listado de criterios o indicadores de calidad claros, cuantificables que se derivan de las recomendaciones clave presentes en la guía. La clasificación de los

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

indicadores más conocida, y usada en la presente guía, es la de Donabedian[832] que los agrupa en: estructura, proceso y resultados. Para conocer y valorar el cumplimiento de las recomendaciones consideradas más importantes se propone evaluar algunas variables de proceso y los resultados clínicos más relevantes.

A continuación se relacionan y describen los indicadores propuestos por el grupo de trabajo de la guía clasificados según el área clínica, el tipo de indicador, la dimensión de la calidad que abordan y el nivel asistencial susceptible de aplicación (atención primaria y/o especializada). Es importante tener presente que los indicadores son una propuesta y sólo constituyen una aproximación. Al tratarse de medidas cuantitativas, si se obtienen con periodicidad permiten analizar su evolución en el tiempo (monitorización).[832] El propósito de los autores no ha sido diseñar una evaluación exhaustiva y detallada que implique la utilización de todos los indicadores propuestos. Por el contrario, se pretende proporcionar una herramienta a los clínicos y gestores interesados, que pueda ser útil en el diseño específico de la evaluación de la atención. Los responsables de la evaluación del impacto de la GPC y de la atención a los pacientes deberán elegir las fuentes de información adecuadas y el período de tiempo más conveniente al que se refiere cada indicador.

Indicadores propuestos

Área	Tipo de indicador	Nombre del indicador	Dimensión de la calidad	Nivel asistencial*
Tratamiento	Proceso	% de pacientes en tratamiento con antipalúdicos	90%	1,2
Tratamiento	Proceso	Dosis media diaria de prednisona a lo largo del seguimiento	≤7,5 mg/día	1,2
	Resultado	% de pacientes con LES que fuman	< 10%	1,2
Diagnóstico	Proceso	% de NL diagnosticadas por biopsia	>80%	2
Tratamiento	Proceso	% de NL proliferativas tratadas con inmunosupresores	>90%	2
Tratamiento	Proceso	% de NL proliferativas tratadas con dosis iniciales de prednisona ≤30 mg/día	>90%	2
	Proceso	% de embarazos en mujeres con LES con consulta preconcepcional previa	>80%	2
	Proceso	% de embarazos en mujeres con LES controlados en consultas multidisciplinares	>80%	2

* 1: Atención primaria; 2: Atención especializada; 3: Atención sociosanitaria

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

10. Líneas de investigación futura

A lo largo del proceso de elaboracion de esta guía, se han identificado las siguientes áreas de incertidumbres prioritarias:

Diagnóstico

Papel de los nuevos criterios SLICC de LES en el diagnóstico clínico.

Manejo de las comorbilidades

Seguridad y eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada en pacientes con LES.

Modelos predictores para estimación de riesgo cardiovascular en pacientes con LES.

Indicaciones de la quimioprofilaxis frente a *Pneumocistis jiroveci*.

Factores de riesgo de trombosis en pacientes con LES.

Tratamiento

Estrategias y otras generalidades:

- Estrategia T2T en LES.
- Impacto de los tratamientos del LES sobre la CVRS.
- Impacto de los tratamientos del LES sobre el daño.
- Riesgo beneficio de tratamiento en fases precoces del LES, posible ventana de oportunidad.

Glucocorticoides

- Dosis de ataque de glucocorticoides vía oral en pacientes graves.
- Eficacia y seguridad de los pulsos de glucocorticoides en LES activo.
- Regímenes óptimos de descenso de glucocorticoides.
- Seguridad de las dosis bajas de mantenimiento de glucocorticoides.

Antipalúdicos:

- Dosis de antipalúdicos para tratamiento de base del LES.
- Régimen idóneo de monitorización de toxicidad ocular por antipalúdicos en LES.

Terapias biológicas

- Seguridad a largo plazo de la terapia ablativa B con RTX.
- Papel del belimumab en la NL y otras manifestaciones graves.

Manifestaciones específicas

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Duración del tratamiento de mantenimiento de la NL.

Papel de los agonistas de la trombopoyetina en el manejo de la trombocitopenia asociada al LES.

SAF:

- Duración de la anticoagulación en pacientes con SAF asociado al LES y eventos trombóticos.
- Papel de los nuevos anticoagulantes en el SAF.
- Papel del control de los factores de riesgo vasculares en el desarrollo de trombosis en LES y SAF.

Desarrollar una herramienta específica para valoración de la artritis en LES o validar el DAS28 en estos pacientes.

Dada la importancia de la contracepción en las mujeres con LES por los riesgos que conlleva el embarazo, y por otro lado, los riesgos cardiovasculares asociados a esta enfermedad, se recomienda la realización de estudios de buena calidad que aporten más información sobre el papel que ejercen los anticonceptivos hormonales.

Se detecta una cierta dispersión de grupos activos en investigación clínica en Lupus en nuestro país, por lo que el grupo de expertos de ésta guía recomienda realizar un esfuerzo de convergencia, buscando posibles sinergias y evitando líneas de investigación o proyectos redundantes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexos

Anexo 1. Declaración de intereses

De acuerdo al procedimiento establecido en el Programa de GPC del SNS (disponible en www.guiasalud.es), cada uno de los miembros participantes en la elaboración y revisión de la GPC sobre LES ha realizado una declaración de intereses, sometida posteriormente a evaluación. A continuación se presenta de forma resumida la declaración de intereses de cada uno de los miembros del grupo elaborados de la guía, colaboradores expertos y revisores expertos, junto con los resultados del proceso de evaluación. La declaración de intereses completa se encuentran disponibles (a petición) para su consulta en el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.

Han declarado ausencia de conflictos de interés las siguientes personas:

Abraham Pérez de la Rosa, Adoración Martín Gómez, Amelia Carbonell, Ana Isabel González, Ana Mª de Pascual y Medina, Angel Robles Marhuenda, Antonia Rodríguez Hernández, Begoña Bellas Beceiro, Carlos Romero Gómez, Carolina Guerra Marrero, Cristina Valcarcel Nazco, Daniel Pacheco Rodriguez, Elisa Trujillo Martín, Graciela S. Alarcón, Hugo Saavedra, Ignacio Abaitúa Borda, Ignacio García-Doval, Inmaculada Alarcón Torres, Isabel Arceo Fernández, Isabel del Cura González, Isidro Jarque Ramos, Iván Ferraz Amaro, Jaime Nogueiras Pérez-Santamarina, Jeannette Pérez Ramos, Josefina Panetta Monea, Juan Antonio López Rodríguez, Juan José Bethencourt Baute, Laura García Hernández, Leticia Cuellar Pompa, Lorena Expósito Pérez, Lucio Pallares Ferreres, Mª del Mar Trujillo Martín, Mª Dolores Rodríguez Huerta, Mª José Torijano Castillo, Mª Teresa Martínez Ibáñez, Manuel Hens Pérez, María Ángel Valcárcel de la Iglesia, María Delia Almeida González, María Galindo Izquierdo, María García González, María Paz Carrillo Badillo, María Prieto Blanco, María Terol Claramonte, Nelida Gómez Corzo, Noemí Martínez López de Castro, Norberto Ortego Centeno, Pedro Serrano Aguilar, Pilar Pazos Casal, Pritti M. Melwani, Rafael García Rodríguez, Raúl Quirós López, Renata Linertová, Ricardo Rodríguez Barrientos, Silvia García Díaz, Tasmania Mª del Pino Sedeño

INTERESES PERSONALES DIRECTOS DE CARÁCTER ECONÓMICO	
Tipo de interés declarado	Autor-Detalles
Financiación para reuniones y congresos asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…)	Iñigo Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa: MSD, Roche y Glaxosmithkline Jaime Calvo Alen: UCB Pharma José María Pego-Reigosa: Pfizer y Glaxosmithkline Miguel Angel Frutos Sam: Roche

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

	Antonio Fernández Nebro: MSD, Pfizer y Roche- Congresos ACR, EULAR y SER Francisco Javier López Longo: Sanofi, Roche, UCB Pharma, Actelion, Pfizer y Abby Luis Caminal Montero: GEAS, H Clinic, GSK Gerard Espinosa Garriga Luís Sáez Comet: Acthelion, Glaxosmithkline, Esteve, Menarini y Novartis Amaia Ugarte Núñez: Glaxosmithkline Maria Jose Cuadrado Lozano: Glaxosmithkline
Honorarios como ponente (conferencias, cursos…)	Iñigo Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa: Roche y Glaxosmithkline José María Pego-Reigosa: Glaxosmithkline José Mario Sabia Sánchez: Simule y Máster GEAS Loreto Carmona Ortells: Pfizer, Roche y Abbvie Ricard Cervera Segura: Glaxosmithkline, Novartis, Rubió, Roche y UCB Pharma Antonio Fernández Nebro: Glaxosmithkline y Roche Francisco Javier López Longo: Actelion Luis Caminal Montero: MSD Gerard Espinosa Garriga Luís Sáez Comet: Acthelion, Glaxosmithkline, Novartis Juan Jiménez Alonso: Phadia Maria Jose Cuadrado Lozano: SER
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…)	Ricard Cervera Segura: Glaxosmithkline, Novartis, Rubió y Roche Antonio Fernández Nebro: Glaxosmithkline, Pfizer y Roche Maria Jose Cuadrado Lozano: Glaxosmithkline y Roche
Financiación por participar en una investigación	Ricard Cervera Segura: Glaxosmithkline Gerard Espinosa Garriga
Trabajo de asesoramiento y consultoría para una compañía	Iñigo Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa: Glaxosmithkline – Consultor Jaime Calvo Alen: Lilly y Grünenthal Pharma -

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

farmacéutica u otras	Consultor. José María Pego-Reigosa: Glaxosmithkline - Consultor Loreto Carmona Ortells: Bristol-Myers Squibb y MSD – Consultora Ricard Cervera Segura: Glaxosmithkline, UCB Pharma, Lilly, Werfen, Cephalon e Immunomedics – Consultor Antonio Fernández Nebro: Glaxosmithkline, Pfizer y Roche - Consultor Francisco Javier López Longo: Pfizer y GSK - Consultor

INTERESES PERSONALES DIRECTOS DE CARÁCTER NO ECONÓMICO	
Tipo de interés declarado	Autor-Detalles
Ocupar algún puesto en una organización profesional o grupo de apoyo con un interés directo en el tema considerado	Loreto Carmona Ortells - Directora científica del Instituto de Salud Musculoesquelética.

INTERESES INDIRECTOS DE ÁMBITO PROFESIONAL	
Tipo de interés declarado	Autor-Detalles
Dotación significativa de material a la unidad o servicios	Iñigo Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa: Abbot Luís Sáez Comet: Acthelion
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicios	Iñigo Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa: Bristol Luís Sáez Comet: Acthelion
Ayuda económica para la financiación de una investigación	Iñigo Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa: Novartis, MSD, Glaxosmithkline, Bristol y UCB Pharma José María Pego-Reigosa: Pfizer, Novartis, Glaxosmithkline, UCB Pharma, MSD y Roche

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	Loreto Carmona Ortells: Instituto de Salud Musculoesquelética.
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad	Guillermo Ruíz Irastorza: Glaxosmithkline Iñigo Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa: Pfizer y Roche Luís Sáez Comet: Acthelion Manuel Posada de la Paz: Merck e ISCIII

Tras la evaluación de la declaración de intereses de cada uno de los miembros de la GPC se consideró que no había conflictos de intereses con respecto al contenido de la presente GPC en ningún caso.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 2. Recomendaciones para favorecer una toma de decisión compartida

Para determinar la fuerza de cada una de las recomendaciones formuladas, el grupo de elaboración de esta guía ha considerado el nivel de evidencia disponible y el equilibrio entre las consecuencias deseables y no deseables de llevar a cabo la recomendación.[1] En este sentido, en las decisiones en las que los beneficios superan claramente los riesgos o viceversa, resulta razonable pensar que prácticamente todos los pacientes harán la misma elección y por tanto se ofrece una recomendación de carácter "fuerte". Por el contrario, en las situaciones en las que los beneficios estén equilibrados con los riesgos o exista una incertidumbre considerable sobre la magnitud de ambos, es probable quelos pacientes o familiares puedan tomar decisiones diferentes en función de sus valores y preferencias particulares. En estos casos, se recomienda que las decisiones que se tomen sean producto de un proceso en el que el profesional sanitario comente detalladamente con el paciente los riesgos y beneficios de cada opción (incluida la de no actuar) y el paciente aporte sus valores y preferencias al respecto, para asegurarse que la decisión final sea coherente con estos. Por tanto, es necesario que este proceso de toma de decisión compartida (TDC) profesional-paciente[2] tenga lugar siempre en aquellas recomendaciones con grado C y D y en las de "buenas prácticas". Sin embargo, en determinadas recomendaciones de mayor nivel de evidencia (grado A y B), como son aquellas en las que las opciones tienen unos perfiles muy diferentes de riesgos y beneficios, los beneficios de dos opciones son equivalentes, el efecto de la opción depende de la adherencia del paciente o está relacionado con su estilo de vida, también es deseable contar con la opinión del paciente. Con el fin de promover y facilitar el proceso de TDC entre los profesionales sanitarios y las personas con LES y sus familiares, el grupo de elaboración de la guía identificó las siguientes recomendaciones de grado A y B que, en su criterio, son más sensibles a los valores y preferencias de los pacientes y, por tanto, en las que se debe favorecer la TDC:[3]

5. Manejo general del lupus eritematoso sistémico

5.2. Abordaje terapéutico general

5.2.5. Prevención de reactivación de la enfermedad

A	Se recomienda el tratamiento prolongado con antipalúdicos, incluso durante el embarazo, para prevenir las reactivaciones del LES.

6. Manejo de las manifestaciones clínicas específicas

6.1. Nefritis lúpica

6.1.5. Tratamiento de mantenimiento

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

6.1.5.2. Suspensión del tratamiento de mantenimiento

B	Se recomienda prolongar este tratamiento de mantenimiento durante 2-3 años como mínimo.

7. Salud sexual y reproductiva

7.1. Embarazo

7.1.3. Tratamiento con antipalúdicos

B	Se recomienda mantener la hidroxicloroquina durante el embarazo.

7.2. Fertilidad y Anticoncepción

7.2.2. Métodos anticonceptivos

B	En mujeres con anticuerpos antifosfolípido positivos, se recomienda evitar los anticonceptivos hormonales combinados por tener un riesgo mayor de sufrir fenómenos trombóticos arteriales y venosos.

1. Montori V, Devereaux P, Straus S, Haynes R, Guyatt G. Decision making and the patient. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D (eds). *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. McGraw-Hill: New York, NY, 2008.
2. Edwards A, Elwyn E. *Shared decision-making in health care: Achieving evidence-based patient choice*. Second edi. Oxford University Press: New York, NY, 2009.
3. Van der Weijden T, Pieterse AH, Koelewijn-van Loon MS, Knaapen L, Légaré F, Boivin A *et al.* How can clinical practice guidelines be adapted to facilitate shared decision making? A qualitative key-informant study. *BMJ Qual Saf* 2013; **22**: 855–63.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 3. Criterios clasificatorios de LES

Criterios de clasificación para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), revisados en 1997.[37]

1. Eritema malar	Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Eritema discoide	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad	Eritema como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. Úlceras (aftas) orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
5. Artritis	No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón o derrame articular
6. Serositis	a) Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico, roce pleural o derrame pleural *o* b) Pericarditis: documentada mediante ECG, roce pericárdico o derrame pericárdico
7. Afectación renal	a) Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/24 h o mayor de 3+ si no se cuantifica *o* b) Presencia de cilindros en el sedimento de orina (hemáticos, granulares, tubulares o mixtos)
8. Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de toxicidad medicamentosa y trastornos metabólicos (uremia, cetoacidosis, alteraciones electrolíticas)
9. Afectación hematológica	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis *o* b) Leucopenia menor de 4.000/mm^3 en 2 o más ocasiones *o* c) Linfopenia menor de 1.500/mm^3 en 2 o más ocasiones *o* d) Plaquetopenia menor de 100.000/mm^3 en 2 o más ocasiones en ausencia de toxicidad medicamentosa
10. Trastornos inmunológicos	a) Títulos elevados de anticuerpos anti-ADN nativo *o* b) Presencia de anticuerpos anti-Sm *o* c) Presencia de AAF objetivados en base a: - Niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM - Presencia de anticoagulante lúpico demostrada mediante métodos estandarizados - Pruebas falsamente positivas para sífilis en 2 ocasiones

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	separadas al menos por 6 meses, confirmadas mediante la prueba de inmovilización del treponema o por la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS)
11. ANA	Presencia de un título anormal de ANA determinado mediante inmunofluorescencia o una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos asociados al síndrome "lupus inducido por fármacos"

Nota: Para clasificar a un sujeto como paciente con LES debe cumplir 4 o más de los 11 criterio durante cualquier intervalo de la historia de la enfermedad. AAF: anticuerpos antifosfolípido.

Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES), revisados en 1982.

Todos los criterios son los mismos que los revisados en 1997, excepto en criterio 10 (trastornos inmunológicos)	
Criterios revisados en 1982	Criterios revisados en 1997
a) Fenómeno LE positivo o b) Títulos elevados de anticuerpos anti-ADN nativo o c) Presencia de anticuerpos anti-Sm o d) Pruebas falsamente positivas para sífilis en 2 ocasiones separadas al menos por 6 meses, confirmadas mediante la prueba de inmovilización del treponema o por la FTA-ABS	a) Títulos elevados de anticuerpos anti-ADN nativo o b) Presencia de anticuerpos anti-Sm o c) Presencia de AAF objetivados en base a: - Niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM - Presencia de anticoagulante lúpico demostrada mediante métodos estandarizados - Pruebas falsamente positivas para sífilis en 2 ocasiones separadas al menos por 6 meses, confirmadas mediante la prueba de inmovilización del treponema o por la FTA-ABS

Para clasificar a un sujeto como paciente con LES debe cumplir 4 o más de los 11 criterio durante cualquier intervalo de la historia de la enfermedad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Criterios de clasificación del LES propuestos por el grupo SLICC.[38]

A. Criterios clínicos	
1. Lupus cutáneo agudo o lupus cutáneo subagudo	Eritema malar (no cuenta si es discoide), lupus bulloso, necrolisis epidérmica tóxica (variante del LES), eritema lúpico maculopapular, eritema lúpico fotosensible, todo ello en ausencia de dermatomiositis. o Lupus cutáneo subagudo: lesiones psoriaformes no indruradas y/o lesiones policíclicas anulares, que se resuelven sin dejar cicatriz aunque en ocasiones pueden dejar telangiectasias o despigmentación tras la inflamación.
2. Lupus cutáneo crónico	Eritema discoide clásico por encima del cuello (localizado) o por encima y por debajo del cuello (generalizado), lupus cutáneo hipertrófico (verrugoso), paniculitis lúpica (lupus profundus), lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, *chilblains*, solapamiento de lupus discoide/liquen plano.
3. Úlceras (aftas) orales	En cavidad oral o lengua o nasales, en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behçet, infección (herpes virus), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos.
4. Alopecia no cicatricial	Adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con pelos rotos visibles, en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, déficit de hierro y alopecia androgénica.
5. Afectación articular	a) Sinovitis en 2 o más articulaciones, caracterizada por inflamación o derrame articular. o b) sensibilidad dolorosa en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matinal.
6. Serositis	a) Pleuritis: dolor pleurítico típico durante al menos un día o roce pleural o derrame pleural. o b) Pericarditis: dolor pericárdico típico (dolor en decúbito que mejora al inclinarse hacia delante) durante al menos un día, o derrame pericárdico o roce pericárdico o pericarditis demostrada mediante ECG, todo ello en ausencia de otras causas como infección, uremia o pericarditis de Dressler.
7. Afectación renal	a) Proporción proteínas/creatinina en orina (o proteinuria de 24 h) mayor de 500 mg/día. o b) Presencia de cilindros hemáticos en el sedimento de orina.
8. Afectación neurológica	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas incluyendo tóxico/metabólicas, uremia y fármacos).
9. Anemia hemolítica	
10. Leucopenia	a) Leucopenia menor de 4.000/mm^3 al menos en una ocasión, en ausencia de otras causas conocidas como el síndrome de Felty, fármacos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

	e hipertensión portal. o b) Linfopenia menor de 1.000/mm^3 al menos en una ocasión, en ausencia de otras causas como corticoides, otros fármacos e infección.
11. Plaquetopenia	Menor de 100.000/mm^3 al menos en una ocasión, en ausencia de otras causas conocidas como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica.
B. Criterios inmunológicos	
ANA	Títulos por encima del rango de referencia del laboratorio
Anti-ADNn	Títulos por encima del rango de referencia del laboratorio (o más del doble del rango de referencia si se determinan mediante ELISA)
Anticuerpos anti-Sm	
Anticuerpos antifosfolípidos	a) Anticoagulante lúpico b) Prueba de reagina rápida positiva falsa c) Títulos medios o altos de anticuerpos anti-cardiolipina (IgA, IgG o IgM) d) Presencia de anticuerpos anti-β_2-glicocproteina I (IgA, IgG o IgM)
Complemento	Niveles bajos de C3, C4 o CH50
Test de Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

Anti-ADNn: anticuerpos anti-ADN nativo; ANA: Anticuerpos antinucleares; ELISA: prueba inmunoabsorvente ligado a enzimas; LES: lupus eritematoso sistémico

Los criterios son acumulativos y no tienen que estar presentes al mismo tiempo. Para que un sujeto pueda ser clasificado como LES: a) debe cumplir al menos cuatro criterios, incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico o, b) tener una NL demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o anticuerpos anti-ADN nativo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GUÍA de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

Anexo 4. Otras manifestaciones mayores en pacientes con LES

Otras manifestaciones mayores frecuentes en pacientes con LES y cómo detectarlas:[242,244,833–835]

Manifestación	Detección/manejo
Neumonitis aguda (1-9%)	Cuadro grave similar neumonía infecciosa Descartar infección Rx/TC torácico Broncofibroscopia
Hemorragia Alveolar (2%)	Tos+disnea+hemoptisis TC torácico Broncofibroscopia con lavado broncoalveolar (siderofagos) Descartar infección asociada
EPID (3%)	Disnea progresiva Rx/TC torácico (alta resolución) PFR completas Biopsia en casos dudosos
Pulmón Encogido (0,5%)	Disnea Rx+PFR completas Estudios de estimulación del n. Frénico
Miocarditis (≈7%)	Síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva Descartar toxicidad por HCQ o cardiopatía isquémica Rx+Ecocardio+ECG+patrón enzimático
Endocarditis (50% subclínica, 4% clínica)	Disnea, soplo cardíaco, fenómenos trombóticos Ecocardio (transesofágico) Descartar SAF 2º
Mielopatía (1%)	Instauración aguda RM y LCR Descartar origen isquémico (SAF 2º)
Psicosis (8%)	Dx clínico RM y LCR Descartar secundaria a fármacos
Convulsiones (6%)	Dx clínico RM + electroencefalograma
Ictus (5-18%)	Déficit focal Descartar: SAF 2º, arterioesclerosis, PTT, vasculitis, endocarditis, RM y LCR
Meningitis aséptica	Síndrome meníngeo Descartar origen infeccioso o por drogas (AZA, ibuprofeno) LCR
Estado confusional agudo (4,7%)	Desatar causas infecciosas y/o metabólicas, drogas y PTT RM + LCR

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

Neuropatía craneal (3-16%) (incluye neuritis óptica, NO)	RM Potenciales evocados (NO)
Neuropatía periférica (2-3%)	Patrones clínicos: PNP, moneuritis, poliradiculopatía EMG LCR (si poliradiculoneuritis) y biopsia de nervio (casos seleccionados)
Encefalopatía posterior reversible	Confusión+crisis+ceguera Relación con hipertensión arterial, inmunosupresión RM
Peritonitis (hasta 67% en autopsias)	Paracentesis
Enteropatía lúpica	Posibilidades: Vasculitis, trombosis (SAF), E. pierde-proteínas TC con contraste, arteriografía, angioRM Albúmina marcada / -1 anti-tripsina en heces
Pancreatitis lúpica	Posibilidad de ser inducida por drogas (AZA, diuréticos, esteroide) Analítica: amilasa, lipase ECO/TC
Hepatitis lúpica	Aumento de transaminasas hepaticas sin otra causa Biopsia hepatica si persistentes

EPID: enfermedades pulmonares intersticialesdifusas; LCR: líquido cefalorraquídeo; PFR: pruebas funcionales respiratorias

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 5. Autoanticuerpos como marcadores serológicos en el LES: técnicas de detección y significado clínico

- Anticuerpos anti-nucleares.

La técnica de elección para su detección es la IFI sobre células HEp-2.

No específico del LES. Se presenta en otras EAS.

- Anticuerpo anti-ds-ADN

Anticuerpo marcador específico de LES. 40-70% en enfermedad activa y nefropatía lúpica. Patrón de IFI nuclear homogéneo con refuerzo periférico.

- Anticuerpo anti-U1-RNP

30-40% de todos los casos de lupus. Se asocia a fenómeno de Raynaud y enfermedad mixta de tejido conectivo.

Patrón de IFI nuclear moteado grueso.

- Anticuerpo anti-Sm

Anticuerpo marcador específico de LES. 15-30% de todos los casos.

Patrón de IFI nuclear moteado grueso

- Anticuerpo anti-SSa (Ro)

24-60%. Se asocia a LCSA (70-90%), fotosensibilidad, lupus neonatal (>90%), deficiencias de C2 y C4 (90%) y en la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren asociado a LES.

Patrón de IFI nuclear moteado fino, en ocasiones lo ANA pueden ser negativos o presentar un patrón citoplasmático en la célula HEp-2.

- Anticuerpo anti-SSb (La)

9-35%; síndrome de lupus neonatal (75%).

Patrón de IFI nuclear moteado fino.

- Anticuerpo anti-Histonas

95% en Lupus inducido por fármacos; 50-70% resto lupus; bajo título en AR (5-14%); Patrón de IFI nuclear homogéneo.

- Anticuerpo anti-Ribosoma P

Posible asociación con psicosis y hepatitis lupica; 10% de todos los casos de lupus. Especifico de LES.

Patrón de IFI difuso citoplasmático en la célula HEp-2.

- Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM y anti-beta2 glicoproteína I de clase IgG e IgM

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

25-30%; asociados a trombosis, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia, livedo reticularis y anemia hemolítica. No se determinan por IFI.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 6. Clasificaciones histopatológicas de la nefritis lúpica y su repercusión clínica

A6.1. Clasificación NEFRITIS LUPICA (NL) según consenso de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal ISN/RPS (2003) (adaptación de Mittal 2005)[493,513]

CLASE I	NL Mínima Mesangial (Glomérulos normales en MO, pero con depósitos en IF)
CLASE II	NL Proliferativa Mesangial (Cualquier grado de hipercelularidad puramente mesangial o expansión de la matriz mesangial con MO, con depósitos inmunes positivos. Algún/os depósitos subendoteliales o subepiteliales pueden verse por IF o ME, pero no por MO)
CLASE III	NL Focal (glomerulonefritis extra o endocapilar que afecta <50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales sin/con alteraciones mesangiales)
CLASE III (A)	Lesiones activas: NL proliferativa focal
CLASE III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa focal y esclerosis
CLASE III (C)	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: NL focal con esclerosis
CLASE IV	NL Difusa (glomerulonefritis extra o endocapilar que engloba a ≥50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales difusos con/sin alteraciones mesangiales)
CLASE IV–S (A)	Segmentaria (<50% del glomérulo) y con lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria
CLASE IV-G (A)	Global (≥50% del glomérulo) y con lesiones activas: NL proliferativa difusa global
CLASE IV-S (A/C)	Segmentaria y con lesiones activas y crónica/esclerosantes: NL proliferativa difusa segmentaria y esclerosis
CLASE IV-G (A/C)	Global y con lesiones activas y crónicas/esclerosantes: NL proliferativa difusa global y esclerosis
CLASE IV-S (C)	Segmentaria y con lesiones crónicas inactivas cicatriciales esclerosantes: NL difusa con esclerosis segmentaria
CLASE IV-G (C)	Global y con lesiones crónicas inactivas cicatriciales esclerosantes: NL difusa con esclerosis global
CLASE V	NL Membranosa (depósitos inmunes subepiteliales global/segmentaria) o sus secuelas morfológicas por MO y IF/ME, con/sin alteraciones mesangiales) Puede combinarse con clase III o IV, en cuyo caso se diagnosticará de ambas (clase V y IIIo V y IV)
CLASE VI	NL con esclerosis avanzada (≥90% glomérulos con lesiones residuales inactivas esclerosantes globales)

Condiciones muestra:
Microscopia Óptica con un mínimo 6 glomérulos
Estudio IF con 1-2 glomérulos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

A6.2. Índices de actividad y de cronicidad[507]

Índice	Cualidad	Puntos
ACTIVIDAD (0-24)	Hipercelularidad endocapilar	0-3
	Infiltración leucocitaria	0-3
	Depósitos hialinos subendoteliales	0-3
	Necrosis fibrinoide/kariorresis	(0-3) x 2
	Semilunas epiteliales	(0-3) x 2
	Inflamación Intersticial	0-3
CRONICIDAD (0-12)	Esclerosis glomerular	0-3
	Semilunar fibrosas	0-3
	Atrofia tubular	0-3
	Fibrosis intersticial	0-3

A6.3. Correlación clínico-patológica y pronóstico según la clase histológica predominante en la primera biopsia renal[494,504,836,837]

Clase	Incidencia	Clínica	Pronóstico
I	<5%	Ninguna o microhematuria, proteinuria leves	Muy bueno
II	10-15%	Proteinuria leve-moderada. Microhematuria. No IRC ni hipertensión arterial	Bueno
III	10-30%	Proteinuria moderada. Microhematuria. Síndrome nefrítico ≤20%.	Bueno en ausencia IR, excepto si evoluciona a clase IV
IV	40-60%	Síndrome nefrótico. Sedimento activo. IR+hipertensión arterial 40-50% (Síndrome nefrótico-nefrítico)	Puede progresar a IRC, principalmente en casos refractarios
V	10-30%	Síndrome nefrótico. Sedimento inactivo.	Puede evolucionar a IRC en pacientes con persistencia de proteinuria nefrótica
VI	<5%	IRC. Proteinuria residual.	Evoluciona ERCA, TRS

IR: insuficiencia renal; IRC: insuficiencia renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada (estadío 4-5); TRS: tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante); SRA: Sistema Renina Angiotensina.

