

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Guía de Práctica Clínica
(Adopción LES chilena)

616+614(866)

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Guía de Práctica Clínica
(Adopción GPC LES chilena)
Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2013
---- 67 p: tabs: gra: 18x25 cm.

ISBN-978-9942-07-467-6

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Salud Pública | 6. Guía de práctica clínica |
| 2. Reumatología | 7. Protocolo médico. Procedimientos |
| 3. Enfermedades autoinmunes | 8. Terapéutica y farmacología |
| 4. Enfermedades del tejido conjuntivo | 9. Lupus eritematoso sistémico (LES) |
| 5. Ecuador | |

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia
Quito - Ecuador
Teléfono: (593) 2 381 4400
www.salud.gob.ec

Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Guía de Práctica Clínica

Edición general: Dirección Nacional de Normatización

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido desarrollada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en agosto 2013
ISBN-978-9942-07-467-6



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Cómo citar esta obra:
Ministerio de Salud Pública. Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2013.
Disponible en: <http://salud.gob.ec>



Ministerio
de Salud Pública

COPIA

No. 00003326

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que: la Constitución de la República del Ecuador manda: "Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional."

Que: el Art. 361 de la Norma Suprema ordena: "El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector."

Que: la Ley Orgánica de Salud dispone: "Art. 4. La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias."

Que: el Art. 6 de la Ley Ibídem prescribe: "Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública: (...) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud, (...)";

Que: el Estatuto Orgánico de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, emitido mediante Acuerdo Ministerial No. 00001034 de 1 de noviembre de 2011, establece como Misión de la Dirección Nacional de Normatización definir normas, manuales de protocolos clínicos, protocolos terapéuticos, protocolos odontológicos y guías de manejo clínico, por ciclos de vida y niveles de atención, así como de procesos de organización y gestión;

Que: el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad potencialmente fatal y sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves, como decaimiento, artritis, dermatitis, a otras muy graves o fatales como compromiso renal o del sistema nervioso central, presentándose a cualquier edad, siendo más común entre los 30 y 50 años, predominando en mujeres en una relación de 10 a 1 con respecto a los hombres;

Que: es necesario contar con un instrumento que permita a los profesionales de la salud, orientarse en la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas, en el tratamiento para las personas que padezcan esta enfermedad, para lo cual se ha adoptado la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Chilena de Reumatología, con la autorización de la Dra. Marta Aliste, Presidenta de dicha Sociedad, según consta en el Oficio s/n de Abril de 2013, dirigido a la Máxima Autoridad de esta Cartera de Estado; y,

Que: mediante memorando Nro. MSP-DNN-2013-0505-M de 5 de abril de 2013, la Directora Nacional de Normatización, Encargada, solicita la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.

EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONCEDIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y EL ARTÍCULO 17 DEL ESTADO DE RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

ACUERDA:

Art.1.- Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica denominada: **"LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)"**, adoptada y revisada por la Dirección Nacional de Normatización y por la Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública, con la participación de profesionales especialistas del Ministerio de Salud Pública y de la Red Pública Integral de Salud y Red Complementaria.

Art. 2.- Publicar la citada Guía de Práctica Clínica a través de la página web del Ministerio de Salud Pública.

Art. 3.- Disponer la aplicación a nivel nacional de la Guía de Práctica Clínica denominada, **"LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)"**, como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatoria para el Sistema Nacional de Salud.

Art. 4.- De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de la fecha de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud.

13 MAYO 2013

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, a


Carina Vance Mafla
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA



	Nombre	Antes	Cargo	Sumilla
Revisado	Dra. Eliza Jaramila Abg. Isabel Ledezma Dra. Eliza Herrera	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinadora General (E) Directora Nacional de Consultoría Legal (E) Servidora	  
Adopción y Revisión de la Guía	Dra. Xenara Raza Dra. Indira Pinocho	Dirección Nacional de Normatización Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública	Técnica Técnica	 
Aprobado	Dn. Miguel Maiz	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	
Aprobado	Dn. Francisco Valdega	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública	Subsecretario Nacional	
Aprobado	Dn. Hernán Salgado	Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud	Subsecretario Nacional	
Solicitado y Aprobado	Dra. Gabriela Aguirre	Dirección Nacional de Normatización	Directora Nacional, Encargada	

Autoridades del Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Mag. Carina Vance, Ministra de Salud Pública
Dr. Miguel Malo, Viceministro de Gobernanza
Dr. Francisco Vallejo, Subsecretario Nacional de Gobernanza
Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización

Participaron en la “Guía de Práctica Clínica Lupus Eritematoso Sistémico (LES)”. (Chile)