Nota: Las lesiones vasculares no se recogen en la clasificación OMS-ISN/RPS: 1.Vasculopatía lúpica (depósitos inmunes en pequeñas arterias y arteriolas, no inflamatoria): asintomática o leve. 2. MAT (Microangiopatía Trombótica: sola o acompañando a cualquier clase): peor pronóstico. 3. Vasculitis necrotizante (más raramente, pero puede acompañar sobre todo a las proliferativas): peor pronóstico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

A6.4. Indicaciones sugeridas para biopsias renales repetidas en pacientes con LES

Situación
- Aumento inexplicado de la creatinina sérica en cualquier momento.
- Refractariedad a los 3-6 meses de tratamiento inducción o en fase de mantenimiento, tras 12 meses sin alcanzar remisión completa para clases III y IV.
- Incertidumbre sobre el grado de cronicidad de las lesiones renales.
- Incremento o reaparición de proteinuria nefrótica o sedimento activo.
- Sospecha nefropatía *de novo* no relacionada con el Lupus (ej.: diabetes, microangiopatía trombótica, etc).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 7. Herramientas disponibles más empleadas para evaluar el estatus de la enfermedad

Formulario del índice de actividad SELENA-SLEDAI

Ponderación	Presencia	Descriptor	Definición
8		Convulsión	Reciente (últimos 10 días). Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco. Excluir convulsión debida a daño irreversible del SNC.
8		Psicosis	Capacidad alterada para desarrollar una actividad normal debido a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcadas asociaciones desorganizadas, pobre contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y por fármacos.
8		Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función inteligente, con rápido establecimiento de manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución de conciencia con capacidad de concentración reducida e incapacidad para mantener la atención al entorno y al menos 2 de los siguientes: trastorno de la percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco.
8		Trastorno visual	Cambios retinianos de LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado seroso o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o por fármaco.
8		Trastorno de par craneal	Neuropatía sensorial o motora nueva, afectando a pares craneales. Incluye vértigo atribuible a LES.
8		Cefalea lúpica	Cefalea grave persistente: puede ser migrañosa, pero debe ser refractaria a opiáceos.
8		ACVA	Accidente(s) cerebrovascular(es) nuevo (s). Excluir aterosclerosis o causado por hipertensión arterial.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía demostrativa de vasculitis.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta requiere su actualización.

4		Artritis	> 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor a la palpación, tumefacción o derrame).
4		Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, con CPK/aldolasa elevadas o cambios EMG o una biopsia mostrando miositis.
4		Cilindros urinarios	Cilindros granulares pigmentados o celulares de hematíes.
4		Hematuria	>5 hematíes/campo. Excluir cálculo, infección u otra causa.
4		Proteinuria	Establecimiento nuevo o reciente aumento de más de 0,5g/24h.
4		Piuria	>5 leucocitos/campo. Excluir infección.
2		Erupción	Erupción inflamatoria en curso.
2		Alopecia	Pérdida anormal de cabello, parcheada o difusa, en curso.
2		Úlceras mucosas	Ulceraciones orales o nasales en curso, debidas a LES activo.
2		Pleuritis	Dolor torácico pleurítico típico, grave o roce pleural o derrame o engrosamiento pleural nuevo por el LES.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico típico, severo, o roce o derrame o confirmación ECG.
2		Complemento bajo	Descenso de CH50, C3 o C4 por debajo del límite bajo de la normalidad para el test de laboratorio.
2		ADN elevado	>25% por ensayo Farr o por encima de la normalidad para el test de laboratorio.
1		Fiebre	>38ºC. Excluir infección.
1		Trombopenia	<100.000 plaquetas/mm^3.
1		Leucopenia	<3.000 leucocitos/mm^3. Excluir por fármacos.
	TOTAL		
Nota: CPK: Creatinfosfoquinasa			

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y esta requiere su actualización.

Formulario del índice de actividad BILAG 2004

Indicar hallazgos que están presentes: 1 Mejorando
2 Igual
3 Peor
4 Nuevos

Sí / No o valor (donde se indique)
❑ **Indicar si <u>no es secundario a actividad del LES</u>**
0 No presente

CONSTITUCIONALES
1. Temperatura - documentada > 37.5ºC ( )
2. Pérdida de peso - inintencionada > 5% ( )
3. Linfadenopatía / esplenomegalia ( )
4. Anorexia ( )

MUCOCUTÁNEAS
5. Erupción cutánea - severa ( )
6. Erupción cutánea - leve ( )
7. Angioedema - severo ( )
8. Angioedema - leve ( )
9. Úlceras mucosas - severas ( )
10. Úlceras mucosas - leves ( )
11. Lupus paniculitis / bulloso - severo ( )
12. Lupus paniculitis / bulloso - leve ( )
13. Vasculitis / trombosis cutáneas extensas ( )
14. Infartos digitales o vasculitis nodular ( )
15. Alopecia - severa ( )
16. Alopecia - leve ( )
17. Eritema periungueal / sabañones ( )
18. Hemorragias en astilla ( )

NEUROPSIQUIÁTRICAS
19. Meningitis aséptica ( )
20. Vasculitis cerebral ( )
21. Síndrome desmielinizante ( )
22. Mielopatía ( )
23. Estado confusional agudo ( )
24. Psicosis ( )
25. Polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante)
26. Mononeuropatía (simple / múltiple) ( )
27. Neuropatía craneal)
28. Plexopatía ( )
29. Polineuropatía ( )
30. Convulsiones ( )
31. Status epiléptico ( )
32. Enfermedad cerebrovascular (no debida a vasculitis) ( )
33. Disfunción cognitiva ( )
34. Trastorno del movimiento ( )
35. Trastorno autonómico ( )
36. Ataxia cerebelosa (aislada) ( )
37. Cefalea lúpica - severa persistente ( )
38. Cefalea por hipertensión intracraneal ( )

MÚSCULO-ESQUELÉTICAS
39. Miositis - severa ( )
40. Miositis - leve ( )
41. Artritis (severa) ( )
42. Artritis (moderada)/Tendonitis/Tenosinovitis( )
43. Artritis (leve) / Artralgia / Mialgia ( )

CARDIO-RESPIRATORIAS
44. Miocarditis - leve ( )
45. Miocarditis/Endocarditis + Fallo cardíaco ( )
46. Arritmia ( )
47. Nueva disfunción valvular ( )
48. Pleuritis / Pericarditis ( )
49. Taponamiento cardíaco ( )
50. Derrame pleural con disnea ( )
51. Hemorragia / vasculitis pulmonar ( )
52. Alveolitis / neumonitis intersticial ( )
53. Síndrome del "pulmón encogido" ( )
54. Aortitis ( )
55. Vasculitis coronaria ( )

GASTROINTESTINALES
56. Peritonitis lúpica ( )
57. Serositis abdominal o ascitis ( )
58. Enteritis / colitis lúpica ( )
59. Malabsorción ( )
60. Enteropatía pierde proteínas ( )
61. Pseudo-obstrucción intestinal ( )
62. Hepatitis lúpica ( )
63. Colecistitis lúpica aguda ( )
64. Pancreatitis lúpica aguda ( )

OFTÁLMICAS
65. Inflamación / miositis / proptosis orbitaria( )
66. Queratitis - severa ( )
67. Queratitis - leve ( )
68. Uveítis anterior ( )
69. Uveítis posterior / vasculitis retiniana - severa ( )
70. Uveítis posterior / vasculitis retiniana – leve ( )
71. Epiescleritis ( )
72. Escleritis - severa ( )
73. Escleritis - leve ( )
74. Enfermedad vaso-oclusiva retiniana / Coroidea ( )
75. Exudados algodonosos (cuerpos citoides) ( )
76. Neuritis óptica ( )
77. Neuropatía óptica anterior isquémica ( )

RENALES
78. Tensión arterial sistólica (mm Hg) valor ( ) ❑
79. Tensión arterial diastólica (mm Hg)valor ( ) ❑
80. Hipertensión acelerada Sí / No ( )
81. Proteínas en tira de orina (+=1, ++=2, +++=3)( ) ❑
82. Ratio albúmina/creatinina en orina mg/mmol ( ) ❑
83. Ratio proteínas /creatinina en orina mg/mmol( ) ❑
84. Proteínas en orina de 24 h (g)valor ( ) ❑
85. Síndrome nefrótico Sí / No ( )
86. Creatinina (plasma / suero) µmol/l ( ) ❑
87. Aclaramiento de creatinina (calculado) ml/min/1.73 m2 ( ) ❑
88. Sedimento urinario activo Sí / No ( )

Peso (kg):
Urea sérica (mmol/l):
Ascendencia africana: Sí / No
Albúmina sérica (g/l):

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Formulario del índice de daño SLICC/ACR DI

	Puntos	Fecha
OCULAR		
Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo (documentada con oftalmoscopio)	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica (documentados con oftalmoscopio)	1	
NEUROPSIQUIÁTRICO		
Deterioro cognitivo (por ejemplo: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito…) o psicosis mayor	1	
Convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses	1	
Accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (por causa no maligna) ***(puntuar 2 si > 1)***	1 2	
Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica)	1	
Mielitis transversa	1	
RENAL		
Aclaramiento de creatinina (estimado / medido) < 50%	1	
Proteinuria ≥ 3,5g/24 horas	1	
o		
Fallo renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante renal)	3	
PULMONAR		
Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía)	1	
"Pulmón encogido" (radiografía)	1	
Fibrosis pleural (radiografía)	1	
Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica (por causa no maligna)	1	
CARDIOVASCULAR		
Angina o bypass coronario	1	
Infarto de miocardo ***(puntuar 2 si > 1)***	1 2	
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6)	1	
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
VASCULAR PERIFÉRICO		
Claudicación durante 6 meses	1	
Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos)	1	
Pérdida tisular importante (dedo o extremidad) ***(puntuar 2 si > 1)***	1 2	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa	1	
GASTROINTESTINAL		
Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa ***(puntuar 2 si > 1)***	1 2	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía gastrointestinal alta	1	
Insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática	1	
MÚSCULOESQUELÉTICO		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye necrosis avascular)	1	
	1	
Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluye necrosis avascular)	1 2	
Necrosis avascular (diagnosticada con técnica de imagen) ***(puntuar 2 si > 1)***	1	
Osteomielitis (con evidencia microbiológica)	1	
Rotura tendinosa		
CUTÁNEO		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo cuero cabelludo o pulpejos)	1	
Ulceración cutánea durante > 6 meses (excluyendo trombosis)	1	
FALLO GONADAL PREMATURO (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1	
DIABETES MELLITUS (independientemente del tratamiento)	1	
MALIGNIDAD (excluyendo displasia) ***(puntuar 2 si > 1 sitio)***	1 2	

Fechas de Evaluación:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Formulario de la escala de gravedad de la fatiga (FSS, *Fatigue Severity Scale*)

Declaración	Grado de acuerdo						
	1	2	3	4	5	6	7
1. Mi motivación es más baja cuando me siento fatigada	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. El ejercicio me fatiga	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Me fatigo con facilidad	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. La fatiga interfiere con mi función física	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. La fatiga me causa problemas con frecuencia	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6. La fatiga me impide el funcionamiento físico sostenido	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7. La fatiga me dificulta llevar a cabo tareas o responsabilidades	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8. La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9. La fatiga interfiere con mi trabajo, mi vida familiar o social	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Puntuación total							☐

La escala del 1 al 7 representa el grado de acuerdo: desde 1, indicando completamente de acuerdo, hasta 7, indicando total desacuerdo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Formulario del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud específico del LES: Lupus QoL (McElhone y cols)

(Versión adaptada y validada por Peralta-Ramírez y cols.)

Nombre_____Edad:_____Fecha_____

Este cuestionario está diseñado para averiguar como el lupus afecta a su vida. Lea cada pregunta y luego haga un circulo en la respuesta, que será la que más se acerque a como usted se siente. Por favor, intente contestar todas las preguntas de la forma más honesta que pueda.

Con que frecuencia le ocurrió en las últimas 4 semanas

1. **A causa de mi lupus necesito ayuda para hacer trabajos físicos duros como cavar en el jardín, pintar y/o decorar, mover muebles...**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
2. **A causa de mi lupus necesito ayuda para hacer trabajos físicos moderados como pasar la aspiradora, planchar, ir de compras, limpiar el baño...**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
3. **A causa de mi lupus necesito ayuda para trabajos físicos leves como cocinar o preparar la comida, abrir un bote, limpiar el polvo, peinarme o atender a mi higiene personal...**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
4. **A causa de mi lupus soy incapaz de realizar las tareas diarias así como mi trabajo, el cuidado de los niños o las tareas de la casa tan bien como a mí me gustaría.**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
5. **A causa de mi lupus tengo dificultades para subir las escaleras.**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
6. **A causa de mi lupus he perdido en parte mi independencia y soy más dependiente de otros.**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
7. **Tengo que hacer las cosas a un ritmo más lento por causa de mi lupus.**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
8. **A causa de mi lupus mi patrón de sueño está alterado.**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Con que frecuencia le ocurrió en las últimas 4 semanas

9. **Me he visto impedido para realizar tareas que me gustan por causa del dolor producido por el lupus.**
   Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
10. **A causa de mi lupus, el dolor que experimento interfiere con la calidad de mi sueño.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
11. **El dolor que me produce el lupus es tan severo que limita mi movilidad.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
12. **A causa de mi lupus evito planear asistir a eventos futuros.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
13. **A causa de la impredecibilidad de mi lupus soy incapaz de organizar mi vida eficazmente.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
14. **Mi lupus va cambiando de un día a otro lo cual me hace difícil comprometerme con situaciones sociales.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
15. **A causa del dolor que sufro por el lupus estoy menos interesado en las relaciones sexuales.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
16. **Por causa del lupus no estoy interesado en el sexo**.
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
17. **Me preocupa que mi lupus sea estresante para las personas cercanas a mí.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
18. **A causa de mi lupus estoy preocupado de que yo cause molestias a quienes están cerca de mí.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
19. **A causa de mi lupus siento que soy una carga para mis amigos y/o mi familia.**
    Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Durante las últimas 4 semanas he encontrado que mi lupus me hace

20. Resentido.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

21. Harto y que nada puede animarme.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

22. Triste.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

23. Ansioso.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

24. Preocupado.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

25. Con pérdida de autoconfianza.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Con que frecuencia le ocurrió en las últimas 4 semanas

26. La apariencia física que me produce el lupus interfiere con mi forma de disfrutar la vida.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

27. A causa de mi lupus, mi apariencia (ej. erupciones, perdida o ganancia de peso) hace que evite situaciones sociales.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

28. Las erupciones en la piel provocadas por el lupus hacen que me sienta menos atractivo.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Con que frecuencia le ocurrió en las últimas 4 semanas

29. La pérdida de pelo que yo he experimentado por causa de mi lupus me hace sentirme menos atractivo.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

30. El aumento de peso que he experimentado por causa del tratamiento del lupus me hace sentirme menos atractivo.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

31. A causa de mi lupus no puedo concentrarme durante largos periodos de tiempo.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

32. A causa de mi lupus me siento agotado y lento.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

33. A causa de mi lupus necesito irme a la cama temprano.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

34. A causa de mi lupus a menudo por las mañanas me encuentro exhausto.
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Por favor, siéntase libre para hacer algún comentario adicional

---

Por favor, compruebe que ha contestado cada una de las preguntas
Muchas gracias por rellenar este cuestionario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 8. Medidas de prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con LES

Tipos de medidas:

1. Clase I: Apoyadas por evidencia científica
2. Clase II: Recomendadas pero sin suficiente evidencia científica
3. Clase III: No recomendadas

MEDIDAS CLASE I

1. Medidas generales:
    a. Dejar de fumar
    b. Dieta equilibrada
    c. Ejercicio físico
    d. Evitar sobrepeso

2. Tensión arterial: Intervención terapéutica si:
    a. > 149/90
    b. > 130/80 si enfermedad renal o diabetes mellitus

3. LDL: Intervención terapéutica si:
    a. ≥ 130 mg/dl
    b. > 100 mg/dl (diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, enfermedad renal crónica)

4. Antiagregación si:
    a. Enfermedad cerebro-vascular (>65 años)
    b. Enfermedad cardíaca
    c. Fibrilación auricular
    d. Antifosfolípidos positivos

MEDIDAS CLASE II

1. Tratamiento con omega-3 (1800 mg/24h)
2. Conseguir LDL<70 mg/dl (mujeres con factores de riesgo)
3. Tratamiento con niacina y/o fibratos para conseguir HDL>50 mg/dl
4. Control glicémico (HbA<7)

MEDIDAS CLASE III

1. Tratamiento hormonal sustitutivo o SERMs (como tratamiento protector frente al riesgo cardiovascular)
2. Utilización de anti-oxidantes
3. Ácido fólico
4. Antiagregación rutinaria en < 65 años

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 9. Clasificación, propiedades y efectos secundarios de los filtros solares

CLASIFICACIÓN DE LOS FILTROS SOLARES

1) **Filtros orgánicos:** Absorben la RADIACIÓN UV de una determinada longitud de onda dependiendo de su estructura química.
    a. Filtros UVB:
        i. Ácido para-aminobenzoico (PABA) y derivados (Padimato O)
        ii. Cinamatos (Octinoxato, Cinoxato)
        iii. Salicilatos (Octisalato, Homosalato, Salicilato de trolamina)
        iv. Otros: Octocrileno, Ensulizol
    b. Filtros UVA:
        i. Benzofenonas (Oxibenzona, Sulisobenzona, Dioxibenzona)
        ii. Avobenzona
        iii. Meradimato
    c. Fotoprotectores de amplio espectro (UVA + UVB):
        i. Ecamsule (Mexoryl SX)
        ii. Silatriazol (Mexoryl XL)
        iii. Bemotrizinol (Tinosorb S)
        iv. Bisoctrizol (Tinosorb M)
2) **Filtros inorgánicos:** Funcionan reflejando, dispersando o absorbiendo la radiación UV. Los más utilizados son el óxido de zinc y el dióxido de titanio.

Los filtros orgánicos actúan absorbiendo la radiación UV y convirtiéndola en calor. El PABA es el filtro UVB más potente y resistente al agua, pero ha sido sustituido por derivados con menor capacidad de producir alergia de contacto y sin la propiedad del PABA de teñir la piel, como el Padimato O.[838,839] Los cinamatos son menos sensibilizantes y no tiñen pero son menos resistentes al agua y requieren de reaplicaciones frecuentes.[839,840] Los salicilatos son menos potentes pero más seguros y se emplean a altas concentraciones para incrementar la fotoestabilidad de otros ingredientes, como también lo hace el octocrileno. El ensulizol tiene la ventaja de ser hidrosoluble y puede incorporarse en cremas para la hidratación diaria.[840]

Las benzofenonas proporcionan un amplio espectro de protección frente a UVA y UVB, pero son fotolábiles, y requieren ser formulado con otros ingredientes que confieran mayor estabilidad.[840]

El Mexoryl SX es un filtro de amplio espectro, capaz de reducir la pigmentación, la formación de dímeros de pirimidina, la acumulación de p53, la alteración de la densidad de las células de Langerhans y las fotodermatosis.[841]

Los agentes inorgánicos actúan reflejando la luz UV y la radiación IR. El óxido de zinc ofrece mayor protección frente a la radiación UVA, mientras que el dióxido de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

titanio lo hace frente a la radiación UVB.[842] Debido a su reducida cosmeticidad, estos filtros fueron poco populares hasta que aparecieron nuevas formulaciones en forma de nanopartículas (10-50 nm).[839] Por su fotoestabilidad son los filtros de elección en niños y en personas predispuestas a dermatitis de contacto.[840] Además son capaces de proteger frente a la luz visible en enfermedades que cursen con fotosensibilidad.[843]

Además de los filtros orgánicos e inorgánicos (denominados también químicos y físicos respectivamente), la fotoprotección secundaria consiste en añadir agentes activos que interfieran o interactúen en el proceso fotoquímico que puede inducir el daño en el ADN. Son los antioxidantes (Vitaminas C y E, polifenoles), osmolitos (taurina13, ectoína14) y enzimas reparadoras del ADN.[844]

PROPIEDADES DE LOS FILTROS SOLARES

Cuando se aplican en cantidad suficiente (2mg/cm^2), los fotoprotectores son eficaces en prevenir la quemadura solar aguda y el bronceado; además se ha demostrado que pueden disminuir la inmunosupresión, la fotocarcinogénesis y el fotoenvejecimiento.[1]

Índices de fotoprotección[845]

1) Factor de Protección Solar (FPS) o Índice de Protección (IP)

Nos indica el número de veces que el fotoprotector aumenta la capacidad de defensa natural de la piel frente al eritema o enrojecimiento previo a la quemadura, por lo que nos está dando información sobre la protección frente al UVB.

La industria cosmética utiliza diferentes metodologías para determinar el FPS, por lo que dependiendo de la procedencia de los cosméticos podemos encontrar diferentes índices no comparables entre sí:

- ➔ FDA o americano, vigente en Estados Unidos
- ➔ DIN o alemán. Índice de protección cuyo valor es la mitad del valor anterior. Actualmente no se utiliza.
- ➔ SAA o australiano, resultante de la combinación del FDA y el DIN
- ➔ COLIPA o método europeo, que es el más ampliamente utilizado en la actualidad.

Para calcular el FPS, se valora la dosis mínima de radiación UV que produce la primera reacción eritemática perceptible en la piel humana (MED). La MED se determina con y sin fotoprotección. La relación entre ambas es el FPS.

Las tendencias actuales, utilizando el método COLIPA, clasifican los productos en varios tipos o categorías, en función del FPS.

TIPO DE FOTOPROTECTOR	FPS
Bajo	2-4-6
Medio	8-10-12
Alto	15-20-25
Muy Alto	30-40-50
Ultra	50 +

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, está pendiente su actualización.

2) Protección UVA

Existen varios métodos para valorar los índices de protección frente al UVA, aunque no hay un método de valoración oficial o recomendado. Se utilizan métodos in vivo o basados en la capacidad de producir una pigmentación inmediata (PPI o IPD) o duradera (PPD). También existen métodos in vitro basados en la capacidad de transmisividad de la radiación sobre el producto (DIFFEY).

3) Protección IR

No existen métodos oficiales o recomendados para evaluar este índice de protección.

Resistencia al agua

Existen dos menciones que recogen la capacidad protectora sobre la piel al entrar en contacto con un medio húmedo.

Water resistant: Cuando el fotoprotector no ha perdido su capacidad protectora después de 40 minutos de inmersión en el agua.

Waterproof: Cuando el fotoprotector no ha perdido su capacidad protectora después de 80 minutos de inmersión en el agua.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FILTROS SOLARES

1) Dermatitis de contacto: Aunque la sensación de prurito suele ser un síntoma subjetivo relativamente frecuente,[846] las dermatitis de contacto verdaderas son infrecuentes o tal vez infradiagnosticadas. El PABA y la oxibenzona son los fotoalergenos más implicados, seguidos de la avobenzona, sulisobenzona, octinoxato y padimato O.[847] Los salicilatos, Mexoryl SX y los agentes inorgánicos al no poder penetrar el estrato córneo, raramente actúan como fotosensibilizantes.[82,840]
   Existen opiniones contrapuestas en cuanto a la capacidad de penetración de las partículas nanosomadas. Algunos autores postulan que incrementan la producción de radicales libres,[848] mientras que para otros dichas partículas permanecen en la superficie de la piel.[849]

2) Efectos sobre la síntesis de Vitamina D: El 90% de la Vitamina D requerida es sintetizada a través de la exposición a radiación UVB.[850]
   El uso adecuado de un filtro solar SPF 15 puede reducir la síntesis de Vitamina D en un 98%. Algunos autores sugieren que el uso regular de fotoprotectores altos puede causar insuficiencia de vitamina D; sin embargo, otros consideran que no afecta a los niveles séricos probablemente porque parte de la vitamina D es ingerida en la dieta, porque habitualmente no se usa la cantidad suficiente de fotoprotector y porque parte de la radiación UVB es capaz de penetrar en la piel a pesar del uso del fotoprotector.[851,852] No obstante, en aquellos individuos de riesgo es recomendable medir los niveles de Vitamina D y suplementarlos en caso necesario.[853]

3) Efectos hormonales: Algunos fotoprotectores (oxibenzona, avobenzona, octinoxato, padimato O) han presentado efectos estrogénicos/antiandrogénicos en modelos animales. Se requieren más estudios en humanos para poder constatar dichos efectos.[848]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 10. Corticoides tópicos

<table>
<tr><th colspan="2">POTENCIA DE LOS CORTICOSTEROIDES[854]</th></tr>
<tr><td>CLASE 1: Superpotente
➔ Dipropionato de betametasona al 0,05%, vehículo optimizado
➔ Propionato de clobetasol al 0,05%
➔ Diaceato de diflorasona al 0,05%
➔ Fluocinonida al 0,1%, vehículo optimizado
➔ Flurandrenolida, 4mg/cm^2
➔ Propionato de halobetasol al 0,05%</td><td>CLASE 4: Potencia intermedia
➔ Valerato de betametasona al 0,12%
➔ Pivalato de clocortolona al 0,1%
➔ Desoximetasona al 0,05%
➔ Acetonida de fluocinolona al 0,025%
➔ Flurandrenolida al 0,05%
➔ Probutato de hidrocortisona al 0,1%
➔ Valerato de hdrocortisona al 0,2%
➔ Prednicarbato al 0,1%
➔ Acetonida de triamcinolona al 0,1%</td></tr>
<tr><td>CLASE 2: Potente
Amcinonida al 0,1%
Dipropionato de betametasona al 0,05%
Desoximetasona al 0,25%
Desoximetasona al 0,5%
Diaceato de diflorasona al 0,05%
Fluocinonida al 0,05%
Halcinonida al 0,1%
Furoato de mometasona al 0,1%</td><td>CLASE 5: Potencia intermedia inferior
Dipropionato de betametasona al 0,05%
Valerato de betametasona al 0,1%
Acetonida de fluocinolona al 0,025%
Flurandrenolida al 0,05%
Propionato de fluticasona al 0,05%
Butirato de hidrocortisona al 0,1%
Valerato de hidrocortisona al 0,2%
Prednicarbato al 0,1%
Acetonida de triamcinolona al 0,1%</td></tr>
<tr><td>CLASE 3: Potente, potencia intermedia superior
Amcinonida al 0,1%
Dipropionato de betametasona al 0,05%
Valerato de betametasona al 0,1%
Diaceato de diflorasona al 0,05%
Fluocinonida al 0,05%
Propionato de fluticasona al 0,005%</td><td>CLASE 6: POTENCIA LEVE
Dipropionato de alclometasona al 0,01%
Desonida al 0,05%
Acetonida de fluocinolona al 0,01%</td></tr>
<tr><td colspan="2">CLASE 7: menos potencia
Agentes tópicos en dexametasona, flumetasona, hidrocortisona
Metil-prednisolona, prednisona</td></tr>
</table>

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 11. Necesidades y prioridades de salud de las personas con LES

Resultado de la RS de la literatura

Con respecto a la salud física, los problemas más relevantes extraídos de las RS, fueron la fatiga intensa; los dolores musculares, articulares y cefaleas, las preocupaciones por el aspecto físico (lesiones y erupciones en la piel), la fotosensibilidad, los problemas con la exposición al frío o calor, aftas orales, la pérdida de peso y de cabello, la lumbalgia crónica y los problemas dentales.

Los problemas más importantes que afectan al bienestar psíquico, se circunscriben a los trastornos del ánimo y de forma más importante a la depresión y a la reducción de la autoestima.

En el ámbito familiar también se identifican problemas que tienen que ver principalmente con la necesidad de apoyo en todos los aspectos relacionados con la vida diaria y, especialmente, con las alteraciones de la vida sexual.

En relación a las consecuencias económicas del LES, prácticamente todos los estudios procedentes de Norteamérica y Europa, señalan importantes repercusiones económicas que tienen que ver con la utilización de servicios no cubiertos por las administraciones públicas o seguros médicos. En estos mismos estudios, llama la atención la reducida satisfacción con los servicios sanitarios que reciben los pacientes. Las razones más comúnmente aducidas son: incomprensión y limitada sensibilidad del personal sanitario, además de la dificultad para acceder a consultas con los especialistas. El 20% de las personas con LES consultan a fisioterapeutas y a profesionales alternativos de salud como acupuntores, naturópatas o quiroprácticos.

Son muy frecuentes las demandas de información y la reducida satisfacción sobre las respuestas recibidas, especialmente cuando la información procede de los médicos especialistas. Frecuentemente, esta información resultaba insuficiente y confusa para los pacientes. Casi la mitad de los pacientes demandan más información para autogestionar la enfermedad y sobre estilos de vida saludable (ejercicios, dieta), y sobre las alternativas de tratamiento médico. Los pacientes esperan que esta información esté disponible en diferentes formatos de mayor calidad científica y accesibilidad.

Resultado de la consulta a pacientes (contexto español)

De las aportaciones de más de 100 personas afectadas por LES que completaron las tres rondas de consulta Delphi se obtuvieron los siguientes resultados finales:

Los problemas de salud priorizados fueron los dolores articulares, fatiga intensa, fotosensibilidad, trastornos del ánimo (depresión/ansiedad), daño renal, dolores generalizados y la desconcentración y pérdida de memoria.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Con respecto a la atención sanitaria ofrecida por los servicios sanitarios públicos para problemas tales como la fatiga, los dolores generalizados, los trastornos del ánimo (depresión/ansiedad), y las lesiones cutáneas derivadas de la fotosensibilidad (debido al coste de los fotoprotectores); los pacientes la consideran poco satisfactoria. Los pacientes son conscientes de que estas manifestaciones de la enfermedad no limitan la esperanza de vida, por lo que es posible que no sean de la máxima prioridad para los profesionales, sin embargo reclaman mejores respuestas asistenciales debido a la importante limitación que producen sobre su calidad de vida. Además, consideran muy necesaria que se produzcan mejoras organizativas que contribuyan a la coordinación entre los diferentes especialistas que intervienen en su cuidado, y entre estos con el médico de familia; sugiriendo la posibilidad de considerar y evaluar el posible papel de las "unidades integrales". Otra demanda frecuente es la de incluir el tratamiento psicológico entre las prestaciones que reciben. Estas mejoras organizativas y de la oferta de servicios deberían servir para mejorar la calidad asistencial y reducir los tiempos de espera de los pacientes.