Daniel Pacheco (Coordinador), Facultad de Medicina, Universidad de Chile,
Hospital Clínico San Borja-Arriarán
Aurelio Carvallo Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios
Francisco Radrigán Hospital Dr. Sótero del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile
Óscar Neira, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital del Salvador
Patricia Abumohor, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Clínica Las Condes
Loreto Massardo, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile
Sonia Kaliski, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera
Benito Gonzáles, Facultad de Medicina, Universidad de Chile,
Hospital Luis Calvo Mackenna
Carmen Hernández, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción,
Hospital Regional Concepción
Comité de MINSAL y Sociedad Chilena de Reumatología para la confección de Guías de LES

Equipo de revisión y adopción. (Ecuador)

Dra. Indira Proaño, Analista Programa de Enfermedades Raras. DNAMSNSRP
Dr. Carlos Vallejo, Médico reumatólogo, profesor PUCE
Dra. Patricia Merlo, Médica MSC reumatóloga, Hospital de la Policía
Dr. Iván Moreno, Médico reumatólogo, Hospital Militar
Dra. Belia Meléndez, Médica reumatóloga, Hospital de la Policía
Dra. Elizabeth Vallejo, Médica internista, Hospital de la Policía
Dr. Rómulo Villacís, Médico reumatólogo, Hospital Carlos Andrade Marín
Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización MSP
Dra. Ximena Raza, Coordinadora Nacional de Normatización MSP

*Este es un producto adoptado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, con la autorización emitida por la Presidente de la Sociedad Chilena de Reumatología, la Dra. Marta Aliste en la carta presentada en Santiago de Chile, Abril de 2013, y validada por la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.

Lupus Eritematoso Sistémico: Guía de Práctica Clínica Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, de patogenia autoinmune. Sus manifestaciones varían desde afecciones leves a graves o fatales. Es más común en mujeres y su prevalencia varía entre 40 a 200 casos/100.000 habitantes. El diagnóstico y reconocimiento precoz de sus manifestaciones sistémicas son críticos para una adecuada derivación, tratamiento y pronóstico de los pacientes. A petición del MINSAL, la Sociedad Chilena de Reumatología designó un grupo de trabajo para la elaboración de una guía clínica de LES.

Objetivos: definir niveles de atención, criterios de derivación según gravedad y elaborar recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los principales compromisos del LES siguiendo la metodología de realización de guías clínicas.

Metodología: se siguieron las indicaciones para realización de guías clínicas basadas en criterios de evaluación (AGREE) y una combinación de criterios de medicina basada en la evidencia y consenso de expertos. La pesquisa bibliográfica se centró en la búsqueda de respuesta para 13 preguntas seleccionadas respecto a: niveles de atención y criterios de derivación; abordaje general; principales compromisos graves del LES y situaciones especiales. Para cada pregunta se hizo una recomendación. La evidencia se estableció usando una escala tradicional. Además se midió el grado de acuerdo (GdA) con las recomendaciones efectuadas mediante una escala de 0 a 10 puntos, por los reumatólogos integrantes del grupo de trabajo y por cinco pares independientes.

Resultados: se desarrollaron 13 recomendaciones respecto a: 1) Rol del médico no especialista y criterios de derivación. 2) Rol del reumatólogo. 3) Sospecha y diagnóstico precoz del LES. 4) Pronóstico y gravedad. 5) Evaluación de actividad y daño en el LES. 6) Patología asociada al LES. 7) Fármacos utilizados en el LES y su toxicidad. 8) Bases diagnósticas de nefropatía lúpica. 9) Tratamiento de nefropatía lúpica. 10) Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. 11) LES y síndrome antifosfolípido. 12) LES y embarazo. 13) LES en niños. El GdA global para las 13 recomendaciones fue de promedio 9,6 y 9,5 para autores y pares, respectivamente.

Conclusiones: la Guía Clínica de LES, basada en la evidencia y realizada sobre la base de problemas y preguntas, tiene un buen nivel de acuerdo entre los reumatólogos nacionales y es una forma metódica de clasificar y graduar los problemas más frecuentes y graves del LES. Se espera que pueda orientar en la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, guía clínica, guía de tratamientos.
Guía Clínica: Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

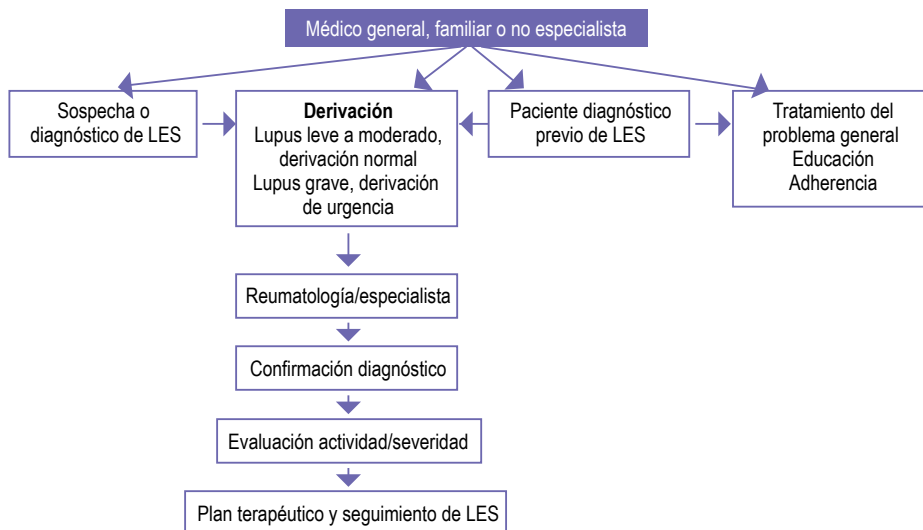
Índice

Flujograma 1	9
Rol del médico no especialista en el enfrentamiento de un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES)	
Flujograma 2	9
Pasos hacia el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES)	
Flujograma 3	10
Plan Terapéutico en el LES	
Recomendaciones clave	10
1. Introducción	14
2. Objetivos	16
3. Preguntas y recomendaciones	16
1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación	16
A. Paciente sin diagnóstico previo de LES	17
B. Paciente con diagnóstico previo de LES	17
2. Rol del reumatólogo	18
3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES	19
4. Pronóstico y gravedad	20
5. Evaluación de actividad y daño en el LES	22
6. Patología asociada al LES (comorbilidad)	24
7. Fármacos que se utilizan en el LES y su toxicidad	27
8. Diagnóstico de nefropatía lúpica	30
9. Tratamiento de la nefropatía lúpica	31
10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES	33
11. LES y síndrome antifosfolípido (SAF)	36
12. LES y embarazo	38
13. LES en niños	42

4. Desarrollo de la guía	44
4.1 Grupo de trabajo	44
4.2 Declaración de conflicto de intereses	45
4.3 Revisión sistemática de la literatura	45
4.4 Formulación de las recomendaciones	45
4.5 Validación de la guía	45
4.6 Vigencia y actualización de la guía	46
Tabla 1. Preguntas seleccionadas para realización de la búsqueda bibliográfica	46
Tabla 2. Recomendaciones y enunciados respecto al enfrentamiento clínico de un paciente con lupus eritematoso sistémico, basados en evidencia y opinión de experto.	47
Tabla 3. Recomendaciones y enunciados. Grado de recomendación según evidencia y grado de acuerdo (0-10) de expertos	49
Anexo 1. Abreviaturas y glosario de términos	49
Anexo 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación Universidad de Oxford	50
Anexo 3: Categorías para el uso de fármacos en el embarazo	51
Anexo 4: Medicamentos mencionados en esta GPC	51
Referencias bibliográficas	83

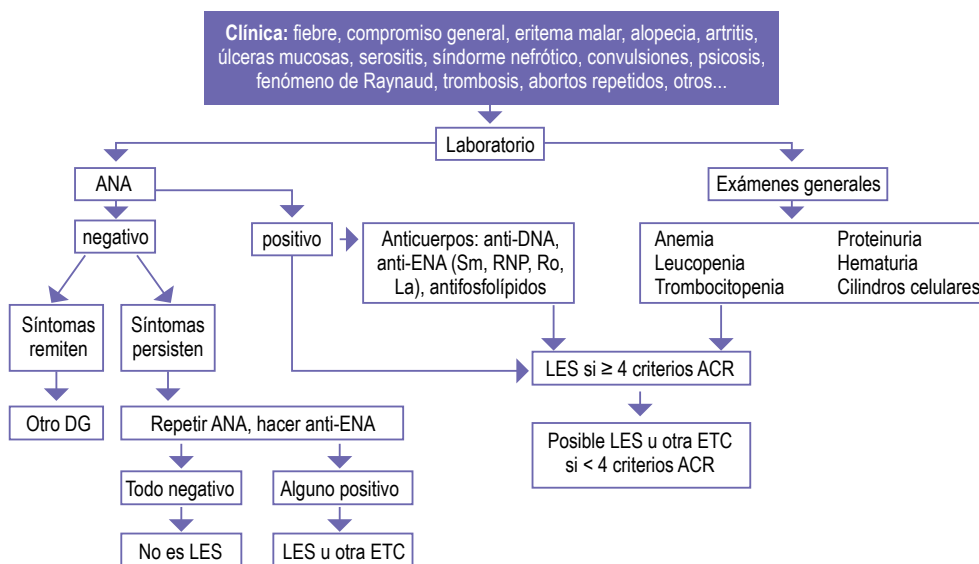
Flujograma 1

Rol del médico no especialista en el enfrentamiento de un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES)