Finalmente, en relación a las alternativas terapéuticas a las que las personas con LES desearían tener mejor acceso, se enfatiza la necesidad de recibir recomendaciones claras y válidas sobre alimentación, ejercicios y otros estilos de vida saludables; así como recomendaciones claras y fiables (que no varíen entre los profesionales sanitarios) sobre el autocuidado del LES. Señalan la necesidad de mejorar el acceso a los servicios de fisioterapia y psicoterapia y desearían poder acceder a la atención homeopática.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 12. Información para pacientes

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Grupo de trabajo

Tasmania del Pino Sedeño, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Guillermo Ruíz Irastorza, Hospital Universitario Cruces, Bilbao

Pilar Pazos Casal, Presidenta de la Federación Española de Lupus (FELUPUS)

Isabel Arceo Fernández, paciente, Santiago de Compostela

Jeanette Pérez Ramos, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Lilisbeth Perestelo Pérez, Servicio de Evaluación y Planificación del SCS, El Rosario, Tenerife

Coordinación: *Mª del Mar Trujillo Martín*, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Declaración de intereses

La entidad financiadora no ha influido en el contenido y dirección de las recomendaciones de este documento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Esta *Información para adultos con Lupus Eritematoso Sistémico, familiares y/o cuidadores* forma parte del documento:

Guía de Práctica Clínica sobre el Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Guías de Práctica Clínica en el SNS: SESCS Núm. 2012/02.

Esta guía ha sido financiada mediante el convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad y Política Social.

Esta información, así como la versión completa y versión resumida de la mencionada Guía de Práctica Clínica, está también disponible en formato electrónico en la página web de Guía-Salud (www.guiasalud.es) y del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) (www.sescs.es).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

ÍNDICE

Presentación 6

¿Qué es el Lupus Eritematoso Sistémico? 7

¿Cuáles son sus síntomas? 8

¿Cuáles son sus causas? 11

¿Cómo se diagnostica? 12

¿Cuáles son sus complicaciones más frecuentes? 13

¿Qué tratamientos existen? ¿Cuáles son sus riesgos y beneficios? 14

Profesionales implicados en el Lupus 19

Embarazo y anticonceptivos 21

Estilos de vida y autocuidado 23

Papel del familiar y cuidador 25

¿Qué debo tener en cuenta cuando visite a mi médico? 27

¿Dónde puedo obtener más información? 29

Asociaciones de Pacientes 29

Recursos de Internet 37

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Presentación

Este documento está dirigido a personas que tienen Lupus Eritematoso Sistémico, pudiendo ser de ayuda también para sus familiares y cuidadores.

La información de esta guía ayudará a conocer mejor las cuestiones básicas sobre el Lupus Eritematoso Sistémico, contribuyendo a mejorar el conocimiento y autocuidado de las personas afectadas, con la finalidad de aumentar su calidad de vida. Este documento incluye información sobre el diagnóstico y tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico, consejos sobre cómo manejar la enfermedad el día a día, y otros recursos de utilidad como contactos de asociaciones de pacientes o recursos de Internet. Esta información no sustituye a la opinión o valoración de su médico u otros profesionales sanitarios. La información que se le proporciona tiene como objetivo complementar la ofrecida por el equipo sanitario que le atiende y será una guía para poder conocer más sobre su problema de salud a partir de la mejor evidencia científica disponible.

Las recomendaciones recogidas en esta guía se han elaborado en base a estudios científicos publicados. Tras seleccionar los estudios de mejor calidad metodológica, se ha extraído la información acordada por el grupo de trabajo que ha desarrollado la guía. Además, se ha consultado a un grupo de personas afectadas de Lupus Eritematoso Sistémico para reflejar información sobre sus necesidades y preferencias en relación con la enfermedad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

¿Qué es el Lupus Eritematoso Sistémico?

El Lupus Eritematoso Sistémico (en adelante solo Lupus) es una enfermedad inflamatoria crónica, no contagiosa, del sistema inmunitario que afecta y ataca a las células y tejidos sanos. El sistema inmunitario es el encargado de combatir las agresiones externas o sustancias extrañas en el cuerpo, como las bacterias y los virus. Cuando hay una enfermedad autoinmune, el sistema inmunitario está fuera de control y el cuerpo comienza a atacar a sus propias células. En el Lupus, en concreto, el organismo crea anticuerpos que aparecen en el torrente sanguíneo, causan inflamación y dañan los propios tejidos.

El Lupus es una enfermedad que puede afectar a muchas partes del cuerpo (prácticamente cualquier órgano o sistema), aunque las zonas más frecuentemente implicadas son las articulaciones, la piel, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso. En cada persona se manifiesta de manera diferente. Si usted tiene Lupus puede tener afectadas varias partes del cuerpo, sin embargo, es prácticamente imposible que una persona tenga afectados todos los órganos.

La enfermedad suele cursar con brotes de actividad que se pueden tratar y, en muchos casos, prevenir.

En España, se estima que 4 de cada 10.000 habitantes presentan Lupus, de los cuales el 90% son mujeres, principalmente entre 15 y 55 años de edad. En general, en nuestro entorno los pacientes con Lupus presentan una gravedad leve o moderada de la enfermedad.

En los últimos años, la supervivencia de los pacientes con Lupus se ha ido equiparando a la de la población general, por lo que el Lupus es considerado como una enfermedad autoinmune crónica.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

¿Cuáles son sus síntomas?

El Lupus presenta una amplia variedad de síntomas y una evolución y pronóstico muy variables.

Por lo general, el Lupus se presenta como una mezcla de síntomas musculares, articulares, cutáneos o hematológicos y del sistema inmune, a lo que se le añaden síntomas generales como cansancio o fiebre. Hay pacientes en los que el Lupus se manifiesta a través de la afectación de determinados órganos (el riñón o el cerebro, por ejemplo). En general, los síntomas que dominan durante los primeros años de la enfermedad tienden a continuar posteriormente.

A continuación, se detallan los síntomas que pueden presentarse por el Lupus, tanto al inicio como en la evolución de la enfermedad:

Síntomas generales

La **fiebre**, el **cansancio** y la **pérdida de peso** son los llamados "síntomas generales", que están presentes en la mayoría de los pacientes con Lupus.

Síntomas de afectación orgánica o sistémica

Los más frecuentes son:

✓ **Artritis** (inflamación de las articulaciones) **y las artralgias** (dolor articular). Más de un 90% de los pacientes presentan alguno de estos dos síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

✓ **Afectación de piel y mucosas**. Se presenta en un 60% de los pacientes al inicio de la enfermedad y hasta en un 80% en la evolución de la enfermedad. Entre ellos y por orden de frecuencia se manifiestan:

- El **eritema malar**, que consiste en la inflamación y enrojecimiento en la nariz y las mejillas que puede causar dolor, sensación ardor y piel tirante. Suele presentarse con forma de mariposa y normalmente se relaciona con la exposición al sol. Es el síntoma más característico del Lupus.
  Otras formas de afección cutánea son el Lupus discoide, crónico y que deja cicatrices; el Lupus subagudo u otras erupciones cutáneas variadas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y este pendiente su actualización.

- La alopecia o **pérdida inusual del cabello** (especialmente en el cuero cabelludo).
- **Las úlceras o aftas** (llagas abiertas y dolorosas) en la boca.
- La púrpura (**manchas** de color **púrpura** en la piel) y la **urticaria**, aunque son mucho menos frecuentes.

✓ **Fenómeno de Raynaud**. Es otro síntoma muy habitual, especialmente al inicio de la enfermedad, y se caracteriza por la presencia de **palidez, entumecimiento y frialdad en los dedos**. En ocasiones los dedos pueden pasar del blanco al azul. Una vez acabado el episodio, la sangre vuelve a circular, los dedos se ponen rojos y aparece un hormigueo y sensación de escozor o quemazón.

✓ **Enfermedad renal**. Es una manifestación importante en el Lupus y se presenta en el 50-70% de los pacientes. El riñón se inflama, pierde proteínas (proteinuria) y puede no eliminar adecuadamente los residuos del organismo, por lo que se acumulan en la sangre.

✓ **Afectación neuropsiquiátrica y manifestaciones cerebrovasculares**. Suele aparecer en los primeros años de la enfermedad (28% de los pacientes con Lupus). Los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes son los **dolores de cabeza**, la **depresión**, las **convulsiones**, la **ansiedad** y la **disminución de funciones cognitivas** (orientación, lenguaje, memoria...). Por otro lado, la **enfermedad cerebrovascular** suele presentarse, especialmente, de manera tromboembólica (presencia de un coágulo sanguíneo o «trombo», que obstruye el flujo de sangre a ciertas partes del cerebro). Solo en una de cada tres personas, la presencia de estos síntomas pueden atribuirse directamente al Lupus.

✓ **Manifestaciones pulmonares**. En el curso del Lupus se pueden presentar **pleuritis** (inflamación de la membrana que cubre los pulmones), **neumonitis intersticial** (inflamación con cicatrización de los pulmones) e **hipertensión pulmonar** (presión más alta de lo normal en la arterias de los pulmones). Las dos últimas son infrecuentes pero la pleuritis se presenta en la mitad de los pacientes con Lupus a lo largo de la enfermedad, si bien es raro que aparezca

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

al inicio de la enfermedad. Estos síntomas se suelen presentar como **dolor de pecho acompañado con dificultad para respirar**.

✓ **Síntomas gastrointestinales**. Son frecuentes en pacientes con Lupus, pero suelen estar más asociados al tratamiento que a la enfermedad en sí misma. Destacan la **gastritis** (inflamación o hinchazón del revestimiento del estómago) y la **úlcera péptica** (llaga en la mucosa que recubre el estómago), relacionadas con los antiinflamatorios no esteroideos y/o los glucocorticoides.

✓ **Manifestaciones hematológicas**. Se presentan al inicio de la enfermedad en un 23% de los pacientes; sin embargo, durante el curso del Lupus pueden llegar a afectar al 80% de los pacientes. Entre las manifestaciones hematológicas más frecuentes se encuentran: la **disminución** del número de **glóbulos blancos**, seguida de la disminución de los **glóbulos rojos** (anemia) y de las **plaquetas** (trombocitopenia).

✓ **Síndrome antifosfolípido**. Este síndrome se asocia con la presencia de **trombos** (coágulos sanguíneos) en arterias y venas. En mujeres embarazadas se suele asociar a complicaciones tales como **abortos espontáneos de repetición**, muertes fetales, partos prematuros y preeclampsia (forma grave de hipertensión inducida por el embarazo).

Los síntomas descritos tienden a aparecer y desaparecer. Cuando los síntomas aparecen se llaman "**brotes**". Los brotes varían de leves-moderados a fuertes. En cualquier momento pueden aparecer nuevos síntomas.

RECUERDE:

Reconocer las señales de alerta antes de que ocurra un brote, le podrá ayudar a prevenirlo o hacer que los síntomas sean menos intensos.

Visite a su médico ante la presencia de síntomas, tales como: agotamiento, dolor, lesiones en la piel, fiebre, hinchazón de articulaciones o pies, mareo...

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

¿Cuáles son sus causas?

Se desconoce la causa o causas del Lupus. Las investigaciones demuestran que la genética juega un papel importante, pero los genes solos no determinan quién padece de Lupus. En ocasiones, el Lupus se repite en las familias, lo que indica que existe una predisposición hereditaria. Aun así, esta predisposición no significa que se vaya a desarrollar el Lupus. Probablemente existen varios factores que contribuyen al origen de esta enfermedad entre los que se contemplan factores hormonales, infecciosos y medioambientales (exposición al sol, medicamentos, estrés...).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y estapendiente su actualización.

¿Cómo se diagnostica?

En la práctica clínica, el diagnóstico se realiza habitualmente teniendo en cuenta la combinación de síntomas y de alteraciones inmunológicas propias del Lupus.

Las diferentes formas de presentación del Lupus y la multiplicidad de características clínicas durante su evolución hacen que su diagnóstico sea generalmente complejo.

El diagnóstico de confirmación del Lupus requerirá la presencia de síntomas sugestivos que afecten a dos o más órganos o sistemas. Tras la presencia de estos síntomas, el profesional sanitario procederá a realizar los análisis de sangre que ayudarán a confirmar o descartar esta enfermedad. Obtener un diagnóstico puede ser difícil y puede tardar meses o años. Esta dificultad se debe a que las manifestaciones necesarias para establecer el diagnóstico no suelen presentarse simultáneamente, sino que van apareciendo con el tiempo.

Para obtener un diagnóstico, su médico deberá considerar, entre otras cosas:

- ✓ Su historial clínico
- ✓ Un examen completo
- ✓ Pruebas de sangre
- ✓ Biopsia de la piel o de los riñones

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

¿Cuáles son sus complicaciones más frecuentes?

En el curso del Lupus pueden aparecer algunas complicaciones. Uno de estos problemas es la **aterosclerosis (obstrucción de las arterias)**. Este problema aumenta el riesgo de ataques al corazón, insuficiencia cardíaca y accidentes vasculares cerebrales. Por este motivo, debe cuidar especialmente los factores de riesgo (niveles elevados de presión arterial y colesterol, sobrepeso, sedentarismo, consumo de tabaco...) y potenciar los hábitos de vida saludables (por ejemplo, practicar ejercicio y llevar a cabo una dieta equilibrada).

El Lupus también puede ocasionar **daño en el riñón** y derivar en una insuficiencia renal (pudiendo requerir diálisis). Usted puede ayudar a prevenir estos problemas graves consultando a su médico ante los primeros síntomas, los cuales incluyen:

- ✓ Hipertensión
- ✓ Hinchazón de pies y manos
- ✓ Hinchazón alrededor de los ojos
- ✓ Cambios en la orina (presencia de sangre o espuma en la orina, necesidad de orinar más por la noche, tener dificultades o sentir dolor al orinar)

El Lupus y su tratamiento parece que también puede aumentar el **riesgo de sufrir osteoporosis (descalcificación de los huesos)**, por lo que sus huesos se vuelven menos densos y más propensos a fracturarse. Debe procurar mantener una dieta equilibrada rica en calcio y vitamina D, realizar ejercicio físico de forma regular y consultar a su médico si es candidato/a a una prueba de densidad del hueso (especialmente si tiene un tratamiento con corticoides).

Los pacientes con Lupus tienen un **alto riesgo de infecciones**. Determinadas vacunas pueden ayudar a disminuir los riesgos de algunas infecciones.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

¿Qué tratamientos existen? ¿Cuáles son sus riesgos y beneficios?

En la actualidad, el Lupus no tiene cura, por lo que su tratamiento se centra en el control de sus manifestaciones. Como el Lupus puede afectar a diferentes órganos del cuerpo, que varían según el paciente, el tratamiento será personalizado. Hay que tener en cuenta que los tratamientos aplicados pueden llegar a ser muy agresivos y generar importantes efectos secundarios.

Los grandes objetivos del tratamiento del Lupus se pueden dividir en cinco:

1. Controlar los síntomas lo antes posible
2. Reducir los brotes
3. Evitar el daño irreversible de los órganos
4. Reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la enfermedad
5. Reducir el riesgo de efectos secundarios de los medicamentos

A la hora de tratar las manifestaciones del Lupus, éstas se pueden dividir en dos grupos:

1. **Manifestaciones menores o que no ponen en riesgo la vida del paciente.** En este grupo se incluyen la fiebre, las inflamaciones articulares (artritis), las lesiones de la piel y las inflamaciones de las diferentes membranas.
2. **Manifestaciones mayores o que pueden comprometer la vida de la persona.** Entre ellas destacan la afectación del riñón, sistema nervioso central, células de la sangre (en forma de anemia o descenso de plaquetas), pulmón y corazón.

En función de la gravedad, el médico debe elegir entre los medicamentos que se detallan a continuación, ajustando el tratamiento y su posible toxicidad al compromiso que ocasiona la enfermedad. Es muy importante tener en cuenta que se debe evitar producir más daño con los tratamientos del que podría causar el propio Lupus.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

TENGA EN CUENTA QUE:

El Lupus se manifiesta de manera diferente, por lo que el tratamiento dependerá de los síntomas, su gravedad y duración.

Entre los medicamentos que se recomiendan habitualmente para tratar el Lupus se encuentran:

Los antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos son medicamentos que combaten la inflamación. Sin embargo, en el Lupus su uso está restringido a tratamientos sintomáticos cortos, básicamente en casos con afección articular, ya que en general no pueden por sí mismos controlar la enfermedad. Suelen tolerarse bastante bien, pero puede ser recomendable utilizarlos junto a protectores gástricos, particularmente si se toman junto con corticoides.

Aunque los efectos secundarios más importantes de estos medicamentos son digestivos, también existe riesgo de efectos adversos a nivel renal y cardiovascular (hipertensión e insuficiencia cardíaca en pacientes susceptibles).

RECUERDE:

Consultar con su médico antes de tomar cualquier medicamento sin receta para el tratamiento del Lupus.

Los glucocorticoides

Es un grupo de medicamentos importante para controlar muchas de las manifestaciones del Lupus. Los glucocorticoides son antiinflamatorios con un efecto potente y generalmente rápido, por lo que son muy útiles en brotes agudos de la enfermedad. Sin embargo, sus efectos adversos son abundantes y muy serios, con capacidad para producir daño orgánico irreversible a varios niveles (diabetes, hipertensión, osteoporosis, infartos óseos -destrucción de parte del

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

hueso debido a la falta de vascularización-, etc.), producir infecciones y cambios en el aspecto físico (obesidad, aumento del vello, estrías cutáneas), que pueden condicionar la vida de los pacientes tanto o más que el propio Lupus. En los últimos años se ha establecido que se deben evitar en lo posible las dosis altas de glucocorticoides por vía oral (prednisona) y limitar al máximo el tiempo de administración, siendo desaconsejables tratamientos prolongados con más de 5 mg al día.

TENGA EN CUENTA QUE:

Existen medidas que pueden reducir el riesgo de efectos adversos de los glucocorticoides, pregunte a su médico por ellas.

RECUERDE:

Es fundamental un uso juicioso de los glucocorticoides que nos permita aprovechar su gran potencia antiinflamatoria y minimizar su importante toxicidad potencial.

Los antipalúdicos

Como su nombre indica, se trata de medicamentos que inicialmente fueron sintetizados para el tratamiento del paludismo o malaria. Sin embargo, desde hace tiempo es bien conocido su efecto regulador sobre el sistema inmune y constituyen uno de los grupos de fármacos más usados en el Lupus, fundamentalmente la hidroxicloroquina.

Aunque durante años se ha considerado que la hidroxicloroquina estaba indicada solo en manifestaciones menores del Lupus, estudios recientes han mostrado un gran abanico de efectos beneficiosos. Hoy en día se considera que la hidroxicloroquina es el tratamiento de base fundamental para el Lupus, por lo que se recomienda su administración de forma prolongada en todos los pacientes sin contraindicaciones. Su excelente perfil de seguridad permite su

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

utilización también durante el embarazo, por lo que no debe suspenderse en este período.

Dentro de los efectos adversos, la toxicidad retiniana es el más serio. Afortunadamente, es muy infrecuente en pacientes tratados con hidroxicloroquina (no tanto con la cloroquina) y se puede prevenir si se detecta precozmente, motivo por el que se recomiendan exploraciones oftalmológicas anuales.

NO OLVIDE...

Acudir a sus citas con el oftalmólogo cuando esté tomando antipalúdicos.

Los inmunodepresores

Los inmunodepresores son un grupo heterogéneo de fármacos con capacidad para inhibir la respuesta inmune y, por tanto, sirven de tratamiento para diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas el Lupus. Existen fármacos inmunodepresores antiguos (como la ciclofosfamida, la azatioprina o el metotrexato) y otros de introducción más reciente (como el micofenolato o el tacrolimus).

Se consideran fármacos alternativos, que se utilizan en casos de manifestaciones graves (por ejemplo, en la nefritis o la psicosis lúpica), pero también se emplean en formas más leves de Lupus que precisan terapia de mantenimiento con prednisona, de forma que se pueda disminuir la dosis de ésta. Si bien son fármacos considerados como potencialmente tóxicos, si se indican de forma adecuada, se controlan bien sus dosis y se monitorizan adecuadamente sus efectos adversos, su perfil de seguridad es bueno, sobre todo considerando que nos ayudan a controlar manifestaciones graves del Lupus y a minimizar la toxicidad asociada a glucocorticoides.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Muchos de ellos están contraindicados en el embarazo, sin embargo, la azatioprina y el tacrolimus se pueden usar con relativa tranquilidad en este período.

REDUERDE:

Su médico elaborará un plan de tratamiento en función de sus síntomas. Usted y su médico deberán revisar con regularidad los resultados de su plan de tratamiento.

Si aparecen nuevos síntomas, aumentan su frecuencia o intensidad, informe inmediatamente a su médico, le indicará si es necesario modificar su tratamiento.

NO OLVIDE...

Seguir el tratamiento, acudir a las vistas médicas, hacerse los análisis y seguir las instrucciones de su médico. Estas medidas ayudan a mantener controlada su enfermedad tanto como los tratamientos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Profesionales implicados en el Lupus

El Lupus es un ejemplo de enfermedad multisistémica, por eso es importante que su manejo sea compartido por equipos multidisciplinares. Estos equipos deben estar liderados y coordinados por médicos con formación, experiencia y dedicación específica a las enfermedades autoinmunes, que en España son en su mayoría reumatólogos o internistas. Además, dependiendo del tipo de manifestaciones concretas en cada paciente, puede ser necesaria la participación de otras especialidades:

- ✓ Nefrólogos
- ✓ Dermatólogos
- ✓ Hematólogos
- ✓ Neurólogos
- ✓ Inmunólogos
- ✓ Neumólogos
- ✓ Cardiólogos
- ✓ Endocrinólogos
- ✓ Obstetras y ginecólogos
- ✓ Psiquiatras

También es muy importante la implicación de los médicos de Atención Primaria y su adecuada coordinación con los facultativos hospitalarios. Asimismo, cada vez se implica más en la atención a pacientes con Lupus a enfermeras, psicólogos, fisioterapeutas, trabajadores sociales…

Es muy importante que el trabajo de los diferentes profesionales esté coordinado, así como asegurar una fácil accesibilidad y rápida respuesta en situaciones de necesidad de los pacientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y estamos pendientes su actualización.

RECUERDE:

Visite a su médico regularmente. Estas visitas le ayudarán a usted y a su médico a:

- ✓ Detectar cambios en los síntomas
- ✓ Prevenir los brotes y las complicaciones del lupus
- ✓ Ajustar el plan de tratamiento
- ✓ Detectar los efectos secundarios del tratamiento

En muchas ocasiones deberán intervenir y actuar de forma conjunta varios especialistas en su plan de tratamiento y seguimiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y están pendientes su actualización.

Embarazo y anticonceptivos

Las mujeres con Lupus pueden tener bebés sanos. Es importante involucrar al equipo de atención médica durante su embarazo, en estrecha colaboración con el ginecólogo/obstetra. Existen algunas consideraciones a tener en cuenta si usted está pensando quedar embarazada:

✓ El embarazo en las mujeres con Lupus se considera de alto riesgo; sin embargo, la mayoría de mujeres tiene embarazos sin complicaciones.

✓ Si bien el embarazo es de alto riesgo, éste no es igual en todos los casos, ya que depende de la gravedad de la enfermedad, características personales o tratamiento recibido.

✓ Las mujeres embarazadas con Lupus deben visitar al médico más a menudo.

✓ Un brote de Lupus podría ocurrir en cualquier momento del embarazo pero, con una buena planificación, suelen ser leves.

✓ Es importante una planificación cuidadosa antes del embarazo e intentar que éste se produzca tras un período de 6 a 12 meses de enfermedad bien controlada, con bajo nivel de tratamientos.

RECUERDE:

Si está pensando quedarse embarazada, no dude consultarlo con su médico. Su médico le ayudará a planificar su embarazo y le asesorará durante la gestación.

En cuanto a las medidas anticonceptivas, debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

✓ Las mujeres con Lupus que no desean quedar embarazadas o que toman medicamentos que pueden ser perjudiciales para el bebé tal vez deseen un método confiable para el control de la natalidad. Estudios recientes han demostrado que algunos anticonceptivos orales (píldora) son prácticamente inocuos para las mujeres con Lupus inactivo y sin otros factores de riesgo de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

trombosis, como los anticuerpos antifosfolípido o el consumo de tabaco, siempre que las dosis de estrógenos que contengan sean bajas.

✓ Los beneficios de la píldora pueden superar a los riesgos en muchas pacientes. En cualquier caso, deben ser su médico habitual y su ginecólogo los que realicen una evaluación de su caso y le informen de las medidas más apropiadas para usted.

RECUERDE:

Si está pensando iniciar medidas anticonceptivas, no dude consultarlo con su médico. Su médico puede ayudarle y darle consejos valiosos respecto a la anticoncepción.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Estilos de vida y autocuidado

El estilo de vida y los hábitos de autocuidado pueden mejorar su calidad de vida y el control de su enfermedad. Tenga en cuenta los siguientes consejos:

✓ Practique ejercicio aeróbico (caminar, nadar, montar en bicicleta, etc.) de forma regular (2 o 3 veces por semana, en sesiones de 30 a 60 minutos, en función de sus posibilidades).

✓ Evite el sobrepeso y el sedentarismo.

✓ Evite el consumo de tabaco, de esta manera ayudará a disminuir la actividad del Lupus, aumentar la eficacia de alguno de sus tratamientos y reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

✓ Si consume alcohol, hágalo con moderación y consulte a su médico si existe alguna interacción con su tratamiento habitual.

✓ Siga una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3 (pescado azul, marisco, almendras, nueces).

✓ Si decide planificar una dieta, no olvide consultar con su médico. Él podrá evaluar posibles carencias de determinados elementos como hierro, ácido fólico, vitamina B12, calcio y vitamina D.

✓ Evite la exposición excesiva al sol. Las exposiciones prolongadas pueden agravar la enfermedad e incluso desencadenar un brote grave. Protéjase a diario (incluyendo los días nublados) con cremas de protección solar (>SPF 50+) de calidad, y renueve la aplicación a lo largo del día (especialmente en caso de sudoración y tras cada baño de playa/piscina). Utilice ropa que cubra las zonas más sensibles. Procure no ir a la playa en las horas más cercanas al mediodía, cuando el sol puede ser más dañino. Algunos pacientes pueden ser muy sensibles al sol y requerir medidas de protección más drásticas. Consulte a su especialista habitual para individualizar estas medidas.

✓ Desarrolle hábitos de vida que le ayuden a reducir el estrés (adapte las actividades o sus objetivos diarios acorde a su estado físico, practique técnicas de relajación, repose a mediodía, etc.).

✓ Descanse lo suficiente (se recomienda dormir una media de 7-8 horas/día).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

✓ Desarrolle un sistema de apoyo, rodeándose de personas de su confianza, capaces de comprender su proceso de salud (familiares, amigos, asociaciones de pacientes, etc.).

✓ Adopte una actitud participativa, activa y colaborativa en su enfermedad y no responsabilice exclusivamente a su médico, familiares o cuidador de su estado.

NO OLVIDE QUE...

Los pacientes que están informados y participan activamente en su tratamiento:

- ✓ Toman de forma más adecuada sus medicamentos
- ✓ Tienen menos dolor
- ✓ Necesitan menos visitas al médico
- ✓ Tienen más confianza en sí mismos
- ✓ Permanecen más activos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Papel del familiar y cuidador

Los pacientes con Lupus pueden vivir momentos difíciles. En ocasiones, la familia debe adaptarse a cambios en sus actividades diarias y de ocio. Los familiares deben entender bien en qué consiste la enfermedad y sus posibles limitaciones, así como el estilo de vida que le conviene llevar. Mantener un buen clima familiar es muy positivo. Para ello, puede ayudarle compartir sus temores y sentimientos.

Para los familiares, cuidadores, o personas que conviven con el paciente con Lupus, los siguientes consejos pueden ser útiles para ayudarlo:

✓ Trate de no ser sobreprotector. No le puede devolver la salud pero mostrar sobreprotección puede generar que la persona afectada se sienta incapaz para valerse por sí misma.

✓ Trate de ser positivo y controlar las anticipaciones catastróficas relacionadas con la enfermedad. Habrá días malos, pero no se desanime. Recuerde que los pensamientos negativos son sólo eso, pensamientos, no son hechos.

✓ Intente comprender posibles cambios bruscos de humor en la persona afectada. El Lupus, dependiendo de la gravedad, puede generar un impacto muy significativo en la vida de las personas, obligando a cambiar los hábitos cotidianos y, en muchos casos, a perder la autonomía. Ante este cambio de realidad, es frecuente que las personas con Lupus sientan frustración y expresen rabia, entre otras emociones. Muéstrese paciente y compasivo; no es algo personal con usted.

✓ Busque información fiable sobre el Lupus en páginas de Sociedades Médicas o Asociaciones de Pacientes (más información en **¿Dónde puedo obtener más información?**). Desconfíe de páginas que ofrecen curación a su enfermedad o que no tiene el respaldo de expertos.

✓ Si considera que necesita orientación o información sobre otras ayudas a las que pueda optar, busque el asesoramiento de un trabajador social en su centro de salud, hospital o ayuntamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

✓ Podrá encontrar apoyo y asesoramiento de personas con experiencias similares en asociaciones de pacientes.

Si la persona afectada es su pareja, tenga en cuenta que:

✓ Tiene que intentar que la enfermedad no se adueñe de sus vidas. Su pareja no es una víctima, ni usted tampoco. No es responsable del Lupus de su pareja. Sea honesto con su pareja y consigo mismo.

✓ Haga una lista de las actividades con las que los dos pueden disfrutar.

✓ Saque tiempo para usted, encontrando cosas que le hagan dejar de pensar en la enfermedad de su pareja.

✓ Busque un momento para tomarse también un descanso, con alguna actividad lúdica fuera de casa. Para reemplazarle en el cuidado, pida ayuda a familiares, amigos o a alguna asociación de pacientes. Así no se agobiará por dejar a su pareja sola.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

¿Qué debo tener en cuenta cuando visite a mi médico?

Durante la visita a su centro de salud u hospital, en el proceso de evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de su enfermedad va a tratar con diferentes profesionales. Para facilitar la relación y la comunicación con ellos, pueden tener en cuenta las siguientes sugerencias:

✓ Antes de su cita prepare lo que quiere decir. Usted es la persona que mejor conoce sus síntomas y su información puede resultarle muy valiosa al profesional que le atienda. Lo que le diga a su médico acerca de sus síntomas, problemas, actividades, familia y estilo de vida le ayudará a determinar el mejor plan a seguir.

✓ Le puede ayudar preparar una lista con la respuesta a preguntas como:

- ¿Qué síntomas tiene?
- ¿Cuándo han empezado estos síntomas y qué hace que empeoren o mejoren?
- ¿Ha tenido antes algún tratamiento para el Lupus? Si es así, ¿cuál ha sido?
- ¿Está recibiendo tratamiento para alguna otra enfermedad? o ¿cuáles son los medicamentos que toma normalmente?

✓ Recuerde que debe llevar siempre el tratamiento que está tomando y los informes clínicos disponibles.

✓ Advierta sobre cualquier alergia a medicamentos que pudiera tener.

✓ Debe informar sobre cualquier sustancia, medicamento, producto de herbolario o medicina "alternativa" que esté tomando.

✓ No tema preguntar por aquellas cuestiones que no le han quedado claras.

✓ Solicite que la información se le proporcione en un lenguaje sencillo y comprensible.

✓ Es posible que desee que le acompañe a su cita médica un familiar o amigo. Tome notas si esto le ayuda, o solicite la información por escrito.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

RECUERDE:

Usted es la parte más importante en este proceso, por tanto es conveniente que exprese sus necesidades y preferencias tanto durante el diagnóstico como con las distintas opciones de tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

¿Dónde puedo obtener más información?

Además del centro de salud u hospital donde acude habitualmente, existen otras organizaciones, como son las asociaciones de pacientes y familiares, que pueden ofrecerle consejo y ayuda. También hay páginas web en Internet en las que puede encontrar información adicional sobre el Lupus.

Asociaciones de Pacientes

MADRID NACIONAL	
Nombre:	FELUPUS (Federación Española de Lupus)
Ámbito de actuación:	Nacional
Dirección:	C/ Moreto nº 7, 5º derecha, despacho 5
CP:	28014
Localidad:	Madrid
Provincia:	Madrid
Teléfono/s:	918 251 198 / 674 250 527/ 674 250 474 (
E-mail:	felupus@felupus.org
Web:	www.felupus.org
ANDALUCÍA	
Nombre:	ALAL (Asociación de Autoinmunes y Lupus de Almería)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	Antigua Plaza de Abastos de Regiones s/n (entrada por C/ Santa Marta)
CP:	04006
Localidad:	Almería
Provincia:	Almería
Teléfono/s:	950 228 082 / 659 965 694 / 619 271 728
E-mail:	asociaciondelupusalal@hotmail.com
Web:	www.alal.es
Nombre:	ACOLU (Apoyo a la Convivencia con el Lupus en Córdoba)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	Centro cívico Norte. Avda. Cruz de Juárez, s/n
CP:	14006
Localidad:	Córdoba

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Provincia:	Córdoba
Teléfono/s:	622 630 102
E-mail:	acolu@hotmail.com
Web:	No disponible
Nombre:	LUPUS GRANADA (Asociación Granadina de Lupus)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	C/ Escultor Navas Pareja, local 2
CP:	18006
Localidad:	Granada
Provincia:	Granada
Teléfono/s:	958 819 118
E-mail:	granadalupus@telefonica.net
Web:	facebook.com/asociacion.granadinadelupus
Nombre:	HULUA (Huelva Lúpicos Asociados)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	C/ Virgen de la Esperanza Coronada nº 8, bajo
CP:	21001
Localidad:	Huelva
Provincia:	Huelva
Teléfono/s:	959 280 067/ 959 253 462
E-mail:	huelvahulua@gmail.com
Web:	No disponible
Nombre:	ALUJA (Asociación Jienense de Lupus)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	C/ Virgen de la Cabeza nº 10, bajo Izq.
CP:	23008
Localidad:	Jaén
Provincia:	Jaén
Teléfono/s:	953 883 528 / 616 593 704
E-mail:	aluja2001@hotmail.com
Web:	www.aluja.org

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Nombre:	ALA (Asociación Malagueña de Lupus)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	C/ Lagunillas nº 25, locales 3 y 4
CP:	29012
Localidad:	Málaga
Provincia:	Málaga
Teléfono/s:	952 266 504
E-mail:	lupusmalaga@gmail.com
Web:	No disponible
Nombre:	ALUS (Asociación Autoinmunes y Lúpicos de Sevilla)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	C/ Ronda de Capuchinos nº 2, local 16, E2
CP:	41003
Localidad:	Sevilla
Provincia:	Sevilla
Teléfono/s:	954 531 155
E-mail:	alusevilla@alusevilla.org
Web:	www.alusevilla.org
ARAGÓN	
Nombre:	ALADA (Asociación de Lupus de Aragón)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Honorio García Condoy nº 12, bajo
CP:	50007
Localidad:	Zaragoza
Provincia:	Zaragoza
Teléfono/s:	976 379 024 / 618 143 405 / 630 538 672
E-mail:	asociaciondelupusdearagon@gmail.com
Web:	alada-lupus.blogspot.com
ASTURIAS	
Nombre:	ALAS (Asociación de Lúpicos de Asturias)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Instituto nº 17, 2º A
CP:	33201
Localidad:	Gijón

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Provincia:	Asturias
Teléfono/s:	985 172 500
E-mail:	lupusasturias@telefonica.net
Web:	www.lupusasturias.org
BALEARES	
Nombre:	AIBLUPUS (Asociación de Lupus de Islas Baleares)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Sor Clara Andreu nº 55
CP:	07010
Localidad:	Palma de Mallorca
Provincia:	Palma de Mallorca
Teléfono/s:	971 498 777
E-mail:	aiblupus@hotmail.com
Web:	facebook.com/groups/309533659072369
CANARIAS	
Nombre:	CANALUP (Asociación Canaria de Lupus)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Dr. José Juán Megías nº 8
CP:	35005
Localidad:	Las Palmas de Gran Canaria
Provincia:	Las Palmas de Gran Canaria
Teléfono/s:	672 216 769
E-mail:	canariaslupus@hotmail.com
Web:	http://www.canalup.org/
CANTABRIA	
Nombre:	ALDEC (Asociación Lupus de Cantabria)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ General Dávila nº 89, 1º
CP:	39006
Localidad:	Santander
Provincia:	Cantabria
Teléfono/s:	942 238 501
E-mail:	lupuscantabria@gmail.com
Web:	www.lupuscantabria.com
CATALUÑA	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Nombre:	ACLEG (Asociación Catalana de Lupus Eritematoso Generalizado)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Providencia nº 42. Hotel de Entidades (Barrio de Gracia)
CP:	08024
Localidad:	Barcelona
Provincia:	Barcelona
Teléfono/s:	626 891 221
E-mail:	acleg@hotmail.com
Web:	http://acleg.entitatsbcn.net
CASTILLA - LA MANCHA	
Nombre:	ALMAN (Asociación de Lupus de La Mancha)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	Apartado de Correos nº 176
CP:	13080
Localidad:	Ciudad Real
Provincia:	Ciudad Real
Teléfono/s:	601 275 005
E-mail:	alupusmancha@gmail.com
Web:	www.almanclm.es
CASTILLA LEÓN	
Nombre:	ALELYSA (Asociación Leonesa de Lupus y Síndrome Antifosfolipídico)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	C/ Fraga Iribarne nº 3 CEAS "CANSECO"
CP:	24009
Localidad:	Ceas de Armunica
Provincia:	León
Teléfono/s:	636 563 138
E-mail:	alelysa @gmail.com
Web:	www.alelysa.org
Nombre:	ASALU (Asociación Salmantina de Lupus)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	C/ La Bañeza nº 7

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

CP:	37006
Localidad:	Salamanca
Provincia:	Salamanca
Teléfono/s:	686 922 422
E-mail:	jumar1980@eresmas.com
Web:	www.asalu.org
Nombre:	ASVEL (Asociación Vallisoletana de Enfermos de Lupus)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	C/ Imperial nº 7, 6º dcha.
CP:	47003
Localidad:	Valladolid
Provincia:	Valladolid
Teléfono/s:	675 67 22 65
E-mail:	anamaria.rivera70@gmail.com
Web:	http://www.felupus.org
EXTREMADURA	
Nombre:	ALUEX (Asociación de Lupus de Extremadura)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Gerardo Ramírez Sánchez, s/n.
CP:	06011
Localidad:	Badajoz
Provincia:	Badajoz
Teléfono/s:	644 549 491
E-mail:	agal@lupusgalicia.org
Web:	http://www.aluex.es/
GALICIA	
Nombre:	AGAL (Asociación Gallega de Lupus)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	Rúa Solís, s/n. Eirís de Arriba (detrás del CHUAC)
CP:	15009
Localidad:	La Coruña
Provincia:	La Coruña
Teléfono/s:	981 240 072

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

E-mail:	agal@lupusgalicia.org
Web:	www.lupusgalicia.org
MADRID	
Nombre:	AMELYA (Asociación Madrileña de Lupus y Antifosfolipídico)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Martínez Izquierdo nº 40
CP:	28028
Localidad:	Madrid
Provincia:	Madrid
Teléfono/s:	913 558 726
E-mail:	info@lupusmadrid.com / rrss@lupusmadrid.com
Web:	www.lupusmadrid.com
Nombre:	Asociación Lúpicos Solidarios de Madrid
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Canadilla nº 13, 4ºA. Las Rozas de Madrid
CP:	28231
Localidad:	Madrid
Provincia:	Madrid
Teléfono/s:	916 378 093/ 636 375 329
E-mail:	lupicossol@gmail.com
Web:	http://www.lupicossol.blogspot.com
MURCIA	
Nombre:	AMLEA (Asociación Murciana de Lupus y otras Enfermedades Afines)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	C/ Galicia nº 11. Molina de Segura
CP:	30500
Localidad:	Molina de Segura
Provincia:	Murcia
Teléfono/s:	696 458 177
E-mail:	lupusmurcia@gmail.com
Web:	No disponible
NAVARRA	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Nombre:	ADELUNA (Asociación de Lupus de Navarra)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	Centro de Asociaciones San Gregorio. San Gregorio nº 28
CP:	31001
Localidad:	Pamplona
Provincia:	Navarra
Teléfono/s:	619 808 417
E-mail:	adeluna1@hotmail.com
Web:	No disponible

COMUNIDAD VALENCIANA

Nombre:	AVALUS (Asociación Valenciana de Afectados de Lupus)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	Avenida Ecuador nº 61, puerta 15
CP:	46025
Localidad:	Valencia
Provincia:	Valencia
Teléfono/s:	962 034 288 / 676 059 792 /645 473 939
E-mail:	lupusvalencia@gmail.com
Web:	www.lupusvalencia.org

PAÍS VASCO

Nombre:	ADELES–VIZCAYA (Asociación de Ayuda a los Enfermos de Lupus de Vizcaya)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	Apartado de Correos 20175
CP:	48004
Localidad:	Bilbao
Provincia:	Vizcaya
Teléfono/s:	636 799 617
E-mail:	lupus_bizkaia@yahoo.es
Web:	No disponible

Nombre:	ADELES - ALAVA (Asociación de Enfermos de Lupus de Álava)
Ámbito de actuación:	Provincial

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Dirección:	C/ Pintor Vicente Abreu nº 7, Bajo
CP:	01008
Localidad:	Victoria Gasteiz
Provincia:	Álava
Teléfono/s:	945 225 454
E-mail:	lupusalava@euskalnet.net
Web:	www.adeles.es

Recursos de internet

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE LUPUS

http://www.felupus.org/felupus.php

CENTRO NACIONAL DE DISTRIBUCIÓN DE INFORMACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE ARTRITIS Y ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS Y DE LA PIEL (NIAMS)

http://www.niams.nih.gov/portal_en_espanol/Informacion_de_salud/Lupus/default.asp

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA

http://www.ser.es/

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH / INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD

http://www.nih.gov/

LUPUS COMPANION

https://itunes.apple.com/us/

THE LUPUS APP

https://play.google.com/store/apps/details?id=com.svtech.lupus&hl=es

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 13. Glosario de términos

Aleatorización: Procedimiento por el que la selección de una muestra o la asignación a un tratamiento u otro, o a placebo, se hace por mecanismos de azar.

Análisis de coste-efectividad: Evaluación de los resultados obtenidos en términos de incremento del beneficio terapéutico que se deriva de los costes extraordinarios. Este análisis valora si los beneficios aportados compensan el coste añadido. El resultado se expresa como la razón entre el coste y la efectividad, midiéndose los costes en unidades monetarias y los beneficios en términos de unidades de efectividad, como años de vida ganados.

Análisis por intención de tratar: Análisis de los resultados de todos los pacientes incluidos en un estudio, manteniendo intacta la asignación aleatoria. De esta manera se evita el sesgo que se produce al excluir del análisis a todos aquellos pacientes que han tenido un seguimiento incompleto, o al cambiar de grupo asignado inicialmente. Los análisis por intención de tratar están recomendados en la evaluación de la efectividad, puesto que reflejan la falta de cumplimiento y los cambios en el tratamiento que probablemente ocurran cuando la intervención se utilice en la práctica clínica.

Análisis por protocolo (o de casos válidos): Análisis que se limita a incluir únicamente a los pacientes que hayan completado el estudio, de los que se disponga de todos los datos previstos y sin irregularidades ni violaciones del protocolo. Se acerca más al efecto del tratamiento en las condiciones óptimas de uso. Si este tipo de análisis llega a las mismas conclusiones que el análisis por intención de tratar, podemos considerar que los resultados del ensayo son más fiables.

Astenia: Cansancio ante mínimos esfuerzos, disminución de la capacidad funcional, debilidad definida como la sensación anticipada de incapacidad de iniciar cualquier actividad, disminución de la capacidad de concentración, alteración de la memoria y labilidad emocional.

Calidad metodológica (sinónimo: véase Validez): Grado en el que el diseño y desarrollo de un ensayo clínico han evitado probables errores sistemáticos (sesgos). La variación en la calidad de los estudios puede explicar la variación de los resultados de los ensayos clínicos incluidos en una revisión sistemática. Los ensayos clínicos diseñados de manera más rigurosa (con mejor calidad) probablemente proporcionen resultados que están más cerca de la "verdad".

Cegamiento (sinónimo: véase Enmascaramiento): Conservación en secreto, ante los participantes en el estudio o los investigadores, de la asignación a cada grupo (p.ej. al de tratamiento o control). El cegamiento se usa como protección frente a la posibilidad de que el conocimiento de la asignación pueda afectar la respuesta del paciente al tratamiento, el comportamiento de los profesionales sanitarios (sesgo de realización) o la valoración de los resultados (sesgo de detección). El cegamiento no siempre es posible (p.ej. cuando se compara un tratamiento quirúrgico frente a uno farmacológico). La importancia del cegamiento depende de cuán objetiva sea la medida del resultado. El

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

cegamiento es más importante para medidas de resultado menos objetivas, tales como las de dolor o calidad de vida. (Véase también simple ciego, doble ciego y triple ciego.)

***Cochrane Library*:** Conjunto de bases de datos producida por la Colaboración Cochrane, publicado en disco y CDROM y actualizado trimestralmente, que contiene la Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos (*Cochrane Controlled Trials Register*), la Base de datos de Resúmenes de Efectividad (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), la Base de datos Cochrane de Metodología de Revisiones (*Cochrane Review Methodology Database*), e información acerca de la Colaboración Cochrane.

Cocientes de probabilidad (positivo y negativo): Resultado combinado de la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica. El «cociente de probabilidad positivo» (CP+) expresa cuán probable es un resultado positivo entre los enfermos que entre los no enfermos. El «cociente de probabilidad negativo» (CP-) expresa cuán probable es un resultado negativo entre los enfermos que entre los no enfermos. Los cocientes de probabilidad permiten transformar la probabilidad pre-prueba, es decir, la probabilidad de que el individuo tenga la enfermedad antes de aplicar la prueba (estimada a partir de la anamnesis y de las pruebas previas), en una probabilidad post-prueba. Sin que exista una regla fija, se estima que los cambios que pueden causar estos coeficientes según su resultado son:

CP + > 10 o CP - < 0,1 = capacidad alta para confirmar y/o descartar el diagnóstico.

5 < CP + < 10 o 0,1< CP - < 0,2 = capacidad moderada.

2 < CP + < 5 o 0,2 < CP - < 0,5 = capacidad baja.

1 < CP + < 2 o 0,5 < CP - < 1 = capacidad insignificante.

Comorbilidad: Presencia de varias enfermedades añadidas o asociadas.

Consistencia: Se refiere al grado en que los resultados obtenidos por un procedimiento de medida pueden ser reproducidos. La falta de consistencia puede surgir de las divergencias entre los observadores o los instrumentos de medida, o bien por la inestabilidad de la variable que se mide.

Control: En los ensayos clínicos que comparan dos o más intervenciones, un control es una persona del grupo de comparación que recibe un placebo, ninguna intervención, la atención convencional o algún otro tipo de prestación.

En los estudios de casos y controles, un control es una persona en el grupo de comparación sin la enfermedad o desenlace de interés.

En estadística, controlar significa ajustar o tener en cuenta las influencias u observaciones externas.

También se denominan de control a los programas dirigidos a reducir o eliminar una enfermedad, especialmente aplicado a las enfermedades transmisibles (infecciosas).

Correlación: Grado de relación entre dos variables. La medida utilizada es el coeficiente de correlación (r) que cuantifica la relación lineal entre la exposición y la enfermedad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Cuidador: Persona que presta apoyo desinteresado y voluntario a las personas afectadas que, o bien convive con el paciente, o bien dedica una parte de su tiempo (superior a 20 h semanales) a la atención de los pacientes.

Densidad mineral ósea (DMO): Para el diagnóstico de osteoporosis se recomienda la medición de DMO, medida por densitometría radiológica dual (DXA) central, valorando el T-score (comparación del valor del paciente, con el valor de referencia de población adulta joven del mismo sexo y de la misma raza) y aplicar los criterios de la OMS2. La comparación se establece entre la DMO individual y la DMO de adultos jóvenes (20-35 años) y sanos del mismo sexo. Se obtiene a partir del valor de la DMO del paciente menos el valor medio de la DMO en los adultos jóvenes dividido por la desviación estándar de la DMO de los adultos jóvenes del mismo sexo. Se asigna al paciente una T-score, que es el número de desviaciones estándar (DE) por encima o por debajo de la DMO media para adultos jóvenes normales, como se indica a continuación:

DMO normal: una T-score ≥ -1,0.

Osteopenia (DMO baja): una T-score entre -1,0 y -2,4.

Osteoporosis: una T-score ≤ -2,5.

Osteoporosis establecida (grave): describe a pacientes con una T-score inferior a -2,5 que además presenta una fractura por fragilidad.

Densitometría ósea: Se engloban en esta definición aquellas pruebas diagnósticas no invasivas que miden la masa ósea en diferentes partes del esqueleto por medio de técnicas que pueden utilizar o no la radiación ionizante. Entre las técnicas ionizantes se encuentran las que utilizan los rayos gamma, como la densitometría fotónica simple, la densitometría fotónica dual, el análisis de activación de neutrones y el recuento de radiaciones Compton; estas dos últimas todavía en fase experimental. En cambio, los rayos X son las radiaciones ionizantes que utilizan la radiogrametría y la fotodensitometría, que actualmente se encuentran obsoletas, la densitometría radiológica simple, la densitometría radiológica dual (DXA) y la tomografía computadorizada cuantitativa.

Diferencia (estandarizada) de medias: Diferencia entre dos medias dividida por una estimación de la desviación estándar interna del estudio. Cuando un resultado (como puede ser el dolor) se mide de una manera diferente en los diferentes estudios (utilizando diferentes escalas) puede no ser posible comparar directamente o combinar los resultados de los estudios de una revisión sistemática. Si se expresan los efectos como un valor estandarizado, los resultados sí pueden combinarse puesto que entonces no tienen unidades. Las diferencias estandarizadas de medias a veces se denominan índice d.

Doble ciego: Ensayo clínico en el que ni los participantes ni los investigadores son conscientes de qué intervención ha sido administrada a los participantes. El propósito de cegar a los participantes (tanto a los receptores como a los proveedores de la asistencia) es prevenir el sesgo de realización (performance bias). El objetivo de cegar a los investigadores (los evaluadores del resultado, que pueden ser los proveedores de la asistencia) es prevenir el sesgo de detección. (Véase también cegamiento, simple ciego, triple ciego y ocultación de la asignación).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Efectividad: Grado en el que una intervención una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en la práctica habitual, en condiciones no experimentales, consigue un resultado beneficioso. Por este motivo, aquello que resulta eficaz para los participantes de un ensayo clínico, puede no ser efectivo en la población general, debido a condicionantes como el cumplimiento terapéutico o las características propias de la población.

Los ensayos clínicos que valoran la efectividad son denominados a veces ensayos clínicos de gestión (Management trials). (Véase también el término "intención de tratar").

Eficacia: Grado en el que una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica produce un resultado beneficioso bajo condiciones ideales, condiciones experimentales y/o controladas, como puede ser en el marco de un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos que valoran la eficacia se denominan a veces ensayos explicativos y se restringe su participación a las personas que cooperan completamente.

Eficiencia: Grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en relación con el esfuerzo empleado en términos de recursos humanos, materiales y costes. En general, se refiere a la utilización de los recursos estrictamente necesarios que produzcan la máxima efectividad.

Ejercicio físico: Actividad física recreativa, que se realiza en momentos de ocio o de tiempo libre, es decir fuera del trabajo o actividad laboral. Es una afición que obtiene una vivencia placentera, comunicativa, creativa y social de nuestras prácticas corporales. El ejercicio físico implica la realización de movimientos corporales planificados y diseñados específicamente para estar en forma física y gozar de buena salud. El término de ejercicio físico incluye gimnasia, baile, deporte y educación física.

Embase: Base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Enmascaramiento: Condición impuesta en un individuo o grupo de individuos con el propósito de que no conozcan o aprendan algún hecho de observación, como puede ser la asignación del tratamiento.

Ensayo clínico (sinónimos: ensayo terapéutico, estudio de intervención): Estudio experimental para valorar la eficacia y la seguridad de un tratamiento u otra intervención. Este término general incluye los ensayos clínicos controlados aleatorizados y los ensayos clínicos controlados.

Ensayo clínico aleatorizado: Ensayo clínico en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Ensayo clínico controlado: Se refiere a un estudio que compara uno o más grupos de intervención con uno o más grupos de comparación (de control). Aunque no todos los

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

estudios controlados son de distribución aleatoria, todos los ensayos clínicos son controlados.

Ensayo clínico cruzado: Tipo de ensayo clínico aleatorizado en el que los sujetos reciben dos o más tratamientos en periodos sucesivos que han sido determinados al azar, lo que permite que cada sujeto sea su propio control. Al reducir la variabilidad, estos ensayos son más eficientes y su potencia estadística es mayor. Para evitar que los efectos del primer tratamiento de la secuencia se manifiesten en el segundo periodo, se suele incluir entre los tratamientos periodos de lavado para evitar los efectos residuales.

Ensayo clínico en paralelo: Tipo de ensayo clínico aleatorizado en el que se asigna a unos pacientes a recibir el tratamiento control, mientras que a otros pacientes se les asigna el tratamiento experimental. Así, cada paciente solo recibe 1 de los tratamientos de estudio. Es el diseño más utilizado para evaluar la eficacia comparativa de los medicamentos.

Ensayo cuasi-experimental: Ensayo que utiliza un método cuasi-aleatorio de asignación de pacientes a diferentes alternativas asistenciales. Existe un riesgo mayor de sesgo de selección en los ensayos cuasi-aleatorios donde la asignación no se encubre adecuadamente, comparado con los ensayos clínicos controlados con una ocultación de la asignación adecuada.

Ensayo pivotal: Estudio que se considera esencial para conseguir el registro de un fármaco para una indicación. Son generalmente ensayos clínicos en fase III que demuestran la eficacia del fármaco frente a un placebo o un control. Algunas autoridades aceptan el registro de un fármaco si ha demostrado su eficacia en dos ensayos clínicos controlados con gran número de pacientes.

Especificidad: Referido a las pruebas diagnósticas, probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando realmente la enfermedad está ausente. Es decir, la proporción de verdaderos negativos (una prueba altamente específica da pocos resultados falsos positivos).

Estadísticamente significativo: En un estudio, se dice que las diferencias son estadísticamente significativas si la probabilidad de que las diferencias en el efecto encontradas al comparar dos grupos es menor de un nivel de significación previamente definido; esto es, que es muy poco probable que las diferencias observadas entre tratamientos o grupos comparados se deban al azar. Normalmente suele utilizarse un nivel de significación del 5%, y suele presentarse como $P<0,05$. No obstante, debe tenerse en cuenta que una diferencia entre tratamientos puede ser estadísticamente significativa pero que ello no siempre implica que la diferencia encontrada sea "clínicamente significativa" o relevante.

Estimación de efecto (sinónimo: efecto terapéutico): En estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, se denomina así a la relación observada entre una intervención y un resultado expresado, por ejemplo, como el número de pacientes necesario a tratar, odds ratio, diferencia de riesgos, riesgo relativo, diferencia estandarizada de medias o diferencia ponderada de medias.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y esta pendiente su actualización.

Estratificación: Técnica para controlar el efecto de las variables de confusión en el análisis de los datos. Consiste en evaluar la asociación en categorías homogéneas de la variable de confusión.

Estudio antes-después (o pre-post): Se basa en la medición y comparación de la variable respuesta antes y después de la exposición del sujeto a la intervención experimental. Los diseños antes-después con un solo grupo permiten al investigador manipular la exposición, pero no incluyen un grupo de comparación. Cada sujeto actúa como su propio control. Existe un riesgo mayor de sesgo de selección en los ensayos cuasialeatorios donde la asignación no se encubre adecuadamente, comparado con los ensayos clínicos controlados con una ocultación de la asignación adecuada.

Estudio ciego: Estudio en el que alguno de los implicados en el mismo no conoce qué persona está recibiendo uno u otro tratamiento o placebo. La ocultación del tratamiento se usa para prevenir que los resultados de una investigación resulten "influenciados" por el efecto placebo o por el sesgo del observador. Para valorar correctamente el cegamiento es necesario conocer quién en el estudio ha sido cegado (pacientes, investigadores, profesionales sanitarios, adjudicadores de resultados y/o estadísticos).

Estudio de casos y controles (sinónimos: estudio de casos-controles, case referent study): Estudio epidemiológico observacional en el que se seleccionan individuos con una determinada enfermedad o resultado de interés (casos) y se comparan con un grupo control apropiado sin la enfermedad o resultado de interés (controles) o en relación con la exposición previa de posibles factores de riesgo asociados a la enfermedad. La relación entre un factor (intervención, exposición o factor de riesgo) y el resultado de interés se examina comparando la frecuencia o nivel de dicho factor en los casos y en los controles. La medida que se utiliza para cuantificar la asociación es la razón de probabilidades (odds ratio). Los estudios de casos y controles son retrospectivos, pues siempre se desarrollan mirando atrás en el tiempo.

Por ejemplo, para determinar si la talidomida fue la causante de defectos congénitos, un grupo de niños con estas malformaciones (casos) pudo ser comparado con un grupo de niños sin aquellos defectos (controles). Entonces ambos grupos fueron comparados con respecto a la proporción de expuestos a la talidomida en cada uno de ellos a través de la toma de aquel medicamento por parte de sus madres.

Estudio de cohortes (sinónimos: estudio de seguimiento, de incidencia, longitudinal): Estudio observacional en el cual un grupo definido de personas (la cohorte) es seguido en el tiempo y en el que los desenlaces o resultados se comparan entre los subgrupos de la cohorte que estuvieron expuestos o no expuestos (o expuestos a diferentes niveles) a una intervención o a otro factor de interés. La medida de asociación que se utiliza en estos estudios es el riesgo relativo y el riesgo absoluto. Las cohortes se pueden constituir en el momento presente y seguidas prospectivamente (un estudio de cohortes concurrente) o identificadas a partir de registros históricos y seguidas en el tiempo hacia adelante desde aquel momento hasta ahora (un estudio de cohortes históricas). Puesto que no se utiliza una distribución aleatoria, se debe utilizar

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

un apareamiento o un ajuste estadístico para asegurar que los grupos de comparación sean tan similares como sea posible.

Estudio de cohortes retrospectivo: Tipo de estudio de cohortes en el que se comparan dos grupos respecto a la exposición en el pasado a un factor específico y a la presencia de la enfermedad en el presente. Para poder llevar este tipo de estudios es preciso disponer de un buen sistema de registro.

Estudio de pruebas diagnósticas: Los estudios sobre pruebas diagnósticas pueden cumplir dos objetivos. El primero, valorar el impacto de una o de varias estrategias diagnósticas en las decisiones clínicas o en los resultados en pacientes. Esta evaluación se realiza mediante ensayos clínicos o estudios comparativos no experimentales. Este tipo de planteamiento, aunque es el ideal, está disponible en muy pocas ocasiones. El segundo objetivo, tradicionalmente más frecuente, es conocer la capacidad diagnóstica de una prueba (capacidad para clasificar a una persona como sana o enferma). En este apartado nos referimos a este segundo objetivo. Su diseño se basa en una comparación entre la prueba que se estudia y el patrón oro (gold standard), que se aplican a un conjunto de pacientes, evaluándose los resultados en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos o cocientes de probabilidad.

Estudio de un caso (sinónimos: anécdota, historia de un caso, información de un caso individual): Estudio observacional no controlado que incluye una intervención y un resultado en una persona individual.

Estudio observacional (sinónimo: estudio no experimental): Estudio en el que se permite a la naturaleza seguir su curso. Los cambios o diferencias en una característica (p.ej. si la población recibió o no la intervención de interés) se estudian en relación a los cambios o diferencias en otra(s) (p.ej. si fallecieron o no), sin la intervención del investigador.

Suponen un mayor riesgo de sesgo de selección que los estudios experimentales (ensayos clínicos controlados aleatorizados).

Estudio prospectivo: En las evaluaciones de los efectos de las intervenciones sanitarias, estudio en el que las personas quedan divididas en dos grupos que son expuestas o no a la intervención o intervenciones de interés antes de que los resultados se hayan producido. Los ensayos clínicos controlados son siempre estudios prospectivos y los estudios de casos y controles nunca lo son. Los estudios de cohortes concurrentes son estudios prospectivos, mientras los estudios de cohortes históricas no lo son (véase también estudio de cohortes), a pesar de que en epidemiología un estudio prospectivo es a veces utilizado como un sinónimo para los estudios de cohortes. (véase estudio retrospectivo).

Estudio retrospectivo: Estudio en el que los sucesos o resultados han ocurrido a los participantes antes de que el estudio comenzara. Los estudios de casos y controles son siempre retrospectivos, mientras que los de cohortes a veces lo son y los ensayos clínicos controlados nunca (véase estudio prospectivo).

Estudio transversal o estudio de prevalencia: Estudio que examina la relación entre las enfermedades (u otras características sanitarias) y otras variables de interés que

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y este pendiente su actualización.

pueden existir en una población definida en un momento determinado en el tiempo: la secuencia temporal de causa y efecto no se puede establecer necesariamente en un estudio transversal.

Estudios de fase III: Ensayo destinado a evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento experimental en una muestra de pacientes más representativa de la población general a la que se destinará el medicamento. Estos estudios son preferentemente controlados, aleatorizados y enmascarados. En general, el grupo control lo constituye un fármaco de eficacia conocida (patrón) en esa enfermedad y es menos frecuente el uso de placebo.

Evidencia: Sinónimo de pruebas científicas. Traducción incorrecta de la voz inglesa evidence.

Exposición solar: Exposición a la radiación procedente del Sol. El sol tiene una gran importancia para la salud del hombre. Dependiendo de las características de la persona y del tiempo de exposición a sus radiaciones, va a producir sobre el organismo una serie de repercusiones que pueden ser positivas o negativas. Como aspecto positivo destaca el papel que desempeña el sol en la prevención de ciertas avitaminosis (falta o disminución de vitaminas). Concretamente, las radiaciones solares favorecen la producción de vitamina D, necesaria para metabolizar el calcio y evitar el raquitismo (enfermedad caracterizada por la deformación de los huesos, que afecta fundamentalmente a los niños). Como aspectos negativos, en la piel, la exposición solar inadecuada produce trastornos que pueden manifestarse a corto o a largo plazo.

Factor de riesgo: Es toda circunstancia (característica o estilo de vida de una persona, o de su entorno) que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.

Glucocorticoides: Compuestos químicos que se emplean como agentes farmacológicos y se utilizan con mucha frecuencia, siendo insustituibles para el tratamiento médico de muchas y muy variadas afecciones de diferentes órganos y sistemas debido a sus efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores. Su efectividad es indiscutible, pero su utilidad conlleva el riesgo de producir numerosos efectos adversos, de los cuales la osteoporosis es el más frecuente y preocupante.

Gold standard (patrón oro, patrón de referencia): Método, procedimiento o medida que queda ampliamente aceptado como el mejor disponible para servir de referencia y comparación con respecto a las nuevas intervenciones. Es de particular importancia en los estudios sobre la precisión de las pruebas diagnósticas. Por ejemplo, se utiliza a menudo la revisión manual como gold standard para la identificación de ensayos clínicos y sirve de referencia para las búsquedas electrónicas en las bases de datos, como por ejemplo MEDLINE.

Guía de práctica clínica (GPC): Conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

GuíaSalud: Biblioteca de Guías de Práctica Clínica (GPC) del Sistema Nacional de Salud (SNS). Es un organismo del SNS en el que participan las 17 Comunidades Autónomas, para promover la elaboración y uso de GPC y otras herramientas y productos basados en la evidencia científica. Su misión es potenciar la oferta de recursos, servicios y productos basados en la evidencia científica para apoyar la toma de decisión de los profesionales y de los pacientes en el SNS, así como impulsar la creación de redes de colaboradores y la cooperación entre entidades relacionadas con las GPC y la Medicina Basada en la Evidencia.

Heterogeneidad: En el contexto de una revisión sistemática, es la variabilidad o la diferencia entre los estudios en cuanto a las estimaciones de efectos. A veces se hace una distinción entre la «heterogeneidad estadística» (diferencias en los efectos reportados), «heterogeneidad metodológica» (diferencias en el diseño de los estudios) y «heterogeneidad clínica» (diferencias entre los estudios referidas a características clave de los participantes, a intervenciones o a medidas de resultado). Los tests estadísticos de heterogeneidad se utilizan para valorar si la variabilidad clínica en los resultados de los estudios (la magnitud de los efectos) es mayor que aquella que se esperaría hubiera ocurrido por azar.

Incidencia: Número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. Nos indica la probabilidad de que un individuo, libre de enfermedad, la desarrolle en un período determinado.

Intervalo de confianza (IC): Intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) que se estima que puede estar con un determinado grado de certeza. Margen de valores dentro de los cuales cabe esperar el valor real de la población con una determinada probabilidad. La probabilidad especificada se denomina nivel de confianza, y los puntos extremos del intervalo de confianza, límites de confianza (superior e inferior). Se utilizan en general intervalos de confianza con una probabilidad del 95%, aunque a veces se utilizan del 90% o del 99%.

Nota: los intervalos de confianza representan la probabilidad de cometer errores aleatorios, pero no de cometer errores sistemáticos (sesgos).

Medicina basada en la evidencia: Medicina basada en pruebas científicas.

Medline/PubMed: Base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine que incluye citas de artículos biomédicos extraídos de la base de datos de Medline y revistas científicas adicionales de acceso libre.

Meta-análisis: Técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohorte, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes. Permite en ocasiones establecer la eficacia de un tratamiento cuando los ensayos clínicos individuales tienen pocos pacientes, o los resultados son contradictorios. Pueden usarse directamente los resultados de los estudios publicados o bien partir de los datos individuales. Esta técnica también puede aplicarse con los estudios observacionales. También se utiliza para referirse a las revisiones sistemáticas que utilizan meta-análisis.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Método Delphi: Técnica de investigación cualitativa y de consenso, orientada hacia la explicación, comprensiva, dinámica, y el análisis de determinados fenómenos con el propósito de generar ideas, compartir experiencias e intuir tendencias para el futuro. Pretende analizar una realidad, alcanzando acuerdos sobre los que no se dispone de información concluyente. Es especialmente útil cuando se trabaja con elementos muy subjetivos, en los que resulta difícil determinar su valor intrínseco. El método se aplica por fases. Se procede a la formulación del problema y se selecciona un panel de expertos capacitados para contribuir al estudio con sus conocimientos y experiencias. Se determinan las preguntas que se someterán a estudio y se plantean éstas a los panelistas. Cuestionario anónimo que se pregunta a los panelistas en rondas sucesivas hasta alcanzar consenso. El estudio concluye con la elaboración de un informe que contiene los resultados finales de la encuesta.

Morbilidad: Proporción de personas que enferman en un lugar durante un periodo de tiempo determinado en relación con la población total de ese lugar.

Niveles asistenciales: Diferentes modalidades de atención clínica que se imparten a las personas dependiendo del tipo de atención y del lugar en que se realice dicha atención.

Osteopenia: Véase Densidad mineral ósea.

Osteoporosis: Enfermedad esquelética caracterizada por deterioro de la resistencia ósea, que predispone a una persona a un mayor riesgo de fractura según la definición de consenso del NIH de Estados Unidos. Véase Densidad mineral ósea.

Osteoporosis primaria: Osteoporosis explicada por los cambios involutivos del envejecimiento, así como por los cambios hormonales de la menopausia.

Osteoporosis secundaria: Osteoporosis causada o exacerbada por otras patologías o medicaciones. No siempre se puede hablar de una causa aislada sino que es relativamente frecuente que nos encontremos ante un conjunto de ellas implicadas. Las causas son múltiples: enfermedades genéticas, endocrinas, gastrointestinales, hematológicas, reumatológicas, nutricionales, farmacológicas, etc. La administración de glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria, suponiendo el 25% de casos de osteoporosis, y es causada por dichos agentes independientemente de la enfermedad tratada y del sexo y la edad del paciente.

Osteoporosis secundaria inducida por glucocorticoides: Es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. Es multifactorial, debido a la acción directa de los glucocorticoides sobre el metabolismo óseo y mineral, a lo que se añade el efecto catabólico sobre el músculo, que origina deterioro de la masa, fuerza y resistencia muscular y pérdida del efecto trófico sobre el hueso, con incremento además de la inestabilidad y el riesgo de caídas. En la pérdida ósea influyen la dosis diaria y el tiempo de administración (dosis acumulada). En los adultos, dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona o equivalentes, administradas durante períodos prolongados disminuyen la DMO en la columna vertebral y en la cadera. No se puede establecer con exactitud la dosis mínima por debajo de la cual no se produce pérdida ósea. Para algunos, las dosis inferiores a 10 mg/día no aumentan la pérdida ósea fisiológica, pero otros han constatado

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

que con una dosis promedio de 7,5 mg ya se produce disminución anormal de la DMO. Esta disminución se produce sobre todo en los seis primeros meses de tratamiento.

Placebo: Sustancia o intervención administrada a un paciente que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si este la recibe convencido de que esa sustancia o intervención posee realmente tal acción. En ensayos clínicos se utiliza con el objeto de discernir los efectos farmacológicos reales de las expectativas asociadas al tratamiento o de las fluctuaciones de la enfermedad.

Plasmaféresis: Técnica de purificación sanguínea extracorpórea diseñada para eliminar del plasma sustancias de alto peso molecular. Se realiza la extracción de grandes cantidades de plasma (usualmente entre 5 y 2 L) del paciente y su reemplazo por plasma recién congelado o almacenado.

Precisión: Grado en el que una medida se realiza sin error aleatorio y también grado de concordancia entre los valores medidos y los verdaderos. Sinónimo de repetibilidad, fiabilidad y confiabilidad. Se refiere a si un instrumento está midiendo algo de forma reproducible. La falta de precisión es debida a un error aleatorio y esencialmente atribuible a la variación muestral, que depende del tamaño de muestra y de las características estadísticas del estimador.

Prevalencia: Proporción de individuos de una población que presentan una enfermedad o una característica en un momento o período de tiempo determinado. Nos indica la probabilidad de que un individuo de una determinada población tenga una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado.

Reducción absoluta del riesgo: Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención, que resulta de restar la incidencia de la enfermedad o efecto observado del grupo control (tratamiento estándar, placebo o no intervención) de la incidencia de la enfermedad o efecto observado del grupo con intervención.

Reducción relativa del riesgo: Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención, que resulta de restar la incidencia de la enfermedad en el grupo control de la incidencia de la enfermedad en el grupo con la nueva intervención, y dividirlo por la incidencia de la enfermedad en el grupo control. Expresa la reducción de riesgo respecto al grupo control.

Revisión Cochrane: Resumen sistemático y actualizado de la evidencia científica más fiable acerca de los beneficios y riesgos de la atención sanitaria. Las revisiones Cochrane intentan ayudar a tomar decisiones prácticas. También se denomina así a una revisión sistemática realizada según la metodología de la Colaboración Cochrane y publicada en la Biblioteca Cochrane. Para que una revisión sea llamada «revisión Cochrane» debe estar incluida en la Parent database mantenida por la Colaboración Cochrane. La Parent database (Base de datos de Referencia) se compone de módulos de revisiones enviados por los Grupos Colaboradores de Revisión que están registrados en la Colaboración Cochrane. Las revisiones incluidas en uno de los módulos que componen la Parent database son revisadas por el equipo editorial de los Grupos Colaboradores de Revisión, tal como se describe en los diferentes módulos de cada uno de los grupos. Los revisores siguen las orientaciones publicadas en el Manual Cochrane para Revisores. Los métodos específicos utilizados en una revisión se describen en el

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

texto. Las revisiones Cochrane se preparan utilizando el software Review Manager (Revman) proporcionado por la Colaboración y que se ajusta a un formato estructurado.

Revisión sistemática (RS): Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Se trata de un método utilizado para analizar una cuestión formulada claramente, y que utiliza una sistemática explícita para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, así como para obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión. Se pueden utilizar o no métodos estadísticos (meta-análisis) para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos. Véase también Revisión Cochrane.

Riesgo relativo (RR) (también cociente de riesgos): Medida epidemiológica de asociación obtenida de los estudios de cohortes que resulta de dividir la incidencia de enfermedad de la población expuesta por la incidencia en la población no expuesta, indicando la probabilidad de desarrollar una enfermedad en el grupo expuesto relativo a los no expuestos. Se determina por el cociente del riesgo en el grupo de intervención dividido por el riesgo en el grupo control. El riesgo (proporción, probabilidad o tasa de eventos) es el cociente del número de personas con una característica en un grupo dividido por el total de miembros del grupo.

RR = 1 indica que no hay diferencia entre los grupos que se comparan. Para resultados indeseables, un riesgo relativo menor de 1 indica que la intervención fue eficaz al reducir el riesgo de aquel evento.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Agencia escocesa multidisciplinar que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas. Tiene como objetivos mejorar la calidad de la atención sanitaria para los pacientes escoceses con el fin de reducir la variabilidad en la práctica clínica habitual y en los resultados a partir del desarrollo y diseminación de GPC de ámbito nacional que contienen recomendaciones para la práctica efectiva basada en la evidencia actual.

Sensibilidad: Proporción de individuos realmente enfermos que han sido clasificados como tales mediante la utilización de una prueba diagnóstica, con lo que una prueba altamente sensible daría pocos resultados falsos negativos. Se calcula mediante el cociente entre los pacientes correctamente diagnosticados y el total de pacientes que presentan la enfermedad (a / a + c).

Serie clínica (también serie de casos): Estudio observacional no controlado que incluye una intervención y un resultado para más de una persona, donde se describe la experiencia con un grupo de pacientes con un diagnóstico similar, sin grupo de comparación.

Sesgo: Es un error o desviación sistemática en los resultados o inferencias de un estudio debido a factores que dependen de la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos, y que pueden conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la verdad o incorrectas acerca de los objetivos de una investigación. En los estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, los sesgos pueden surgir de las diferencias sistemáticas en las características de los grupos que se comparan

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

(sesgo de selección), en la asistencia prestada o la exposición a otros factores, a parte de la intervención de interés (sesgo de realización), en los abandonos o exclusiones de las personas incluidas inicialmente en el estudio (sesgo de desgaste) o en la evaluación de las variables de resultado (sesgo de detección). Los sesgos no necesariamente suponen una imputación de prejuicio, como podría ser las preferencias de los investigadores por unos resultados concretos, lo cual difiere del uso convencional de esta palabra para hacer referencia a un punto de vista partidario. Se han descrito muchas variedades de sesgos. (Ver también calidad metodológica, validez).

Significación estadística: Estimación de la probabilidad de que un efecto tan amplio o más que el que es observado en un estudio haya ocurrido a causa del azar. Define el riesgo de equivocarse asumido por el investigador al rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad esta es verdadera (probabilidad de cometer el error de tipo I). Habitualmente se expresa como el valor *P*. Así, por ejemplo un valor *P* de 0,049 para una diferencia de riesgo del 10% significa que hay menos de una sobre 20 probabilidades (0,05) de que un efecto o una asociación tan grande o más como este haya ocurrido por azar y, por tanto podría decirse que los resultados son estadísticamente significativos al nivel de una P=0,05.

El punto de corte para la significación estadística se sitúa habitualmente en el 0,05, pero a veces en el 0,01 o 0,10. Estos puntos de corte son arbitrarios y no tienen importancia específica. A pesar de que a menudo se hace, no es apropiado interpretar los resultados de un estudio de manera distinta en función del valor *P*, si este valor *P* es, por ejemplo, 0,055 o 0,045 (que son valores muy similares, no opuestos). Por convención se acepta habitualmente un riesgo inferior al 5% (P<0,05).

Simple ciego (sinónimo: enmascaramiento simple): Método en el que el investigador es conocedor del tratamiento o intervención que el participante recibe, pero no así el participante.

Véase cegamiento, doble ciego, triple ciego.

Validez (sinónimo: validez interna): Grado en que un resultado (o una medida o un estudio) se acerca probablemente a la verdad y está libre de sesgos (errores sistemáticos). La validez tiene algunos otros significados. Habitualmente va acompañada por una palabra o una frase que la califica; por ejemplo, en el contexto de la realización de una medición, se utilizan expresiones tales como validez de construcción, validez de contenido y validez de criterio. La expresión validez interna se utiliza a veces para distinguir este tipo de validez (el grado en el que los efectos observados son verdaderos para las personas del estudio) de la validez externa o generabilidad (el grado en el que los efectos observados en un estudio reflejan realmente lo que se espera encontrar en una población diana más amplia que las personas incluidas en el estudio).

Valor *P*: Probabilidad (cuyo valor oscila entre cero y uno) de que los resultados observados en un estudio o los resultados más extremos que los observados puedan haber ocurrido por azar. En un meta-análisis, el valor *P* para el efecto global evalúa la significación estadística global de la diferencia entre los grupos tratamiento y control, mientras que el valor *P* para los estudios de heterogeneidad objetiva la significación estadística de las diferencias entre los efectos observados en cada estudio.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Valor predictivo negativo: Referido a pruebas diagnósticas, probabilidad de que una persona con un resultado negativo no padezca la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba negativa y que no presentan la enfermedad (d) y la suma de todos los que tienen la prueba negativa (c + d).

Valor predictivo positivo: En las pruebas de diagnóstico, probabilidad de que una persona con un resultado positivo padezca realmente la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba positiva correctamente diagnosticados como poseedores de la enfermedad (a) y la suma de todos los que tienen la prueba positiva (a + b).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Anexo 14. Abreviaturas, siglas y acrónimos

AAF:	Anticuerpos antifosfolípidos
AAS:	Ácido acetilsalicílico
aCL:	Anticuerpos anticardiolipina
ACR:	*American College of Rheumatology*
ACV:	Accidente cerebrovascular
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ADNdc:	Ácido desoxirribonucleico de doble cadena
AGREE II:	*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II*
AINE:	Antiinflamatorio no esteroideo
AL:	Anticoagulante lúpico
ANA:	Anticuerpos antinucleares
ANAM:	*Automated Neuropsychological Assessment Metrics*
ANCA:	Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (del ingles: *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)
aPS:	Anti-fosfatidilserina
AR:	Artritis reumatoide
ARA:	Antagonista de los receptores de la angiotensina
ARN:	Ácido ribonucleico
AZA:	Azatioprina
BDI-II:	*Beck Depression Inventory-II*
BILAG:	*British Isles Lupus Assessment Group*
BILD:	*Brief Index of Lupus Damage*
CFM:	Ciclofosfamida
CLASI:	*Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index*
CIE:	Contrainmunoelectroforesis
CQ:	Cloroquina
CsA:	Ciclosporina A
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
DAS:	*Disease Activity Score*
DHA:	Ácido docosahexaenoico (del inglés: *docosahexaenoic acid*)
DHEA:	Dehidroepiandrosterona

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

DI:	*Damage Index*
DIU:	Dispositivo intrauterino
DMO:	Densidad mineral ósea
EAS:	Enfermedad autoinmune sistémica
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECC:	Ensayo clínico controlado
ECLAM:	*European Consensus Lupus Activity Measurement*
ECnA:	Ensayo clínico no aleatorizado
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EEG:	Electroencefalograma
ELISA:	*Enzyme-linked immunosorbent assay*
ELNT:	*Eurolupus Nephritis Trial*
ENA:	Antígenos nucleares extraíbles (del inglés: *extractable nuclear antigens*)
EPA:	Ácido eicosapentaenoico (del inglés: *eicosapentaenoic acid*)
ERC:	Enfermedad renal crónica
ERCA:	Enfermedad renal crónica avanzada
EULAR:	*European League Against Rheumatism*
EUSCLE:	Sociedad Europea del Lupus Eritematoso Cutáneo (del inglés: *European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus*)
FDA:	*Food and Drug Administration*
FELUPUS:	Federación Española de Lupus
FSS:	*Fatigue Severity Scale*
FPS:	Factor de protección solar
FUNCIS:	Fundación Canaria de Investigación y Salud
GEAS:	Grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas
GLADEL:	Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso
GP:	Glucoproteína
GPC:	Guía de práctica clínica
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular
HCQ:	Hidroxicloroquina
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad (del inglés: *high density lipoprotein*)
HR:	*Hazard ratio*
IAM:	Infarto agudo de miocardio

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

IB:	Inmunoblotting
IC:	Intervalo de confianza
IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFI:	Inmunofluorescencia indirecta
Ig:	Inmunoglobulina
IMC:	Índice de masa corporal
INR:	*Internacional Normalized Ratio*
IR:	Radiación infrarroja (del inglés: *infrared radiation*)
IRA:	Insuficiencia renal aguda
ISN/RPS:	*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*
LAI:	*Lupus Activity Index*
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad (del inglés: *low density lipoprotein*)
LEC:	Lupus eritematoso cutáneo
LED:	Lupus eritematoso discoide
LEF:	Leflunomida
LES:	Lupus eritematoso sistémico
LES-NP:	Lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico
LDIQ:	*Lupus Damage Index Questionnaire*
MA:	Meta-análisis
MAT:	Microangiopatía trombótica
MFM:	Micofenolato de mofetilo
MIA:	microsphere-based immunoassays
MPred:	Metil-prednisolona
MTX:	Metotrexato
n:	Tamaño de muestra
NICE:	*National Institute for Health and Care Excellence*
NIH:	*National Institutes of Health*
NL:	Nefritis lúpica
NYHA:	*New York Heart Association*
25(OH) D:	25-hidroxivitamina D
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	*Odd ratio*
PCR:	Proteína C reactiva

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

PET:	Tomografía por emisión de positrones (del inglés: *positron emission tomography*)
PGA:	*Physician Global Assessment*
PT:	Protrombina
PTI:	Púrpura trombocitopénica idiopática
QFT-G:	*QuantiFERON Gold test*
RC:	Respuesta completa
RP:	Respuesta parcial
RIA:	Radioinmunoensayo
RIFLE:	*Responder Index for Lupus Erythematosus*
RM:	Resonancia magnética
RNP:	Ribonucleoproteínas
RPN:	Razón de probabilidad negativa
RPP:	Razón de probabilidad positiva
RR:	Riesgo relativo
RS:	Revisión sistemática
RTX:	Rituximab
SAF:	Síndrome antifosfolipídico
SELENA:	*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*
SLEDAI:	*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*
SEMI:	Sociedad Española de Medicina Interna
SEN:	Sociedad Española de Neurología
SER:	Sociedad Española de Reumatología
SF-36:	36-*item Short-Form Health Survey*
SIGN:	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SIR:	Razón de incidencia estandarizada (del inglés: *Standardized Incidence Ratio*)
SLAM:	*Systemic Lupus Activity Measure*
SLAM-R:	SLAM revisado
SLAQ:	*Systemic Lupus Activity Questionnaire*
SLE:	*Systemic Lupus Erythematosus*
SLEDAI:	*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*
SLEDAI-2K:	*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*
SLICC:	*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

SMR:	Standardized mortality ratio
SNC:	Sistema nervioso central
snRNP:	Partículas pequeñas de ribonucleoproteínas (del inglés: small nuclear ribonucleoprotein polypeptide)
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SPECT:	Tomografía computarizada de emisión monofotónica (del inglés: *single photon emission computed tomography*)
SRI:	*SLE Responder Index*
TNF:	Factor de necrosis tumoral (del inglés: *tumor necrosis factor*)
TRH:	Terapia de reemplazo hormonal
TST:	Prueba cutánea de la tuberculina (del inglés: *tuberculin skin test*)
TWEAK:	TNF-*like weak inducer of apoptosis*
UV:	Ultravioleta
UVA:	Ultravioleta A
UVB:	Ultravioleta B
VHB:	Virus de la hepatitis B
VHC:	Virus de la hepatitis C
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH:	Virus del papiloma humano
VSG:	Velocidad de sedimentación globular

UNIDADES DE MEDIDA

cm: centímetro

dl: decilitro

g: gramo

h: hora

kg: kilogramo

l: litro

mg: miligramo

ml: mililitro

µg: µgramo

UI: Unidades internacionales

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Bibliografía

1 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. 2010.

2 National Institute for Health and Clinical Excellence. *The guidelines manual*. London.

3 Bertoli M, Alarcón G. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Systemic Lupus Erythematosus, a companion to Rheumatology.* Mosby-Elsevier: Philadelphia, 2007, pp 1–18.

4 Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1040–1045.

5 Carmona L, Laffon A, Ballina J, Gabriel R. *Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población*. España, 2001.

6 Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Semin la Fund Española Reumatol* 2008; 9: 219–234.

7 Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD *et al.* Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550–2557.

8 McElhone K, Abbott J, Teh L. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 663–643.

9 Zink A, Fischer-Betz R, Thiele K, Listing J. Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the national database of the German Collaborative. *Lupus* 2004; 13: 529–536.

10 Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R *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.

11 Anders H-J, Appel GB. Lupus nephritis: Implications of the new ACR lupus nephritis guidelines. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 500–501.

12 Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771–82.

13 Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R *et al.* Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 383–388.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

14 Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. 2007.

15 Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C *et al.* Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. 2013; 9: 281–296.

16 Grupo de trabajo de implicación de pacientes en el desarrollo de GPC. Implicación de Pacientes en el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica: Manual Metodológico. 2010.

17 Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376–380.

18 The AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. AGREE II Instrument. Agree Res. Trust. 2001; : 1–20.

19 Oxford Centre for Evidence based Medicine. Oxford Levels of Evidence and Grades of Recommendation. 2009.

20 Montori V, Devereaux P, Straus S, Haynes R, Guyatt G. Decision making and the patient. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D (eds). *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. McGraw-Hill: New York, NY, 2008.

21 Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259–1264.

22 Cervera R, Khamashta M a, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P *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: 299–308.

23 Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 542–545.

24 Kang KY, Kwok S-K, Ju JH, Park K-S, Cho C-S, Kim H-Y *et al.* The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus* 2011; 20: 989–997.

25 Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A *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: 1065–1070.

26 Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term Survival of Southern Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 218–224.

27 Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nassonova V, Mosca M *et al.* Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007; 16: 309–317.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

28 Chambers S a, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 673–675.

29 Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 77–82.

30 Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT. Changing Patterns in Mortality and Disease Outcomes for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 2152–2158.

31 Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol* 2005; 32: 213–215.

32 Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P *et al.* Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119: 700–706.

33 Doria A, Zen M, Canova M, Bettio S, Bassi N, Nalotto L *et al.* SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 55–60.

34 Pistiner M, Wallace DJ, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: A Survey of 570 Patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 55–64.

35 Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthralgia as the initial symptom. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 187–190.

36 Costenbader KH, Karlson EW, Mandl L a. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2545–50.

37 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.

38 Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR *et al.* Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria (SLICC) for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2012; 64: 2677–2686.

39 Tan E, Cohen A, Fries J, Masi A, McShane D, Rothfield N *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.

40 Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone M V, Scofield RH, Dennis GJ, James J a *et al.* Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526–1533.

41 Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R30.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

42 Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB *et al.* Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2344–2351.

43 Calvo-Alen J, Alarcon G, Burgard S, Burst N, Bartolucci A, Williams H. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. *J Rheumatol* 1996; 23: 469–475.

44 James J a, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR *et al.* Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 401–409.

45 Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos M a, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L *et al.* Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic autoimmune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (SEN). *Rev Nefrol* 2012; 32: 1–35.

46 Gill JM, Quisel AM, Rocca P V, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2179–2186.

47 Von Feldt J. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995; 97: 79.

48 Jakes RW, Bae S-C, Louthrenoo W, Mok C-C, Navarra S V, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 159–168.

49 Alarcon G, Friedman A, Straaton K, Moulds J, Lisse J, Bastian H *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. Lupus in Minority populations: Nature vs. Nurture. *Lupus* 1999; 8: 197–209.

50 Thumboo J, Fong K, Chng H, Koh E, Chia H, Leong K *et al.* The effects of ethnicity on disease patterns in 472 Orientals with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1299–1304.

51 Font J. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 217–230.

52 Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, Miranda-Filloy J a, Diaz de Teran T, Dierssen T *et al.* Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 350–8.

53 Villamin C, Navarra S. Clinical manifestations and clinical syndromes of Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 161–164.

54 Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Friedman a W, Baethge B a, Bastian HM *et al.* Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 358–363.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

55 Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ *et al.* Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 265–273.

56 Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Combes a, Tieulie N *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus* 2008; 17: 139–47.

57 Brey RL, Holliday SL, Saklad a R, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL *et al.* Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214–1220.

58 Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I, Egurbide M-V, Aguirre C. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 410–415.

59 Cerovec M, Ani B, Padjen I, ikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J* 2012; 53: 149–154.

60 Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps T *et al.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027.

61 Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid síndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275–86.

62 Vianna J, Khamashta M, Ordi-Ros J. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.

63 To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 4003–4010.

64 Vila LM, Molina MJ, Mayor a M, Peredo R a, Santaella ML, Vila S. Clinical and prognostic value of autoantibodies in Puerto Ricans with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 892–898.

65 Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani G, Gil A, Lavilla P *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and inmunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Med* 1992; 72: 113–124.

66 Rúa-Figueroa I, López-Longo F. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatol Clínica* 2014; 10: 17–24.

67 Ramal LM, López-Nevot M a, Sabio JM, Jáimez L, Paco L, Sánchez J *et al.* Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a comparative clinical and genetic study between Caucasian and Gypsy patients. *Lupus* 2004; 13: 934–940.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

68 Antolin J, Amerigo MJ, Cantabrana A, Roces A, Jimenez P. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and immunological parameters in 194 patients. Subgroup classification of SLE. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 678–685.

69 Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X *et al.* Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702–705.

70 Font J, Pallarés L, Cervera R, Vivancos J, López-Soto A, Herrero C *et al.* Systemic lupus erythematosus: a clinical and immunological study of 300 patients. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 601–605.

71 Alonso MD, Martinez-Vazquez F, de Teran TD, Miranda-Filloy JA, Dierssen T, Blanco R *et al.* Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012; 21: 1135–1148.

72 Cartella S, Cavazzana I, Ceribelli A, Inverardi F, Tincani A, Franceschini F. Evaluation of mortality, disease activity, treatment, clinical and immunological features of adult and late onset systemic Lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2013; 46: 363–368.

73 Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010; 37: 38–44.

74 Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1580–1587.

75 Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, Cheng HS, Ho HH. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus* 2000; 9: 96–100.

76 Achour A, Mankaï A, Thabet Y, Sakly W, Braham F, Kechrid C *et al.* Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1225–1229.

77 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A Disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630–640.

78 Bencivelli W, Vitali C, Isenberg D, Smolen J, Snaith M, Sciuto M. lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 10: 549–554.

79 Renau a I, Isenberg D a. Male versus female lupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period. *Lupus* 2012; 21: 1041–1048.

80 Nossent J, Kiss E, Rozman B, Pokorny G, Vlachoyiannopoulos P, Olesinska M *et al.* Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 949–956.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

81 Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen J *et al.* A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 468–477.

82 Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, Aslanidis S *et al.* Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011; 20: 1090–1094.

83 Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Filloy J a, Blanco R *et al.* Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int* 2014; 34: 11–24.

84 López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003; 12: 860–865.

85 Garcia M a, Marcos JC, Marcos a I, Pons-Estel B a, Wojdyla D, Arturi A *et al.* Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005; 14: 938–946.

86 Molina J, Drenkard C, Molina J, Cardiel M, Uribe O, Anaya J *et al.* Systemic lupus erythematosus in males A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 124–130.

87 Feng J-B, Ni J-D, Yao X, Pan H-F, Li X-P, Lu J-H *et al.* Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1017–23.

88 The American College of Rheumatology ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599–608.

89 Koh WH, Fong KY, Boey ML, Feng PH. Systemic lupus erythematosus in 61 Oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 339–342.

90 Chang DM, Chang CC, Kuo SY, Chu SJ, Chang ML. The clinical features and prognosis of male lupus in Taiwan. *Lupus* 1998; 7: 462–468.

91 Mongkoltanatus J, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Clinical features of Thai male lupus: an age-matched controlled study. *Rheumatol Int* 2008; 28: 339–344.

92 Meszaros ZS, Perl A, Faraone S V. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 993–1001.

93 Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. *Psychosom Med* 1993; 55: 219–228.

94 Swaak A, Nieuwenhuis E, Smeenk R. Changes in clinical features of patients with systemic lupus erythematosus followed prospectively over 2 decades. *Rheumatol Int* 1992; 12: 71–75.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

95 Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic Lupus Erythematosus in Greece. Clinical Features, Evolution and Outcome: a Descriptive Analysis of 292 Patients. *Lupus* 1993; 2: 303–312.

96 Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette J-C. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 348–359.

97 Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria C, Sánchez-Guerrero J, Gómes-Pacheco L, Cabiedes J *et al.* Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353–365.

98 Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for Clinical Use of the Antinuclear Antibody Test and Tests for Specific Autoantibodies to Nuclear Antigens. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 71–81.

99 James K, Carpenter AB, Cook L, Nakamura RM. Development of the Antinuclear and Anticytoplasmic Antibody Consensus Panel by the Association of Medical Laboratory Immunologists Development of the Antinuclear and Anticytoplasmic Antibody Consensus Panel by the Association of Medical Laboratory Immunol. *Clin Vaccine Immunol* 2000; 7: 436–443.

100 Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F *et al.* Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 316–324.

101 The American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 429–433.

102 Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 434–444.

103 Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 399–412.

104 Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 1030–1044.

105 Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M *et al.* International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17–23.

106 Zagorov MY, Draganov MM, Alimanska SA, Staykova ND, Stefanov RS, Trayancheva M *et al.* Indirect immunofluorescent assay for antinuclear antibodies on McCoy-Plovdiv serum-free cell line substrate. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007; 30: 153–162.

107 Marín GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 325–329.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y estará pendiente su actualización.

108 Cabiedes J, Núñez-álvarez CA. Antinuclear antibodies. *Reumatol Clínica* 2010; 6: 224–230.

109 Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LEC. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 191–200.

110 Pazini A, Fleck J, Santos R, Beck S. Clinical relevance and frequency of cytoplasmic and nuclear dense fine speckled patterns observed in ANA-HEp-2. *Brazilian J Rheumatol* 2010; 50: 660–664.

111 Alarcón-Torres I, González-Rodríguez C, Jiménez-Jiménez J, Fernández-Suárez A, Alsina-Donadeu M. Actualización en el manejo de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades autoinmunes sistémicas. 2014.

112 Almeida D, Cabrera A, Roces A, García M, Sequera M De, Rodríguez MDC *et al.* Autoantibody detection with indirect immunofluorescence on HEp-2 cells: starting serum dilutions for systemic rheumatic diseases. *Immunol Lett* 2011; 140: 30–35.

113 González-Buitrago JM, González C. Present and future of the autoimmunity laboratory. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 50–7.

114 Tan E, Feltkamp T, Smolen J, Butcher B, Dawkins R, Fritzler M *et al.* Range of antinuclear antibodies in 'healthy' individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601–11.

115 Tan ENGM, Smolen JS, Dougal JSMC, Butcher BT, Conn D, Dawkins R *et al.* A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 455–464.

116 Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1420–1422.

117 Sack U, Conrad K, Csernok E, Frank I, Hiepe F, Krieger T *et al.* Autoantibody detection using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 166–173.

118 Fenger M, Wiik A, Høier-Madsen M, Lykkegaard JJ, Rozenfeld T, Hansen MS *et al.* Detection of antinuclear antibodies by solid-phase immunoassays and immunofluorescence analysis. *Clin Chem* 2004; 50: 2141–2147.

119 Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1612–1618.

120 Xavier RM, Yamauchia Y, Nakamura M, Tanigawab Y, Ishikurac H, Tsunematsud T *et al.* Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Ageing Dev* 1995; 78: 145–154.

121 Kiuttu J, Hartikainen A, Mäkitalo R, Ruuska P. The outcome of pregnancy in antinuclear antibody-positive women. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 160–163.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

122 Sontheimer R, McCauliffe D, Zappi E, Targoff I. Antinuclear antibodies: clinical correlations and biologic significance. *Adv Dermatol* 1992; 7: 3–52.

123 Li Q-Z, Karp DR, Quan J, Branch VK, Zhou J, Lian Y *et al.* Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R38.

124 Adams B, Mutasim D. The diagnostic value of antinuclear antibody testing. *Int J Dermatol* 2000; 39: 887–892.

125 Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S *et al.* Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 163–168.

126 Servais G, Karmali R, Guillaume MP, Badot V, Duchateau J, Corazza F. Anti DNA antibodies are not restricted to a specific pattern of fluorescence on HEp2 cells. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 543–549.

127 Tampoia M, Fontana a., Di Serio F, Maggiolini P, Pansini N. Application of a diagnostic algorithm in autoantibody testing: assessment of clinical effectiveness and economic efficiency. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 181–183.

128 Tampoia M, Brescia V, Fontana A, Zucano A, Morrone LF, Pansini N. Application of a Combined Protocol for Rational Request and Utilization of Antibody Assays Improves Clinical Diagnostic Efficacy in Autoimmune. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 112–116.

129 Copple SS, Giles SR, Jaskowski TD, Gardner AE, Wilson AM, Hill HR. Screening for IgG antinuclear autoantibodies by HEp-2 indirect fluorescent antibody assays and the need for standardization. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 825–830.

130 Jaskowski T, Schroder C. Screening for antinuclear antibodies by enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 468–473.

131 Avaniss-Aghajani E, Berzon S, Sarkissian A. Clinical value of multiplexed bead-based immunoassays for detection of autoantibodies to nuclear antigens. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 505–509.

132 Biagini RE, Parks CG, Smith JP, Sammons DL, Robertson SA. Analytical performance of the AtheNA Multilyte ANA II assay in sera from lupus patients with multiple positive ANAs. *Anal Bioanal Chem* 2007; 388: 613–618.

133 Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 97–106.

134 Bossuyt X, Cooreman S, De Baere H, Verschueren P, Westhovens R, Blockmans D *et al.* Detection of antinuclear antibodies by automated indirect immunofluorescence analysis. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 101–106.

135 Bertin D, Jourde-Chiche N, Bongrand P, Bardin N. Original approach for automated quantification of antinuclear autoantibodies by indirect immunofluorescence. *Clin Dev Immunol* 2013.http://downloads.hindawi.com/journals/cdi/2013/182172.pdf (accessed 27 Mar2015).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

136 Murai R, Yamada K, Tanaka M, Kuribayashi K, Kobayashi D, Tsuji N *et al.* Reconstructing a 3-dimensional image of the results of antinuclear antibody testing by indirect immunofluorescence. *J Immunol Methods* 2013; 387: 312–316.

137 Grossmann K, Roggenbuck D, Schröder C, Conrad K, Schierack P, Sack U. Multiplex assessment of non-organ-specific autoantibodies with a novel microbead-based immunoassay. *Cytometry A* 2011; 79: 118–125.

138 El-Chennawi F a, Mosaad YM, Habib HM, El-Degheidi T. Comparative study of antinuclear antibody detection by indirect immunofluorescence and enzyme immunoassay in lupus patients. *Immunol Invest* 2009; 38: 839–850.

139 Campos-González ID, Viveros ME, Cardiel MH. Utilidad clínica de las pruebas inmunológicas especializadas en reumatología en un hospital de segundo nivel de atención en México. *Rheumatol Clínica* 2007; 3: 110–117.

140 Hahn B. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998; 338: 1359–1369.

141 Barbas SM, Ditzel HJ, Salonen EM, Yang WP, Silverman GJ, Burton DR. Human autoantibody recognition of DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 2529–2533.

142 Swaak T, Smeenk R. Detection of anti-dsDNA as a diagnostic tool: a prospective study in 441 non-systemic lupus erythematosus patients with anti-dsDNA antibody (anti-dsDNA). *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 245–251.

143 Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 546–555.

144 Bootsma H, Spronk P, Hummel E, de Boer G, ter Borg E, Limburg P *et al.* Anti-double stranded DNA antibodies in systemic lupus erythematosus: Detection and clinical relevance of IgM-class antibodies. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 352–359.

145 Riboldi P, Gerosa M, Moroni G, Radice A, Allegri F, Sinico A *et al.* Anti-DNA antibodies: a diagnostic and prognostic tool for systemic lupus erythematosus? *Autoimmunity* 2005; 38: 39–45.

146 Launay D, Schmidt J, Lepers S, Mirault T, Lambert M, Kyndt X *et al.* Comparison of the Farr radioimmunoassay, 3 commercial enzyme immunoassays and Crithidia luciliae immunofluorescence test for diagnosis and activity assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 959–964.

147 Avina-Zubieta J, Galindo-Rodriguez G, Kwan-Yeung L, Davis P, Russell A. Clinical evaluation of various selected ELISA kits for the detection of anti-DNA antibodies. *Lupus* 1995; 4: 370–374.

148 Werle E, Blazek M, Fiehn W. The clinical significance of measuring different anti-dsDNA antibodies by using the Farr assay, an enzyme immunoassay and a Crithidia luciliae immunofluorescence test. *Lupus* 1992; 1: 369–377.

149 Ghirardello A, Villalta D, Morozzi G, Afeltra A, Galeazzi M, Gerli R *et al.* Diagnostic accuracy of currently available anti-double-stranded DNA antibody assays . An Italian multicentre. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 50–56.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

150 Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin J a *et al.* A critical evaluation of enzyme immunoassay kits for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. II. Potential for quantitation of antibody content. *J Rheumatol* 2002; 29: 68–74.

151 Lerner MR, Steitz J a. Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979; 76: 5495–5499.

152 Aziz K, Faizal A. The role of the clinical immunology laboratory in the diagnosis and monitoring of connective tissue diseases. *Saudi Med J* 2001; 44: 1796–1807.

153 Ward M, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med* 1990; 150: 849–853.

154 Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Cohen PL *et al.* Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. *Lupus* 2002; 11: 161–167.

155 Isenberg D, Garton M, Reichlin MW, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 229–233.

156 Arnett F, Hamilton R, Roebber M, Harley J, Reichlin M. Increased frequencies of Sm and nRNP autoantibodies in American blacks compared to whites with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 1773–1776.

157 Field M, Williams DG, Charles P, Maini RN. Specificity of anti-Sm antibodies by ELISA for systemic lupus erythematosus: increased sensitivity of detection using purified peptide antigens. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 820–825.

158 Copple S, Martins T, Masterton C, Joly E, Hill H. Comparison of three multiplex immunoassays for detection of antibodies to extractable nuclear antibodies using clinically. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 464–472.

159 P□tová I, Dostal C, Beevar R. Prevalence of antinucleosome antibodies by enzyme-linked immunosorbent assays in patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 275–286.

160 Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhão H, Fonseca JE. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med* 2013; 11: 98.

161 Barkhudarova F, Dähnrich C, Rosemann A, Schneider U, Stöcker W, Burmester G-R *et al.* Diagnostic value and clinical laboratory associations of antibodies against recombinant ribosomal P0, P1 and P2 proteins and their native heterocomplex in a Caucasian cohort with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R20.

162 Ghirardello a, Doria A, Zampieri S, Gerli R, Rapizzi E, Gambari PF. Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

their specificity for SLE and association with IgG anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 975–81.

163 Rao L, Liu G, Li C, Li Y, Wang Z, Zhou Z *et al.* Specificity of anti-SSB as a diagnostic marker for the classification of systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med* 2013; 5: 1710–1714.

164 Smith E, Shmerling R. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586–595.

165 Cohen A, Reynolds W, Franklin E, Kulka J, Ropes M, Shulman L *et al.* Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21: 643–648.

166 Gibson T, Dibona G. Use of the American Rheumatism Association's preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77: 754–756.

167 Johnson SR, Goek O-N, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT *et al.* Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1119–1133.

168 Clough J, Elrazak M, Calabrese L, Valenzuela R, Braun W, Williams G. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1984; 144: 281–285.

169 Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–86.

170 Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questi. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: S37–S46.

171 Abu-Shakra M, El-Sana S, Margalith M, Sikuler E, Neumann L, Buskila D. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. *Lupus* 1997; 6: 543–544.

172 Erdozain J, Egurbide M, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 232–235.

173 Okamura M, Kanayama Y, Amastu K, Negoro N, Kohda S. Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 14–20.

174 Hanly JG, Su L, Farewell V, Fritzler MJ. Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* 2010; 358: 75–80.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

175 Barada F, Andrews B. Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus. Correlation of Sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1236–1244.

176 Janwityanuchit S, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 350–353.

177 McCain G, Bell D, Chodirker W, Komar R. Antibody to extractable nuclear antigen in the rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1978; 5: 399–406.

178 Yee C-S, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2003; 42: 276–279.

179 Yamane K, Shome G, Akama T, Suzuki H, Matsui Y, Kashiwagi H. Clinical features of patients with mild systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 397–405.

180 Yasuma M, Takasaki Y, Matsumoto K, Kodama A, Hashimoto H, Hirose S. Clinical significance of IgG anti-Sm antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 469–475.

181 Gripenberg M, Teppo A, Friman C. Antibodies to Sm and SS-A demonstrated by enzyme immunoassay. Correlation to clinical manifestations and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1991; 11: 209–2013.

182 Yamamoto A, Amoura Z, Johannet C, Jeronimo A, Campos H, Koutouzov S *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: 689–698.

183 Westgeest A, van den Brink H, de Jong J, Swaak A, Smeenk R. Antinuclear antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting. *Rheumatol Int* 1987; 7: 77–82.

184 Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, Sato S *et al.* Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 383–387.

185 Nishikai M, Okano Y, Mukohda Y, Sato A, Ito M. Serial estimation of anti-RNP antibody titers in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Immunol* 1984; 13: 15–19.

186 Su Y, Jia R-L, Han L, Li Z-G. Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2007; 122: 115–120.

187 Kiss E, Lakos G, Szegedi G, Poor G, Szodoray P. Anti-nuscleosome antibody , a reliable indicator for lupus nephritis. *Autoimmunity* 2009; 42: 393–398.

188 Cairns A, McMillan S, Crockard A, Meenagh G, Duffy E, Armstrong D *et al.* Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 272–273.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

189 Cervera R, Vinas O, Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Sisó A *et al.* Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy. *Ann Rh* 2003; 62: 431–434.

190 Bose N, Wang X, Gupta M, Yao Q. The clinical utility of anti-chromatin antibodies as measured by BioPlex 2200 in the diagnosis of systemic lupus erythematosus versus other rheumatic. *Int J Clin Exp Med* 2012; 5: 316–320.

191 Gutiérrez-Adrianzén O. Diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in the assessment of disease activity of systemic lupus erythematosus: a prospective study comparing anti-. *J Rheumatol* 2006; 33: 1538–1544.

192 Bonfa E, Golombek S, Kaufman L, Skelly S, Weissbach H, Brot N *et al.* Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987; 317: 265–271.

193 Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae S-C, Gordon C, Clarke A *et al.* Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1726–1732.

194 Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC *et al.* Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 843–853.

195 Haddouk S, Marzouk S, Jallouli M, Fourati H, Frigui M, Hmida YBH *et al.* Clinical and diagnostic value of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 953–957.

196 Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG *et al.* Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1357–1366.

197 Watanabe T, Sato T, Uchiumi T, Arakawa M. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic and predictive value of longitudinal examination of anti-ribosomal P. *Lupus* 1996; 5: 178–183.

198 Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Boki KA, Sakarellos C, Moutsopoulos HM. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 99–104.

199 Massardo L, Burgos P, Martinez M, Perez R, Calvo M, Barros J *et al.* Antiribosomal P protein antibodies in Chilean SLE patients: no association with renal disease. *Lupus* 2002; 11: 379–383.

200 Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang D-M, De Keyser F, Doria A *et al.* Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 312–324.

201 West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Prospective Study on the Value of Diagnostic Tests. *Am J Med* 1995; 99: 153–163.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

202 Ghirardello A, Caponi L, Franceschini F, Zampieri S, Quinzanini M, Bendo R *et al.* Diagnostic Tests for Antiribosomal P Protein Antibodies: A Comparative Evaluation of Immunoblotting and ELISA Assays. *J Autoimmun* 2002; 19: 71–77.

203 Gillis JZ, Panopalis P, Schmajuk G, Ramsey-Goldman R, Yazdany J. Systematic review of the literature informing the systemic lupus erythematosus indicators project: reproductive health care quality indicators. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 17–30.

204 Shi W, Gordon S, Chesterman C, Krilis S, Chong B. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 231–236.

205 Martinez-Berriotxoa A, Ruiz-irastorza G, Egurbide M, Garmendia M, Erdozain JG, Villar I *et al.* Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 810–816.

206 Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K *et al.* Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 504–512.

207 Tomer Y, Viegas O, Swissa M, Koh S, Shoenfeld Y. Levels of lupus autoantibodies in pregnant SLE patients: correlations with disease activity and pregnancy outcome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 275–280.

208 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: London (UK), 2011.

209 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Antiphospholipid syndrome*. American College of Obstetricians and Gynecologists: Washington (DC), 2011.

210 Finnish Medical Society Duodecim. Blood transfusion: indications, administration and adverse reactions. In: Wiley Interscience, John Wiley & Sons (eds). *Evidence-Based Medicine*. Helsinki, Finland; 2008.

211 Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D, Khamashta M a, Bertolaccini ML. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2512–2518.

212 Sullivan K, Wisniewski J, Winkelstein J, Louie J, Sachs E, Choi R. Serum complement determinaton in patients with quiescent systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 2063–2067.

213 Mollnes TE, Haga H, Brun JG, Nielsen EW, Bergh K, Sjo A *et al.* Complement activation in patients with systemic lupus erythematosus without nephritis. *Rheumatology* 1999; 38: 933–940.

214 Arnezcua-Guerra L, Springall R, Arrieta-Alvarado A, Rodríguez V, Rivera-Martinez E, Castillo-Martinez D *et al.* C-reactive protein and complement components but not other acute-phase reactants discriminate between clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Clin Lab* 2011; 57: 607–613.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

215 Ho a, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2350–2357.

216 Gunnarsson I, Rönnelid J, Huang YH, Rogberg S, Nilsson B, Lundberg I *et al.* Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *British J Rheumatol* 1997; 36: 32–37.

217 Sjoholm A, Martensson U, Sturfelt G. Serial analysis of autoantibody responses to the collagen-like region of Clq, collagen type II, and double stranded DNA in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 871–878.

218 Siegert C, Daha M, Westedt M, van der Voort E, Breedveld F. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 230–234.

219 Becker GJ, Waldburger M, Hughes GR V, Pepys MB. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 50–52.

220 Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus* 2013; 22: 827–834.

221 Vilá LM, Alarcón GS, Mcgwin G, Bastian HM, Fessler BJ, Jr GM *et al.* and damage accrual . Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Cohort (LUMINA): XXIX . Elevation of Erythrocyte Sedimentation Rate Is Associated with Disease Activity and Damage Accrual. *J Rheumatol* 2005; 32: 2150–2155.

222 Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39: 1316–1319.

223 Ng WL, Chu CM, Wu a KL, Cheng VCC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 2006; 99: 37–47.

224 Ciruelo E, de la Cruz J, López I, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2028–2034.

225 Illei G, Takada K, Parkin D. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppresive therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 995–1002.

226 Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL *et al.* Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2559–2568.

227 Moroni G, Quaglini S, Maccario M. Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 2047–2053.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

228 Lundberg I, Nyman U, Pettersson I, Hedfors E. Clinical manifestations and anti-(U1) snRNP antibodies: a prospective study of 29 anti-RNP antibody positive patients. *Rheumatology* 1992; 31: 811–817.

229 Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Tampoia M, Tozzoli R. Prevalence and Clinical Correlation of Anti-Phospholipid – Binding Protein Antibodies in Anticardiolipin-Negative Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Women With Unexplained. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 61–68.

230 Tubach F, Hayem G, Marchand J, Weber M, Palazzo E, de Bandt M *et al.* IgG anti-beta2-glycoprotein I antibodies in adult patients with systemic lupus erythematosus: prevalence and diagnostic value for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1437–1443.

231 Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Ilicetto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1–6.

232 Vaarala O, Puurunen M, Mänttäri M, Manninen V, Aho K, Palosuo T. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996; 75: 456–459.

233 Horbach D, van Oort E, Donders R, Derksen R, de Groot P. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1996; 76: 916–924.

234 Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H. Anti-prothrombin antibodies combined with lupus anti- coagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2001; 114: 647–654.

235 Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T *et al.* Association between the Prevalence of Antibodies to 2 -Glycoprotein I, Prothrombin, Protein C, Protein S, and Annexin V in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Thrombotic and Thrombocytopenic Complications. *Clin Chem* 2001; 47: 1008–1015.

236 Muñoz-Rodríguez F, Reverter J, Font J, Tàssies D, Cervera R, Espinosa G *et al.* Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000; 85: 632–637.

237 Palosuo T, Virtamo J, Haukka J, Taylor P, Aho K, Puurunen M *et al.* High antibody levels to prothrombin imply a risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in middle-aged men--a nested case-control study. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1178–1182.

238 Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L *et al.* A prospective study of antibodies to β2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1231–1238.

239 Hind C, Ng S, Feng P, Pepys M. Serum C-reactive protein measurement in the detection of intercurrent infection in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 260–261.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

240 Zein N, Ganuza C, Kushner I. Significance of serum C-reactive protein elevation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 7–12.

241 Bertsias G, Cervera R, Boumpas D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: BMJ Group (ed). *EULAR Textbook of rheumatic diseases*. London (UK), 2012, pp 476–505.

242 Bertsias G, Ioannidis JP a, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195–205.

243 Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R *et al.* European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2011; 69: 1269–1274.

244 Bertsias GK, Ioannidis JP a, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074–2082.

245 Nikpour M, Gladman DD, Ibanez D, Harvey PJ, Urowitz MB. Variability over time and correlates of cholesterol and blood pressure in systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 1–9.

246 Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 2004; 43: 7–12.

247 Gladman DD, Ibañez D, Ruiz I, Urowitz MB. Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in asymptomatic patients: data from an observational cohort study. *J Rheumatol* 2013; 40: 630–633.

248 Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam L-S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1955–9.

249 Walz L, Gladman D, Urowitz M. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus--predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994; 21: 2239–2241.

250 Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. *J Rheumatol* 2010; 37: 1822–1827.

251 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: 1785–1795.

252 Gladman DD, Hirani N, Ibañez D, Urowitz MB. Clinically Active Serologically Quiescent Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1960–1962.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente de su actualización.

253 Gheita TA, El-Gazzar II, Azkalany G, El-Fishawy HS, El-Faramawy A. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in systemic lupus erythematosus patients without cardiac involvement; relation to disease activity, damage and intima-media thickness. *Egypt Rheumatol* 2012; 34: 147–152.

254 Barnes E V, Narain S, Naranjo A, Shuster J, Segal MS, Sobel ES *et al.* High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus* 2005; 14: 576–582.

255 Lee SS, Singh S, Link K, Petri M. High-sensitivity C-reactive protein as an associate of clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 41–54.

256 Lee S, Singh S, Magder LS, Petri M. Predictors of high sensitivity C-reactive protein levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; : 114–123.

257 Bertoli A, Vilá L, Reveille J, Alarcón G. Systemic lupus erythaematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 500–504.

258 Banerjee S, Sarkar RN, Mullick OS, Bhattacharyya K, Das A, Bhattacharya R *et al.* A cross-sectional study to assess the association of systemic lupus erythematsous disease activity with levels of high sensitivity C-reactive protein. *Indian J Rheumatol* 2013; 8: 61–64.

259 Mok C, Birmingham D. High-sensitivity C-reactive protein, disease activity, and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 441–447.

260 Pradhan V, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Surve P, Dhavale N, Pandit P *et al.* High sensitivity C-reactive protein (hsCRP): Association with clinical subsets in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from Western India. *Indian J Rheumatol* 2013; 8: 65–67.

261 Sjöwall C, Bengtsson A a, Sturfelt G, Skogh T. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R87–R94.

262 Valentijn R, van Overeem H, Hazevoet H, Hermans J, Cats A, Daha M *et al.* The value of complement and immune complex determinations in monitoring disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 904–913.

263 Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg D a. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 900–904.

264 Rekvig OP, van der Vlag J, Seredkina N. Review: antinucleosome antibodies: a critical reflection on their specificities and diagnostic impact. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1061–1069.

265 Thudi A, Yin SU, Wandstrat AMYE, Li Q, Olsen NJ. Vitamin D Levels and Disease Status in Texas Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med Sci* 2008; 355: 99–104.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

266 Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 17–24.

267 Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1865–1871.

268 Kingsmore S, Thompson J, Crockard A, Todd D, McKirgan J, Patterson S *et al.* of circulating immune complexes containing IgG, IgM, IgA and IgE by flow cytometry: correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol* 1989; 30: 45–52.

269 Inman R, Fong J, Pussell B, Ryan P, Hughes G. The C1q binding assay in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1282–1286.

270 Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C *et al.* SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2013; 9: 281–96.

271 Vitali C, Bencivelli W, Isenberf D, Smolen J, Snaith M, Sciuto M *et al.* Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the. *Clin Exp Rheumatol Rheumatol* 1991; 10: 541–547.

272 Isenberg D, Bacon P, Bombardier C, Gladman D, Goldsmith C, Kalunian K *et al.* Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 1395–1396.

273 Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D *et al.* Randomized Clinical Trials and Longitudinal Observational Studies in Systemic Lupus Erythematosus: Consensus on a Preliminary Core Set of Outcome Domains. *J Rheumatol* 1999; 26: 504–507.

274 Fortin P, Abrahamowicz M, Clarke A, Neville C, Du Berger R, Fraenkel L *et al.* Do lupus disease activity measures detect clinically important change? *J Rheumatol* 2000; 27: 1421–1428.

275 Arce-Salinas A, Cardiel M. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 846–849.

276 Uribe A, Vilá L, McGwin G, Sanchez M, Reveille J, Alarcón G. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate. *J Rheumatol* 2004; 31: 1934–1940.

277 Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550–2558.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

278 Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 756–760.

279 Isenberg D, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN *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.

280 Yee C-S, Farewell V, Isenberg D, Rahman A, Teh L-S, Griffiths B *et al.* British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4113–4119.

281 Karlson E, Daltroy L, Rivest C. Validation of a Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus* 2003; 12: 280–286.

282 Ward M, Marx A, Barry N. The rating scale preference measure as an evaluative measure in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 696–701.

283 Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 685–708.

284 Gladman D, Urowitz M. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus* 1999; 8: 632–637.

285 Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario M, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clínica* 2014; 10: 309–320.

286 Gladman D, Ginzler E. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363–369.

287 Rahman P, Gladman D, Urowitz M, Hallett D, Tam L. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 93–97.

288 Nived O, Jönsen A, Bengtsson A a, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 1398–1400.

289 Gladman D, Urowitz M, Goldsmith C, Fortin P, Ginzler E, Gordon C *et al.* The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 809–813.

290 Chehab G, Sander O, Richter J, Acar H, Vordenba S. Validation and evaluation of the German Brief Index of Lupus Damage (BILD) – a self-reported instrument to record damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22: 1050–1055.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

291 Costenbader KH, Khamashta M, Ruiz-Garcia S, Perez-Rodriguez MT, Petri M, Elliott J *et al.* Development and initial validation of a self-assessed lupus organ damage instrument. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 559–568.

292 Yazdany J, Trupin L, Gansky S a, Dall'era M, Yelin EH, Criswell L a *et al.* Brief index of lupus damage: a patient-reported measure of damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1170–1177.

293 Zonana-Nacach A, Salas M, Sanchez M, Camargo-Coronel A, Bravo-Garza C, Mintz G. Measurement of clinical activity of systemic lupus erythematosus and laboratory abnormalities: a 12-month prospective study. *J Rheumatol* 1995; 22: 45–49.

294 Petri M, Singh S, Tesfasyone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009; 36: 2476–2480.

295 Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra S V, Cervera R *et al.* Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2143–2153.

296 Navarra S V, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy R a, Jimenez RE *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731.

297 Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D *et al.* A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3918–3930.

298 Alarcón GS, Calvo-Alén J, McGwin G, Uribe a G, Toloza SM a, Roseman JM *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1168–1174.

299 Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H *et al.* The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus* 2010; 19: 1272–1280.

300 Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A *et al.* Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 234–237.

301 Tian S, Li J, Wang L, Liu T, Liu H, Cheng G *et al.* Urinary levels of RANTES and M-CSF are predictors of lupus nephritis flare. *Inflamm Res* 2007; 56: 304–310.

302 Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L *et al.* Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R143.

303 Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J, Weinstein E *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology* 2010; 49: 960–971.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

304 Singh RG, Usha, Rathore SS, Behura SK, Singh NK. Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare. *Lupus* 2012; 21: 1214–1218.

305 Chan RW-Y, Lai FM-M, Li EK-M, Tam L-S, Chow K-M, Li PK-T *et al.* Expression of T-bet, a type 1 T-helper cell transcription factor, in the urinary sediment of lupus patients predicts disease flare. *Rheumatology* 2007; 46: 44–8.

306 Bauer J, Petri M, Batliwalla F. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3098–3107.

307 Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 608–616.

308 Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Martinez-Berriotxoa A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 900–905.

309 Mak A, Cheung MW-L, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 830–839.

310 Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 352–361.

311 Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, Pastor-Asurza C a, Alfaro-Lozano JL, Cucho-Venegas JM *et al.* The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis* 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204620.

312 Petri M, Purvey S, Fang H, Magder L. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4021–4028.

313 Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 511–518.

314 Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K *et al.* Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 958–967.

315 Pego-Reigosa J, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S *et al.* Efficacy and Safety of Nonbiologic Immunosuppressants in the Treatment of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1775–1185.

316 Stojanovich L, Stojanovich R, Kostich V, Dzjolich E. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). *Lupus* 2003; 12: 3–7.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

317 Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM *et al.* Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 620–625.

318 Gonzalez-Lopez L, Cardona-Munoz E, Celis A, García-de la Torre I, Orozco-Barocio G, Salazar-Paramo M. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 105–112.

319 Petri M, Brodsky R a, Jones RJ, Gladstone D, Fillius M, Magder LS. High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: a prospective randomized trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1487–1493.

320 Hahn B, Kantor O, Osterland K. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. Report of a prospective controlled trial in 24 patients. *Ann Intern Med* 1975; 83: 597–605.

321 Griffiths B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, Akil M, Thompson R *et al.* The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology* 2010; 49: 723–732.

322 Carneiro J, Sato E. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 1275–1279.

323 Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Labaille D, Smith CD, Zummer M. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1796–1804.

324 Tam L, Li E, Wong C, Lam C, Szeto C. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 601–604.

325 Dammacco F, Alberighi O, Ferraccioli G, Racanelli V, Casatta L, Bartoli E. Cyclosporine-A plus steroids versus steroids alone in the 12-month treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Exp Med* 2000; 30: 67–73.

326 Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 522–33.

327 Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta M a. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20–8.

328 Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez L a, Scherbarth HR *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: 855–862.

329 Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29–36.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

330 Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M *et al.* The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 863–868.

331 Sabio J, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Águila M. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008; 17: 849–859.

332 Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae S-C *et al.* Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; : 1–7.

333 Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxoa A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R109.

334 Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth VP. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1261–1267.

335 Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P *et al.* Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSa: clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheymatology* 2001; 17: 403–409.

336 Toubi E, Rosner I, Rozenbaum M, Kessel A, Golan T. The benefit of combining hydroxychloroquine with quinacrine in the treatment of SLE patients. *Lupus* 2000; 9: 92–95.

337 Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 775–784.

338 Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415–422.

339 Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1145–1153.

340 Buttgereit F, Burmester G-R, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005; 365: 801–803.

341 Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester G-R. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408–3417.

342 Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I *et al.* Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* 2011; 20: 1484–1493.

343 Yee C-S, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Griffiths B *et al.* EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus

Han transcurrido mas de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 63: 525–529.

344 Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, Voiculescu A, Brinks R *et al.* Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol* 2012; 39: 2111–7.

345 Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S *et al.* Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev* 2014; 13: 206–214.

346 Illei GG, Iii HAA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Rn CHY. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248–257.

347 Mackworth-Young C, David J, Morgan S, Hughes G. A double blind, placebo controlled trial of intravenous methylprednisolone in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 496–502.

348 Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 370–377.

349 Zonana-nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1801–1808.

350 Thamer M, Hernán M, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Relationship between prednisone, lupus activity and permanet organ damage. *J Rheumatol* 2013; 36: 560–564.

351 Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina J-A, Moran M-A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2014; 53: 1470–6.

352 Badsha H, Kong K, Lian D, Chan S, Edward C, Chng H. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus ares is ef cacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus* 2002; 11: 508–513.

353 Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra S V *et al.* Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1833–1838.

354 Van Vollenhoven RF, Petri M a, Cervera R, Roth D a, Ji BN, Kleoudis CS *et al.* Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1343–1349.

355 Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R *et al.* Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22: 144–154.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

356 Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta M a. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI. *Rev clínica espanõla* 2013; 213: 42–58.

357 Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A *et al.* Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 175–185.

358 Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X *et al.* Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study. *Rheumatology* 2011; 50: 1640–1644.

359 Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molineros JE, Cardiel MH, Zurita L, Soroka NF *et al.* The administration of low doses of rituximab followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 108–111.

360 Fernández-Nebro A, Marenco JL, Fuente D, Carren L, Olive A. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus* 2012; 21: 1063–1076.

361 Ramos-Casals M, García-Hernández F, de Ramón E, Callejas J, Martínez-Berriotxoa A, Pallarés L. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 468–476.

362 Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M *et al.* Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010; 19: 213–219.

363 Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg D a. Effects of rituximab-based B-cell depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus--report of 17 cases and review of the literature. *Lupus* 2013; 22: 932–939.

364 Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC *et al.* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222–233.

365 Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J *et al.* Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215–1226.

366 Coca A, Sanz I. B cell depletion in lupus and Sjögren's syndrome: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 483–488.

367 Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders H-J. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 106–111.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

368 Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, Voll RE, Rath E *et al.* Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology* 2009; 48: 1451–1454.

369 Cortés-Hernández J, Egri N, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Etanercept in refractory lupus arthritis: An observational study. *Semin Arthritis Rheum* 2015.

370 Furie R, Nicholls K, Cheng T-T, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen S-L *et al.* Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 379–389.

371 Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3660–3665.

372 Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K *et al.* Tocilizumab in systemic lupus erythematosus - safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells. *Arthritis Rheum* 2011; 62: 542–552.

373 Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.

374 Boletis JN, Ioannidis JPA, Boki KA. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 569–570.

375 Monova D, Belovezhdov N, Altunkova I, Monov S. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: clinical experience lasting 15 years. *Nephron* 2002; 90: 262–266.

376 Sherer Y, Kuechler S, Scali JJ, Rovensky J, Levy Y, Zandman-goddard G *et al.* Low Dose Intravenous Immunoglobulin in Systemic Lupus Erythematosus : Analysis of 62 Cases. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 55–57.

377 Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, Langevitz P, George J, Fabbrizzi F *et al.* A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin clinical and serologic response. *Lupus* 1999; 8: 705–712.

378 Camara I, Sciascia S, Simoes J, Pazzola G, Salas V, Karim Y *et al.* Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a series of 52 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 41–47.

379 Arnal C, Piette J, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-thoraval F *et al.* Treatment of Severe Immune Thrombocytopenia Associated with Systemic Lupus Erythematosus : 59 Cases. *J Rheumatol* 2002; 29: 75–83.

380 Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, Gelli R, Marcolongo M. Long term I.V. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 163–168.

381 Tufan F, Kamali S, Erer B, Gul A, Inanc M, Ocal L *et al.* Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1913–1915.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

382 Van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers M a M, Buttgereit F *et al.* Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1913–1919.

383 Schmajuk G, Yazdany J. Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 559–575.

384 Boumpas D, Austin H, Vaughn E, Klippel J, Steinberg A, Yarboro C *et al.* Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741–745.

385 Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Hurraib S, Aisha A, Al Suwaida A, Alam A *et al.* Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 935–940.

386 Sabry A, Abo-Zenah H, Medhat T, Sheashaa H, Mahmoud K, El-Huseini A. A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferative lupus nephritis: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 153–161.

387 Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Tacrolimus with Intravenous Cyclophosphamide in the Induction Treatment for Lupus Nephritis. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 281–288.

388 Henderson L, Masson P, Craig J, Roberts M, Flanc R, Strippoli G *et al.* Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 74–87.

389 Chan T-M, Tse K-C, Tang CS-O, Mok M-Y, Li F-K. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076–1084.

390 Wang J, Hu W, Xie H, Zhang H, Chen H, Zeng C *et al.* Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2007; 16: 707–712.

391 Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley M a, Ginzler EM, Jayne D *et al.* Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 128–40.

392 Zavada J, Pesickova S, Rysava R, Olejarova M, Horák P, Hrncír Z *et al.* Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010; 19: 1281–1289.

393 Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 901–911.

394 Arends S, Grootscholten C, Derksen RHWM, Berger SP, de Sévaux RGL, Voskuyl AE *et al.* Long-term follow-up of a randomised controlled trial of

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 966–973.

395 Carette S, Klippel J, Decker J, Austin H, Plotz P, Steinberg A *et al.* Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. A long-term follow-up. *Ann Intern Med* 1983; 99: 1–8.

396 Dinant HJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD *et al.* Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1982; : 728–736.

397 Chen W, Liu Q, Tang X, Fu P, Liu F, Liao Y *et al.* Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus* 2012; 21: 944–952.

398 Naughton MA, Battaglia E, Brien SO, Walport MJ, Botto M. Identification of thiopurine methyltransferase (TPMT) polymorphisms cannot predict myelosuppression in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Rheumatology* 1999; 38: 640–644.

399 Yap DYH, Yu X, Chen X-M, Lu F, Chen N, Li X-W *et al.* Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology* 2012; 17: 352–357.

400 Doria A, Piccoli A, Vesco P, Vaccaro E, Marson P, De Silvestro G *et al.* Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris)* 1993; 145: 307–311.

401 Lewis E, Hunsicker L, Lan S, Rohde R, Lachin J. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373–1379.

402 Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger a L, Schroeder JO *et al.* Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 1998; 13: 163–166.

403 Wei N, Klippel J, Huston D, Hall R, Lawley T, Balow J *et al.* Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1: 17–21.

404 Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok a, Domschke W *et al.* Prospective randomized trial of two different immunoadsorbers in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998; 11: 495–501.

405 Hershko AY, Scheiman-Elazari A, Aamar S, Naparstek Y. Extracorporeal immunoadsorption of antibodies against the VRT-101 laminin epitope in systemic lupus erythematosus: a feasibility evaluation study. *Immunol Res* 2013; 56: 376–381.

406 Schiel R, Bambauer R, Latza R, Klinkmann J. Cyclosporine and therapeutic plasma exchange in treatment of progressive autoimmune diseases. *Artif Organs* 1997; 21: 983–988.

407 Soerensen H, Schneidewind-Mueller J-M, Lange D, Kashiwagi N, Franz M, Yokoyama T *et al.* Pilot clinical study of Adacolumn cytapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2006; 26: 409–415.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

408 Soltész P, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Lakos G, Szegedi G, Kiss E. Plasmapheresis Modulates TH1/TH2 Imbalance in Patients with Systemic Lupus Erythematosus According to Measurement of Intracytoplasmic Cytokines. *Autoimmunity* 2002; 35: 51–56.

409 Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs* 2000; 24: 852–856.

410 Sugimoto K, Yamaji K, Yang K-S, Kanai Y, Tsuda H, Hashimoto H. Immunoadsorption plasmapheresis using a phenylalanine column as an effective treatment for lupus nephritis. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 187–192.

411 Euler H, Guillevin L. Plasmapheresis and subsequent pulse cyckiphosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Médecine Interne* 1994; 145: 296–302.

412 Danieli M, Plamieri C, Salvi A, Refe M, Strusi A, Danieli G. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 2002; 17: 72–77.

413 Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 414–420.

414 Pohl M, Lan S, Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 924–929.

415 Meinão I, Sato E, Andrade L, Ferraz M, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 237–241.

416 The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 324: 150–154.

417 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3284–3290.

418 Bootsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J *et al.* Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345: 1595–1599.

419 Tseng C-E, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B *et al.* The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3623–3632.

420 Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e55275.

421 Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide M-V, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1160–1165.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

422 Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A *et al.* Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol* 2014; 171: 571–579.

423 Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1215–1221.

424 Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2014; 34: 341–345.

425 Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 983–987.

426 Zonana-Nacach A, Roseman JM, Jr GM, Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups . VIII: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus* 2000; 9: 101–109.

427 Bruce IN, Mak VC, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 379–381.

428 Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, Martin SC, Curran SL, Fields KK *et al.* Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the fatigue symptom inventory. *Qual Life Res* 1998; 7: 301–310.

429 Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D *et al.* Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147–53.

430 Omdal R, Sjöholm H, Koldingsnes W, Sundsfjord J a, Jacobsen E a, Husby G *et al.* Fatigue in patients with lupus is not associated with disturbances in cerebral blood flow as detected by SPECT. *J Neurol* 2005; 252: 78–83.

431 Taylor J, Skan J, Erb N, Carruthers D, Bowman S, Gordon C *et al.* Lupus patients with fatigue-is there a link with fibromyalgia syndrome? *Rheumatology* 2000; 39: 620–623.

432 Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E *et al.* Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 261–268.

433 Katz P, Yazdany J, Julian L, Trupin L, Margaretten M, Yelin E *et al.* Impact of obesity on functioning among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1357–1364.

434 Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000; 9: 170–175.

435 Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumtol* 2012; 7: 217–227.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

436 Ad Hoc Committee On Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria For Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1348–1357.

437 Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Antonio J, Lacaille D *et al.* Minimal Clinically Important Difference for 7 Measures of Fatigue in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 635–642.

438 Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Adv Nurs* 2006; 56: 617–635.

439 Balsamo S, Santos-Neto L Dos. Fatigue in systemic lupus erythematosus: an association with reduced physical fitness. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 514–518.

440 Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg D a, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2012; 21: 465–476.

441 Strömbeck B, Jacobsson L. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 197–203.

442 De Carvalho MRP, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 838–844.

443 Zhang J, Wei W, Wang CM. Effects of psychological interventions for patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2012; 21: 1077–1087.

444 Greco CM, Kao a H, Maksimowicz-McKinnon K, Glick RM, Houze M, Sereika SM *et al.* Acupuncture for systemic lupus erythematosus: a pilot RCT feasibility and safety study. *Lupus* 2008; 17: 1108–1116.

445 Hartkamp a, Geenen R, Godaert GLR, Bijl M, Bijlsma JWJ, Derksen RHWM. Effects of dehydroepiandrosterone on fatigue and well-being in women with quiescent systemic lupus erythematosus: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1144–1147.

446 Petri M, Mease C, Merrill J, Lahita R, Iannini M, Yocum D *et al.* Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2858–2868.

447 Stockton KA, Kandiah DS, Paratz JD, Bennell KL. Fatigue, muscle strength and vitamin D status in women with systemic lupus erythematosus compared with healthy controls. *Lupus* 2012; 21: 271–278.

448 Ruiz-Irastorza G, Egurbide M V, Olivares N, Martinez-Berriotxoa A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology* 2008; 47: 920–923.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

449 Tench C, Bentley D, Vleck V, Mccurdie IAN, White P, Cruz DD. Aerobic Fitness , Fatigue , and Physical Disability in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 474–481.

450 Bourré-Tessier J, Peschken C a, Bernatsky S, Joseph L, Clarke AE, Fortin PR *et al.* Association of smoking with cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1275–1280.

451 Turchin I, Bernatsky S, Clarke AE, St-Pierre Y, Pineau C a. Cigarette smoking and cutaneous damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 2691–2693.

452 Barta Z, Harrison MJ, Wangrangsimakul T, Shelmerdine J, Teh L, Pattrick M *et al.* Health-related quality of life, smoking and carotid atherosclerosis in white British women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 231–238.

453 Yuen HK, Breland HL, Vogtle LK, Holthaus K, Kamen DL, Sword D. The process associated with motivation of a home-based Wii Fit exercise program among sedentary African American women with systemic lupus erythematosus. *Disabil Health J* 2013; 6: 63–68.

454 Robb-Nicholson L, Daltroy L, Eaton H, Gall V, Wright E, Hartley L *et al.* Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: A pilot study. *Brithish J Rheumatol* 1989; 28: 500–505.

455 Miossi R, Benatti FB, Lúciade de Sá Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DML *et al.* Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1159–1166.

456 Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ *et al.* A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 262–269.

457 Yuen HK, Holthaus K, Kamen DL, Sword DO, Breland HL. Using Wii Fit to reduce fatigue among African American women with systemic lupus erythematosus: A pilot study. *Lupus* 2011; 20: 1293–1299.

458 Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology* 2003; 42: 1050–1054.

459 Clarke-Jenssen A-C, Fredriksen PM, Lilleby V, Mengshoel AM. Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 308–312.

460 Volkmann ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, FitzGerald J, Ragavendra N *et al.* Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 258–265.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

461 Barnes JN, Nualnim N, Sugawara J, Sommerlad SM, Renzi CP, Tanaka H. Arterial stiffening, wave reflection, and inflammation in habitually exercising systemic lupus erythematosus patients. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1194–1200.

462 Shah M, Adams-huet B, Kavanaugh A, Coyle Y, Lipsky P. Nutrient Intake and Diet Quality in Patients with Systemic Lupus Erythematosus on a Culturally Sensitive Cholesterol Lowering Dietary Program. *J Rheumatol* 2004; 31: 71–75.

463 Shah M, Kavanaugh A, Coyle Y, Adams-huet B, Lipsky PE. Effect of a Culturally Sensitive Cholesterol Lowering Diet Program on Lipid and Lipoproteins, Body Weight , Nutrient Intakes, and Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2122–2128.

464 Davies RJ, Lomer MCE, Yeo SI, Avloniti K, Sangle SR, Cruz DPD. Weight loss and improvements in fatigue in systemic lupus erythematosus: a controlled trial of a low glycaemic index diet versus a calorie restricted diet in patients treated with corticosteroids. *Lupus* 2012; 21: 649–655.

465 Wright SA, O'Prey FM, McHenry MT, Leahey WJ, Devine a B, Duffy EM *et al.* A randomised interventional trial of omega-3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 841–848.

466 Walton AJE, Snaith ML, Locniskar M, Cumberland AG, Morrow WJW, Isenberg DA. Dietary fish oil and the severity of symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 463–466.

467 Duffy E, Meenagh G, McMillan S, Strain J, Hannigan B, Bell A. The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oil and/or copper in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 1551–1556.

468 Elkan A, Anania C, Gustafsson T, Jogestrand T, Hafstro I, Frostega J. Diet and fatty acid pattern among patients with SLE: associations with disease activity , blood lipids and atherosclerosis. *Lupus* 2012; 21: 1405–1411.

469 Minami Y, Sasaki T, Arai Y, Kurisu Y, Hisamichi S. Diet and systemic lupus erythematosus: a 4 year prospective study of Japanese patients. *J Rheumatol* 2003; 30: 747–754.

470 Kaimal S, Abraham A. Sunscreens. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* 2011; 77: 238–243.

471 Marenus K, Maes D. Infrared: effects and protection. *Cosmet Dermatology* 1994; 6: 197–205.

472 Herzinger T, Plewig G, Röcken M. Use of sunscreens to protect against ultraviolet-induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3045–3046.

473 Millard T, Hawk J, McGregor J. Photosensitivity in lupus. *Lupus*; 9: 3–10.

474 Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 748–758.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

475 Gilaberte Y, Coscojuelaa C, Sáenz de Santamaría M, González S. Fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94: 271–293.

476 Sanders CJG, Weelden HVAN, Kazzaz GAA, Sigurdsson V. Photobiology Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol* 2003; 149: 131–137.

477 Kuhn a, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T *et al.* Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 86–95.

478 Rihner M, McGrath Hj. Fluorescent Light Photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 1992; 35: 949–952.

479 Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 181–187.

480 Vilá L, Mayor A, Valentín A, Rodríguez S, Reyes M, Acosta E *et al.* Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *P R Health Sci J* 1999; 18: 89–94.

481 Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth A-M, Bonsmann G, Dupuy P *et al.* Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 37–48.

482 Stege H, Krutmann J. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 256–259.

483 Sigges J, Biazar C, Landmann A, Ruland V, Patsinakidis N, Amler S *et al.* Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 694–702.

484 Cano L, Navas-Fernández R, López-Lasanta M, Jiménez-Núñez F, Ureña I, Manrique S *et al.* Efectos sobre la calidad de vida de un programa educacional enfocado para pacientes con lupus eritematoso sistémico. 2011.

485 Karlson EW, Liang MH, Eaton H, Huang J, Fitzgerald L, Rogers MP *et al.* A randomized clinical trial of a psychoeducational intervention to improve outcomes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1832–1841.

486 Austin JS, Maisiak RS, Macrina DM, Heck LW. Health Outcome Improvements in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Using Two Telephone Counseling Interventions. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 391–399.

487 Maisiak R, Austin J, West S, Heck L. The effect of person-centered counseling on the psychological status of persons with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. A randomized, controlled. *Arthritis Rheum* 1996; 9: 60–66.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

488 Sohng KY. Effects of a self-management course for patients with systemic lupus erythematosus. *Issues Innov Nurisng Pract* 2003; 42: 479–486.

489 Harrison MJ, Morris KA, Horton R, Toglia J, Barsky J, Chait S *et al.* Results of intervention for lupus patients with self- perceived cognitive difficulties. *Neurology* 2005; 65: 1325–1327.

490 Braden C, McGlone K, Pennington F. Specific psychosocial and behavioral outcomes from the systemic lupus erythematosus self-help course. *Health Educ Q* 1993; 20: 29–41.

491 Haupt M, Millen S, Jänner M, Falagan D, Fischer-Betz R, Schneider M. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1618–1623.

492 Cervera R, Khamashta M a, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P *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: 299–308.

493 Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241–250.

494 Seshan S V, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 233–248.

495 Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 138–145.

496 Hahn BH, McMahon M a, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD *et al.* American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797–808.

497 Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JI, Usera G, Poveda MJ, Gomez-Reino JJ. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 468–476.

498 Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M *et al.* Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34: 399–400.

499 Wu L-H, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen M-H, Wang S-X *et al.* Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013; 83: 715–723.

500 Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71: 491–495.

501 Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K *et al.* Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology* 2008; 47: 702–707.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

502 Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 244–254.

503 Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R *et al.* Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 223–230.

504 Kojo S, Sada K, Kobayashi M, Maruyama M, Maeshima Y, Sugiyama H *et al.* Clinical usefulness of a prognostic score in histological analysis of renal biopsy in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 2218–2223.

505 Gao J, Cai G, Liu S, Tang L, Zhang X, Yang Y *et al.* Characteristics and influence factors of pathologic transformation in the subclasses of class IV lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1751–1759.

506 Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariéty J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005; 68: 2288–2297.

507 Austin H, Muenz R, Joyce K, Antonovych T, Balow J. Diffuse prolifertative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689–695.

508 Daleboudt GMN, Bajema IM, Goemaere NNT, van Laar JM, Bruijn J a, Berger SP. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3712–3727.

509 Anders H-J, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always 'lupus nephritis'. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 108.

510 Moroni G, Pasquali S, Quaglini S. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 530–539.

511 Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M, Forslid J, Vollenhoven R Van, Lundberg I *et al.* Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis--predictive role of serum C1q Repeated Renal Biopsy in Proliferative Lupus Nephritis — Predictive Role of Serum C1q and Albuminuria. *J Rheumatol* 2002; 29: 693–699.

512 Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, AlOudah N, Alwakeel J, Ullah A *et al.* Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1472–1478.

513 Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 1–8.

514 Frutos MÁ, Praga M, Quereda C, Rivera F, Segarra A. Lupus nephritis: in search of a better future. *Nefrologia* 2012; 32: 136–138.

515 Kanda H, Kubo K, Tateishi S, Sato K, Yonezumi A, Yamamoto K *et al.* Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 2005; 14: 288–292.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

516 De Albuquerque DA, Saxena V, Adams DE, Boivin GP, Brunner HI, Witte DP *et al.* An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF-beta1 and TGF-beta2 isoforms in murine lupus nephritis. *Kidney Int* 2004; 65: 846–859.

517 MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll G a, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8–20.

518 Monrad SU, Killen PD, Anderson MR, Bradke A, Kaplan MJ. The role of aldosterone blockade in murine lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R5.

519 Teplitsky V, Shoenfeld Y, Tanay A. The renin-angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. *Lupus* 2006; 15: 319–325.

520 Durán-Barragán S, McGwin G, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2008; 47: 1093–1096.

521 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Aymard G, Leroux G, Marra D *et al.* Very low blood hydroxychloroquine concentrations as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 821–824.

522 Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus* 2013; 22: 1135–1141.

523 Cortés-Hernández J, Torres-Salido MT, Medrano AS, Tarrés MV, Ordi-Ros J. Long-term outcomes--mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3939–3948.

524 Fei Y, Wu Q, Zhang W, Chen H, Hou Y, Xu D *et al.* Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 62–68.

525 Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxoa A *et al.* Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 357–364.

526 Renal disease subcomite of the American collegue of rheumatology ad hoc comite on systemic lupus erythematosus response criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 421–432.

527 Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M *et al.* European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18: 257–263.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y estamos pendiente su actualización.

528 Touma Z, Urowitz M, Ibáñez D, Gladman D, Ibañez D. Time to Recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol* 2014; 41: 688–697.

529 Donadio J, Holley K, Ferguson R, Ilstrup D. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *New Engl J …* 1978; 299: 1151–1155.

530 Felson D, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1528–1533.

531 Balow J, Austin H, Muenz L, Joyce K, Antonovych T, Klippel J *et al.* Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 3: 491–495.

532 Austin H, Klippel J, Balow J, Le Riche N, Steinberg A, Plotz P *et al.* Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614–619.

533 Steinberg A, Steinberg S. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheumatol* 1991; 34: 945–950.

534 Gourley M, Austin H, Scott D, Yarboro C, Vaugham E, Muir J *et al.* Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549–557.

535 Sesso R, Monteiro M, Sato E, Kirsztajn G, Silva L, Ajzen H. A controlled trial of pulse cyclophospgamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus* 1994; 3: 107–112.

536 Bansal VK, Beto J a. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 193–199.

537 Flanc RS, Roberts M a, Strippoli GF., Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 197–208.

538 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani, Gian Domenico Garrido E de R, Danieli MG, Abramovicz 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: 2121–2131.

539 Kong K, Badsha H, Lian T, Edwards C, Chng H. Low-dose pulse methylprednisolone is an effective therapy for severe SLE flares. *Lupus* 2004; 13: 525–529.

540 Boumpas D, Austin H, Vaughan E, Yarboro C, Klippel J, Balow J. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 366–369.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

541 Ioannidis J, Katsifis G, Tzioufas A, Moutsopoulos H. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2129–2135.

542 Mok C, Lau C, Wong R. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheumatol* 1998; 41: 831–837.

543 Park M, Park Y, Jung S, Chung I, Choi K, Lee S. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 2014; 13: 569–574.

544 Appenzeller S, Blatyta PF, Costallat LTL. Ovarian failure in SLE patients using pulse cyclophosphamide: comparison of different regimes. *Rheumatol Int* 2008; 28: 567–571.

545 Martín-Gómez M, De Ramón-Garrido E, Frutos M. *Pasado y presente del tratamiento Inmunosupresor de la de la Nefritis Lúpica en la provincia de Málaga*. 2011.

546 Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103–1112.

547 Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O´Nan P *et al.* Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971–980.

548 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG *et al.* The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61–64.

549 Lee YH, Lee HS, Choi SJ, Dai Ji J, Song GG. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011; 20: 636–640.

550 Cross J, Dwomoa A, Andrews P, Burns A, Gordon C, Main J *et al.* Mycophenolate mofetil for remission induction in severe lupus nephritis. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c92–c100.

551 Ginzler E, Dooley M, Aranow C, Kim M, Buyon J, Merrill JT *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219–2228.

552 Kamanamoolan N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 227–235.

553 Ong L M, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R *et al.* Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 504–510.

554 Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011; 38: 69–78.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

555 Neumann I, Fuhrmann H, Fang I-F, Jaeger A, Bayer P, Kovarik J. Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3514–3520.

556 Liu L, Jiang Y, Wang L, Yao L, Li Z. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Therapy of Lupus Nephritis. *Drugs* 2012; 72: 1521–1533.

557 Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, Traitanon O, Vadcharavivad S, Avihingsanon Y. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 78: 389–395.

558 Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake a WL, de Glas-Vos JW, Bijl M *et al.* Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 732–742.

559 Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q *et al.* Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012; 21: 1025–1035.

560 Yang M, Li M, He W, Wang B, Gu Y. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2014; 7: 1663–1670.

561 Moroni G, Gallelli B, Sinico RA, Romano G, Sinigaglia L, Messa P. Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1751–2.

562 Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N, Del Papa N *et al.* Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014; 54. doi:10.1093/rheumatology/ket462.

563 Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta M a. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009; 18: 767–776.

564 Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M *et al.* Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280–1286.

565 Mohan S, Radhakrishnan J. Geographical variation in the response of lupus nephritis to mycophenolate mofetil induction therapy. *Clin Nephrol* 2011; 75: 233–241.

566 Wilson ECF, Jayne DRW, Dellow E, Fordham RJ. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1096–1101.

567 Kellum J a, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013; 17: 204.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

568 Zhu D, Qu Z, Tan Y, Yu F, Zhao M-H. Acute kidney injury in Chinese patients with lupus nephritis: a large cohort study from a single center. *Lupus* 2011; 20: 1557–1565.

569 Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3859–3866.

570 Chen T, Ding X, Chen B. Value of the RIFLE classification for acute kidney injury in diffuse proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3115–3120.

571 Yu F, Tan Y, Liu G, Wang S, Zou W, Zhao M. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009; 76: 307–317.

572 Chin HJ, Ahn C, Lim CS, Chung HK, Lee JG, Song YW *et al.* Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2000; 20: 57–63.

573 Hu WX, Liu ZZ, Chen HP, Zhang HT, Li LS, Liu ZH. Clinical characteristics and prognosis of diffuse proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Lupus* 2010; 19: 1591–8.

574 Yu F, Wu L-H, Tan Y, Li L-H, Wang C-L, Wang W-K *et al.* Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77: 820–9.

575 Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DRW. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 710–715.

576 Rivera F, Illescas ML, López-Rubio E, Fulladosa J, Poveda R, Baltar J *et al.* Mycophenolate as maintenance therapy for lupus nephritis with impaired renal function. *Am J Nephrol* 2013; 37: 509–517.

577 Kong KO, Badsha H, Lian TY, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone is an effective therapy for severe SLE flares. Letter to the Editor. *Lupus* 2004; 13: 212–213.

578 Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495–1501.

579 Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R *et al.* Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083–2089.

580 Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, Ravelingien I, le Guern V, Fiehn C *et al.* Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1924–1930.

581 Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D *et al.* Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886–1895.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y este pendiente su actualización.

582 Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R *et al.* Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 924–937.

583 Feng L, Deng J, Huo D-M, Wu Q-Y, Liao Y-H. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology* 2013; 18: 104–110.

584 Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi ODC, Ferraccioli G, Todesco S *et al.* A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 925–932.

585 Zavada J, Sinikka P, Rysava R, Horak P, Hrneir Z, Lukac J *et al.* Extended follow-up of the Cyclofa-Lune trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A. *Lupus* 2014; 23: 69–74.

586 Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P *et al.* Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1541–1548.

587 Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, Segarra A, Tovar JL, Balada E *et al.* Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003; 12: 287–296.

588 Hui M, Garner R, Rees F, Bavakunji R, Daniel P, Varughese S *et al.* Lupus nephritis: a 15-year multi-centre experience in the UK. *Lupus* 2013; 22: 328–332.

589 Ponticelli C, Moroni G, Banfi G. Discontinuation of therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Med* 1988; 85: 275.

590 Moroni G, Banfi G, Ponticelli C. Clinical status of patients after 10 years of lupus nephritis. *Q J Med* 1992; 305: 681–689.

591 Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2531–2539.

592 Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, Batini V, Puccini R *et al.* Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61: 1502–1509.

593 Mok CC, Ying KY, Yim CW, Ng WL, Wong WS. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus* 2009; 18: 1091–1095.

594 Moroni G, Longhi S, Giglio E, Messa P, Ponticelli C. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: S75–S81.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

595 Mosca M, Neri R, Giannessi S, Pasquariello A, Puccini R, Bencivelli W *et al.* Therapy with pulse methylprednisolone and short course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. *Lupus* 2001; 10: 253–257.

596 Martín-Gómez M, De Ramón-Garrido E, Frutos M. *Pasado y presente de la terapia inmunosupresora de la nefritis lúpica*. 2011.

597 Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005; 14: 265–272.

598 Euler H, Schroeder J. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 12: 1784–1794.

599 Sharon E, Kaplan D, Diamond H. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azahioprine therapy. *N Engl J Med* 2010; 288: 121–124.

600 Mok C, Ho C, Chan K, Lau C, Wong R. Outcome and Prognostic Indicators of Diffuse Proliferative Lupus Glomerulonephritis Treated With Sequential Oral Cyclophosphamide and Azathioprine. *Arthritis …* 2002; 46: 1003–1013.

601 Ioannidis JP, Boki K a, Katsorida ME, Drosos a a, Skopouli FN, Boletis JN *et al.* Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57: 258–264.

602 Mercadal L, Montcel ST Du, Nochy D, Queffeulou G, Piette J-C, Isnard-Bagnis C *et al.* Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1771–1778.

603 Desai N, Cimbaluk D, Lewis EJ, Whittier WL. Proteinuria in membranous lupus nephritis: the pathology is in the podocyte. *Lupus* 2013; 22: 461–468.

604 Rezende GM, Viana VS, Malheiros DM a C, Borba EF, Silva N a S, Silva C *et al.* Podocyte injury in pure membranous and proliferative lupus nephritis: distinct underlying mechanisms of proteinuria? *Lupus* 2014; 23: 255–262.

605 Moroni G, Quaglini S, Gravellone L, Gallelli B, Leoni A, Messa P *et al.* Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 642–651.

606 Balow J, Austin H. Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol* 2003; 23: 386–391.

607 Wang G, Xu Z, Liu H, Zhou Q. Changes in pathological pattern and treatment regimens based on repeat renal biopsy in lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 2890–2894.

608 Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, Moroni G, Ponticelli C, Zucchelli P. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin Nephrol* 1993; 39: 178–182.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

609 Sloan RP. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus mebranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 299–305.

610 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Progression of Nondiabetic Renal Disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.

611 Giatras I, Lau J, Levey A. Effect of angiotensin-Converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–345.

612 Swan J, Riche D. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis. *J Investig Med* 2011; 59: 246–258.

613 Radhakrishnan J, Moutzouris D-A, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 152–160.

614 Kasitanon N, Petri M, Haas M, Magder LS, Fine DM. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus* 2008; 17: 40–45.

615 Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 15–20.

616 Mok CC, Ying KY, Lau CS, Yim CW, Ng WL, Wong WS *et al.* Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 269–276.

617 Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology* 2012; 2012: 191–197.

618 Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia. *Med Clin (Barc)* 2012; 138: 261.e1–261.e17.

619 Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology* 2012; 2012: 174–182.

620 Newman KA, Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 432–437.

621 Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116: 1831–1838.

622 Cheng Y, Wong R, Soo Y, Chui C, Lau F, Chan N *et al.* Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *New Engl J Med* 2003; 349: 831–836.

623 Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J *et al.* Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus* 2006; 15: 223–231.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

624 Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L *et al.* Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401–1407.

625 Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1036–1038.

626 Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A *et al.* Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 2755–2762.

627 Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga L, Moreno-Jaime B, Jaime-Pérez JC, Ceballos-López AA, Ruiz-Argüelles GJ *et al.* High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013; 90: 494–500.

628 Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L *et al.* Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 121: 1976–1981.

629 Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: significant in the clinical implication and prognosis. *Platelets* 2010; 21: 380–385.

630 Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas a G, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1366–1369.

631 Maroun MC, Ososki R, Andersen J, Vasey FB, Dhar JP. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP) in systemic lupus erythemathosus (SLE), report of three cases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 746–750.

632 Magnano L, Enríquez H, Esteve J, Cervera R, Espinosa G. Effectiveness of Thrombopoietin-receptor Agonists in the Treatment of Refractory Immune Thrombocytopenia Associated to Systemic Lupus Erythematosus The Journal of Rheumatology is a monthly international serial edited by Earl D. *J Rheumatol* 2014; 41: 9–11.

633 Scheinberg P, Siegulane CC, Barbosa LSG, Scheinberg M. Successful platelet count recovery in lupus-associated thrombocytopenia with the thrombopoietin agonist eltrombopag. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1347–1349.

634 Alkaabi IK, Alkindi S, Riyami N Al, Zia F, Balla LM a, Balla SM. Successful treatment of severe thrombocytopenia with romiplostim in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21: 1571–1574.

635 Maroun M, Ososki R, Andersen J, Vasey F, Dhar J. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP) in systemic lupus erythemathosus (SLE), report of three cases. 2011.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y es posible que no esté actualizada.

636 Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010; 49: 2243–2254.

637 Gonzalez-Nieto JA, Martin-Suarez I, Quattrino S, Ortiz-Lopez E, Muñoz-Beamud FR, Colchero-Fernández J *et al.* The efficacy of romiplostim in the treatment of severe thrombocytopenia associated to Evans syndrome refractory to rituximab. *Lupus* 2011; 20: 1321–1323.

638 Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L *et al.* Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641–648.

639 Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161–2171.

640 Khellaf M, Le Moine J-G, Poitrinal P, Francesconi C, Haddad A, Bierling P *et al.* Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2011; 90: 441–446.

641 Kuter D, Rummel M, Boccia R, Macik G, Pabinger I, Selleslag D *et al.* Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363: 1889–1899.

642 Michel M, te Boekhorst PAW, Janssens A, Pabinger-Fasching I, Sanz MA, Nie K *et al.* Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim. *Hematology* 2011; 16: 274–277.

643 Greenberg BM. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Neurologist* 2009; 15: 115–21.

644 Yoshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, Minota S. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32: 34–39.

645 Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, Khairy W, Mahmoud RM. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1377–1385.

646 Briani C, Lucchetta M, Ghirardello a, Toffanin E, Zampieri S, Ruggero S *et al.* Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study. *J Autoimmun* 2009; 32: 79–84.

647 Jönsen A, Bengtsson A, Nived O, Ryberg B, Truedsson L, Rönnblom L *et al.* The heterogeneity of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is reflected in lack of association with cerebrospinal fluid cytokine profiles. *Lupus* 2003; 12: 846–850.

648 Williams RC, Sugiura K, Tan EM. Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1239–1247.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

649 Kang EH, Shen GQ, Morris R, Metzger A, Lee EY, Lee YJ *et al.* Flow cytometric assessment of anti-neuronal antibodies in central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Lupus* 2008; 17: 21–25.

650 Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1130–1135.

651 Galeazzi M, Annunziata P, Sebastiani G, Bellisai F, Campanella V, Ferrara 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; 72: 135–141.

652 Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 799–821.

653 Abda EA, Selim ZI, Radwan MEM. Markers of acute neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a multidisciplinary evaluation. *Rheumatol Intenational* 2013; 33: 1243–1253.

654 Sibbitt W, Brooks W, Haseler L, Griffey R, Frank I, Hart B *et al.* Spin-Spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus: a method for increasing the sensitive of magnetic resonance imaging for neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 810–818.

655 Waterloo K, Omdal R, Sjöholm H, Koldingsnes, Jacobsen E, Sundsfjord J *et al.* Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol* 2001; 248: 595–602.

656 Kodama K, Okada S, Hino T, Takebayashi K, Nawata Y, Uchida Y *et al.* Single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with psychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 307–311.

657 Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 810–818.

658 Nowicka-Sauer K, Czuszy□ska Z, Smole□ska □, Siebert J. Neuropsychological assessment in systemic lupus erythematosus patients□: clinical usefulness of first-choice diagnostic tests in detecting cognitive impairment and preliminary diagnosis of neuropsychiatric lupus. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 299–306.

659 Roebuck-Spencer TM, Yarboro C, Nowak M, Takada K, Jacobs G, Lapteva L *et al.* Use of computerized assessment to predict neuropsychological functioning and emotional distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 434–441.

660 Hanly JG, Omisade A, Su L, Farewell V, Fisk JD. Assessment of cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by computerized neuropsychological tests. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1478–1486.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

661 Neuwelt CM, Francisco S, Lacks S, Kaye BR, Ellman JB, David GB. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98: 32–41.

662 Bodani M, Kopelman M. A psychiatric perspective on the therapy of psychosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 947–949.

663 Fong KY, Thumboo J. Neuropsychiatric lupus: clinical challenges , brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. *Lupus* 2010; 19: 1399–1403.

664 Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 329–337.

665 Mok CC, Lau CS, Wong RW. Treatment of lupus psychosis with oral cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance: an open-label study. *Am J Med* 2003; 115: 59–62.

666 Narváez J, Ríos-Rodriguez V, de la Fuente D, Estrada P, López-Vives L, Gómez-Vaquero C *et al.* Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 364–372.

667 Prevoo M, van´t Hof M, Kuper H, van Leeuwen M, van de Putte L, van Riel P. Modified disease activity scores thar included twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–48.

668 Bang S-Y, Lee CK, Kang YM, Kim H-A, Suh C-H, Chung WT *et al.* Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 1–6.

669 Fernandez D, Bonilla E, Mirza N, Niland B, Perl A. Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2983–2988.

670 Islam N, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Klooster PMTEN, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 62–68.

671 Moosig FÃ, Zeuner R, Renk C, Schro JO. IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 605–606.

672 Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, Jung G, Sander O, Schneider M. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 630–633.

673 Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley M-A. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 211–221.

674 Albrecht J, Taylor ÃL, Berlin JA, Dulay S, Ang ÃG, Fakharzadeh S *et al.* The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 889–894.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

675 Bonilla-Martinez Z, Albrecht J, Troxel A, Taylor L, Okawa J, Dulay S *et al.* The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2010; 144: 173–180.

676 Krathen MS, Dunham J, Gaines E, Junkins-Hopkins J, Kim E, Kolasinski SL *et al.* The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 338–344.

677 Salphale P, Danda D, Chandrashekar L, Peter D, Jayaseeli N, George R. The study of Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 1510–1517.

678 Klein R, Moghadam-kia S, Lomonico J, Okawa J, Coley C, Taylor L *et al.* Development of the CLASI as a Tool to Measure Disease Severity and Responsiveness to Therapy in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 2011; 147: 203–208.

679 Jolly M, Kazmi N, Mikolaitis R a, Sequeira W, Block J a. Validation of the Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) using physician- and patient-assessed health outcome measures. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 618–623.

680 Kuhn a, Meuth a M, Bein D, Amler S, Beissert S, Böhm M *et al.* Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010; 163: 83–92.

681 Roenigk HJ, Martin J, Eichorn P, Gilliam J. Discoid lupus erythematosus: diagnostic features and evaluation of topical corticosteroid therapy. *Cutis* 1980; 25: 281–285.

682 Tzellos TG, Kouvelas D. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: an evidence-based evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 337–341.

683 Tzung T-Y, Liu Y-S, Chang H-W. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007; 156: 191–192.

684 Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Murillo F, Soto-Ortiz A, Barba-Gómez F, Hernández-Torres M *et al.* Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 1564–1568.

685 Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Pawlak FM, Stücker M, Bader A *et al.* Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 407–418.

686 Lampropoulos C, Sangle S, Harrison P, Hughes G, D'Cruz D. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1383–5.

687 Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatology* 2002; 12: 50–52.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

688 Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebelein-Wissing N *et al.* Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 54–64.

689 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.

690 Wahl D, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus A meta-analysis. *Lupus* 1997; 6: 467–473.

691 Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1492–1502.

692 Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R *et al.* Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–218.

693 Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta M a. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20–28.

694 Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R *et al.* Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 281–291.

695 Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 87–118.

696 Derksen R, Bruinse H, de Groot P, Kater L. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 1994; 3: 149–155.

697 Ruiz-Irastorza G, Khamashta M a. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 672–678.

698 Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2060–2068.

699 Le Thi D, Wescgler B, Piette J, Bletry O, Godeau P. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *QJM An Int J Med* 1994; 87: 721–729.

700 Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514–521.

701 Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Vignati G *et al.* Risk of Congenital Complete Heart Block in Newborns of Mothers With Anti-Ro / SSA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Antibodies Detected by Counterimmunoelectrophoresis A Prospective Study of 100 Women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832–1835.

702 Ateka-barrutia O, Nelson-Piercy C. Management of rheumatologic diseases in pregnancy Review. *Int J Clin Rheumtol* 2012; 7: 541–558.

703 Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66: 639–653.

704 Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012; 21: 1271–1283.

705 Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137–142.

706 Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in sistemic lupus erytematosus. Results of multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13: 732–739.

707 Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR *et al.* The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 332–338.

708 Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3640–3647.

709 Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol* 2011; 38: 2504–2508.

710 Vroom F, de Walle HEK, van de Laar M a JF, Brouwers JRBJ, de Jong-van den Berg LTW. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future. *Drug Saf* 2006; 29: 845–863.

711 Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol* 2013; 39: 58–62.

712 Ruiz-Irastorza G, Khamashta M a. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 287–297.

713 Petri M, Qazi U. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 591–607.

714 Boudier S, Cochery-Nouvellon É, Lavigne-Lissalde G, Mercier É, Marchetti T, Balducchi J *et al.* Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014; 123: 404–413.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

715 Empson M, Epi MMC, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent Pregnancy Loss With Antiphospholipid Antibody : A Systematic Review of Therapeutic Trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 14–16.

716 Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC-M. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology* 2010; 49: 281–288.

717 Ziakas P, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss. *Obstet Ginecol* 2010; 115: 1256–1262.

718 Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498–1509.

719 Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fábregues F, Cervera R *et al.* Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 274–279.

720 Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant (Review). *Cochrane Libr* 2007; 4: 1–59.

721 Bramham K, Thomas M, Nelson-piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. Brief report First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody – related pregnancy loss. *Thromb Hemost* 2015; 113: 6948–6952.

722 Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 550–556.

723 Huong DLT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Lefebvre G *et al.* Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 174–188.

724 Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis J, Xhakravarty E *et al.* Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 358–365.

725 Culwell K, Curtis K, Cravioto M. Safety of Contraceptive Method Use Among Women With Systemic Lupus Erythematosus A Systematic Review the safety of contraceptive use among women with SLE . *Obstet Gynecol* 2009; 114: 341–353.

726 Sánchez-Guerrero J, Uribe A, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc A *et al.* A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2539–2549.

727 Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin P-Y, Frances C, Lévy DP, Galicier L *et al.* Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception* 2011; 83: 229–237.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

728 Rubin L, Urowitz M, Gladman D. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med* 1985; 55: 87–98.

729 Skamra C, Ramsey-goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumtol* 2010; 5: 75–100.

730 Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 77–95.

731 Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R *et al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331–2337.

732 Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of First-Time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 198–200.

733 Bengtsson C, Öhman M, Nived O, Rantapa S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: Incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012; 21: 452–459.

734 Hak A, Karlson E, Feskanich D, Stampfer M, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2010; 61: 1396–1402.

735 Chiu C-C, Huang C-C, Chan W-L, Chung C-M, Huang P-H, Lin S-J *et al.* Increased Risk of Ischemic Stroke in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-based Study. *Intern Med* 2012; 51: 17–21.

736 Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibañez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 2454–2461.

737 Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A *et al.* Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* 2010; 37: 322–329.

738 Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 708–19.

739 Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger T a, Jansen-McWilliams L *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.

740 Mok CC, Tang SSK, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2774–2782.

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

741 Pons-Estel GJ, González L a, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vilá LM *et al.* Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2009; 48: 817–822.

742 Rhew EY, Manzi SM, Dyer AR, Kao AH, Danchenko N, Barinas-mitchell E *et al.* Differences in subclinical cardiovascular disease between African American and Caucasian women with systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 2010; 153: 51–59.

743 Scalzi L, Hollenbeak C, Wang L. Racial disparities for age at time of cardiovascular events and cardiovascular death in SLE patients. *Arthritis Rheum* 2011; 62: 2767–2775.

744 Toloza SMA, Uribe G, Mcgwin G, Alarco GS, Fessler BJ, Bastian HM *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3947–3957.

745 Wang X-Y, Tang X-Q, Huang Y-J, Chen W-Y, Yu X-Q. Frequency of established cardiovascular disease and its risk factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 669–675.

746 Zhang C, Lu L, Li F, Li H, Gu Y. Evaluation of Risk Factors That Contribute to High Prevalence of Premature Atherosclerosis in Chinese Premenopausal Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 111–116.

747 Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R *et al.* Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399–2406.

748 Asanuma Y, Oeser A. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407–2415.

749 Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F *et al.* Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1136–1139.

750 Roldan C a, Joson J, Shamar J, Qualls CR, Sibbitt WL. Premature aortic atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled transesophageal echocardiographic study. *J Rheumatol* 2010; 37: 71–78.

751 Ghosh P, Kumar A, Kumar S, Aggarwal A, Sinha N, Misra R. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in young South-Asian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1259–1265.

752 Kiani AN, Fishman EK, Petri M. Aortic valve calcification in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 873–876.

753 Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei G-Z *et al.* Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R186.

754 McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK *et al.* A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 130–139.

755 O'Neill SG, Pego-Reigosa JM, Hingorani AD, Bessant R, Isenberg D a, Rahman A. Use of a strategy based on calculated risk scores in managing cardiovascular risk factors in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 573–575.

756 Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune rheumatic disorders: a suggested model of preventive strategy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44: 14–22.

757 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1: S11–66.

758 Elliott J, Manzi S, Edmundowicz D. The role of preventive cardiology in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 125–130.

759 Urquizu-Padilla M, Balada E, Chacon P, Pérez EH, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Changes in lipid profile between flare and remission of patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009; 36: 1639–1645.

760 Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513–519.

761 Formiga F, Meco JF, Pinto X, Jacob J, Moga I, Pujol R. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2001; 10: 359–364.

762 Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *Atherosclerosis* 2012; 223: 1–68.

763 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–2934.

764 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEO) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.

765 Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, Martin U, Gordon C. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus--evidence of increased oxidative stress and dyslipidaemia. *Rheumatology* 2003; 42: 758–762.

766 Magadmi MEL, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM *et al.* Hyperinsulinemia , Insulin Resistance , and Circulating Oxidized Low Density

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Lipoprotein in Women with Systemic Lupus Erythematosus Guidelines of The National Cholesterol Education Program. *J Rheumatol* 2006; 33: 50–56.

767 McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY *et al.* Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2541–2549.

768 Olusi SO, George S. Prevalence of LDL atherogenic phenotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 75–80.

769 Hua X, Su J, Svenungsson E, Hurt-Camejo E, Jensen-Urstad K, Angelin B *et al.* Dyslipidaemia and lipoprotein pattern in systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE-related cardiovascular disease. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 184–189.

770 Chung CP, Oeser A, Raggi P, Solus JF, Avalos I, Linton MF *et al.* Lipoprotein subclasses and particle size determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1227–1233.

771 Orlacchio A, Bruce IN, Rahman P, De TK, Bernardi G, George-hyslop PHS *et al.* The apolipoprotein E2 isoform is associated with accelerated onset of Coronary Artery Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Med Sci Monit* 2008; 14: 233–238.

772 Vuilleumier N, Charbonney E, Fontao L, Alvarez M, Turck N, Sanchez J-C *et al.* Anti-(apolipoprotein A-1) IgGs are associated with high levels of oxidized low-density lipoprotein in acute coronary syndrome. *Clin Sci* 2008; 115: 25–33.

773 Petri M, Spence D, Bone L, Hochberg M. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 291–302.

774 Bruce I, Urowitz M, Gladman D, Hallett D. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2137–2143.

775 Leong K, Koh E, Feng P, Boey M. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 1264–1267.

776 Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.

777 Akdogan A, Kilic L, Akman U, Dogan I, Karadag O, Bilgen SA *et al.* Aspirin resistance in systemic lupus erythematosus . A pilot study. *Lupus* 2013; 22: 835–838.

778 Avalos I, Chung CP, Oeser A, Milne GL, Borntrager H, Morrow JD *et al.* Aspirin therapy and thromboxane biosynthesis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 981–986.

779 Asherson RA, Baguley E, Pal C, Hughes GR V. Antiphospholipid syndrome: five up. *Ann Rheum Dis* 1991; 80: 805–810.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

780 Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L *et al.* Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology* 2014; 53: 275–284.

781 Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Li FK, Tang S. Angiotensin inhibition & blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005; 14: 947–952.

782 Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric Effect of Angiotensinconverting Enzyme Inhibitors and an Angiotensin II Receptor Blocker in Patients with Lupus Nephritis. *J Int Med Res* 2009; 37: 892–898.

783 Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 423–456.

784 Yilmaz N, Aydin SZ, Inanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in lupus patients. *Lupus* 2012; 21: 491–495.

785 Rúa-Figueroa I, Nóvoa J, García-laorden MI, Erausquin C, Castro FR De, Herrera-ramos E *et al.* Clinical and immunogenetic factors associated with pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2014; 41: 1801–1807.

786 Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and rheumatic diseases: is there still a dilemma? *Curr Rheumatol Rep* 2007; 3: 79–91.

787 Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule — United States , October 2005 – September 2006 QuickGuide. 2006; 54: 1–4.

788 Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M *et al.* EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414–422.

789 Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M *et al.* Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheuma. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 341–352.

790 Bouza E, Moya J, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 335–361.

791 Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD. A controlled study of pneumococcal in polysaccharide vaccine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1321–1325.

792 Lapnick R, Karsh J, Stahl N, Blackelder W, Schiffman G, Klippel J. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol* 1985; 12: 1118–1121.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

793 Jarrett M, Schiffman G, Barland P, Grayzel A. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1287–1293.

794 McDonald E, Jarrett M, Schiffman G, Grayzel A. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984; 11: 306–308.

795 Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D *et al.* Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 147–153.

796 Tarján P, Sipka S, Maro L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E *et al.* No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 211–215.

797 Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauek S *et al.* Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1828–1834.

798 Elkayam O, Paran D, Burke M, Zakut V, Ben-Yitshak R, Litinsky I *et al.* Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity* 2005; 38: 493–496.

799 Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R. Malignancy and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 351–358.

800 Gadalla SM, Amr S, Langenberg P, Baumgarten M, Davidson WF, Schairer C *et al.* Breast cancer risk in elderly women with systemic autoimmune rheumatic diseases: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2009; 100: 817–821.

801 Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin J-F, Petri M *et al.* Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* 2013; 42: 130–135.

802 Liang J-A, Sun L-M, Yeh J-J, Lin W-Y, Chang S-N, Sung H-C *et al.* Malignancies associated with systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide population-based cohort study. *Rheumatol Int* 2012; 32: 773–778.

803 Kang KY, Kim HO, Yoon HS, Lee J, Lee WC, Ko H-J *et al.* Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 381–388.

804 Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, Jr MA, Jascone L, Gayer CR *et al.* Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010; 19: 1485–1491.

805 Ognenovski V, Marder W, Somers E, Johnston C, JG F, Selvaggi S *et al.* Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004; 31: 1763–1767.

806 Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Warren JL, Berndt SI *et al.* Population-based study of autoinmmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2010; 125: 398–405.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

807 Tarr T, Gyorfy B, Szekanecz E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G *et al.* Occurrence of Malignancies in Hungarian Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Single Center. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 76–82.

808 Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C, Ramsey-goldman R, Clarke ANNE, Pineau CA. Cancer Screening in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 45–49.

809 Yazdany J, Tonner C, Trupin L, Panopalis P, Gillis JZ, Hersh AO *et al.* Provision of preventive health care in systemic lupus erythematosus: data from a large observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R84.

810 Kipenm Y, Littlejohn G, Morand E. Methotrexate use in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 385–389.

811 Sen D, Keen R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment. *Lupus* 2001; 1: 227–232.

812 Alele JD, Kamen DL, Hunt KJ, Ramsey-Goldman R. Bone geometry profiles in women with and without SLE. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2719–2726.

813 Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 318–323.

814 Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer J. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 244–247.

815 Jacobs J, Korswagen L, Schilder a M, van Tuyl LH, Dijkmans B a C, Lems WF *et al.* Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1827–1833.

816 Korczowska I, Olewicz-gawlik A, Hrycaj P, Lacki J. The Effect of Long-term Glucocorticoids on Bone Metabolism in Systemic Lupus Erythematosus Patients: The Prevalence of Its Anti-inflammatory Action upon Bone Resorption. *Yale J Biol Med* 2003; 76: 45–54.

817 Tang XL, Griffith JF, Qin L, Hung VW, Kwok a W, Zhu TY *et al.* SLE disease per se contributes to deterioration in bone mineral density, microstructure and bone strength. *Lupus* 2013; 22: 1162–1168.

818 Tang XL, Zhu TY, Hung VW, Qin L, Wong C-K, Kun EW *et al.* Increased organ damage associated with deterioration in volumetric bone density and bone microarchitecture in patients with systemic lupus erythematosus on longterm glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2012; 39: 1955–1963.

819 Mak A, Lim JQ, Liu Y, Cheak AA, Ho RC. Significantly higher estimated 10-year probability of fracture in lupus patients with bone mineral density comparable to that of healthy individuals. *Rheumatol Int* 2013; 33: 299–307.

820 Lee JJY, Aghdassi E, Cheung AM, Morrison S, Cymet A, Peeva V *et al.* Ten-year absolute fracture risk and hip bone strength in Canadian women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2012; 39: 1378–1384.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

821 Gutiérrez-Polo R. Glucocorticoid induced osteoporosis. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26: 63–80.

822 Boling EF. Secondary Osteoporosis : for Glucocorticoid-Induced Underlying Disease Osteoporosis and the Risk. *Clin Ther* 2004; 26: 1–14.

823 Devogelaer J-P, Sambrook P, Reid DM, Goemaere S, Ish-Shalom S, Collette J *et al.* Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1058–69.

824 Yeap SS, Fauzi AR, Kong NCT, Halim AG, Soehardy Z, Rahimah J *et al.* A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 2344–7.

825 Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 144–53.

826 Lambrinoudaki I, Chan D, Lau C, Wong R, Yeung S, Kung A. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1759–1765.

827 Mok CC, To CH, Mak A, Ma KM. Raloxifene for postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot randomized controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3997–4002.

828 Kung AWC, Chan TM, Lau CS, Wong RWS, Yeung SSC. Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatology* 1999; 38: 1239–1244.

829 Nzeusseu A, Depresseux G. Oral pamidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced lumbar spine bone loss in premenopausal connective tissue disease (mainly lupus) patients. *Lupus* 2005; 14: 517–520.

830 Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515–26.

831 Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P *et al.* [2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis]. *Reumatol Clin* 2015; 7: 357–79.

832 Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. In: Ann Arbor M (ed). *The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. Vol 1.* Health Administration Press, 1980.

833 Lahita R, Tsokos G, Buyon J, Koike T. *Systemic Lupus Erythematosus*. 5th Editio. Elsevier: San Diego, CA (USA), 2011.

834 Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 8th editio. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA (USA), 2002.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

835 Khamashta M, Vilardell M. *Lupus eritematoso sistémico*. Caduceo Multimedia: Barcelona (España), 2009.

836 Frutos M, Martin-Gómez A, Toledo Rojas R. Nefritis lupica. In: Hernando L (ed). *Nefrología Clínica*. Ed. Panamericana, 2009, pp 474–483.

837 Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1298–306.

838 Mackie BS, Mackie LE. Historical perspective. The PABA story. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 51–53.

839 Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 937–58.

840 Palm M, O´Donogue M. Update on photoprotection. *Dermatol Ther* 2007; 20: 360–376.

841 Fourtanier A, Moyal D, Seité S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl® SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 164–174.

842 Pinnell S, Fairhurst D. Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide. *Dermatologic Surg* 2000; 26: 309–314.

843 Moseley H, Cameron H, Leod TM, Clark C, Dawe R, Ferguson J. New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Br J Dermatol* 2001; 145: 789–794.

844 Schroeder P, Krutmann J. What is Needed for a Sunscreen to Provide Complete Protection. *Skin Therapy Lett* 2010; 15: 4–5.

845 Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Protección Solar. Dale años a tu vida. 2003.

846 Edlich R, Winters K, Lim H, Cox M, Becker D, Horowitz J *et al.* Photoprotection by sunscreens with topical antioxidants and systemic antioxidants to reduce sun exposure. *J Long Term Eff Med Implants* 2004; 14: 317–340.

847 Darvay A, White I. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 2001; 145: 597–601.

848 Hexsel CL, Bangert SD, Hebert A a, Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 316–323.

849 Therapeutic Goods Administration, Departament of Health and Ageing AG. A review of the scientific literature on the safety of nanoparticulate titanium dioxide or zinc oxide in sunscreens. knownano.org. 2006.

850 Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296–307.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y está pendiente su actualización.

851 Farrerons J, Barnadas M. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid. *Br J Dermatol* 1998; 139: 422–427.

852 Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009; 161: 732–736.

853 American Academy of Dermatology and AAD Association. Position statement on Vitamin D. 2009; 25: 1–4.

854 Valencia I, Kerdel F. Corticosteroides tópicos. In: Fitzpatrick (ed). *Dermatología En Medicina General*. Editorial Médica Panamericana, 2014, pp 2102–2106.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

MINISTERIO DE
SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD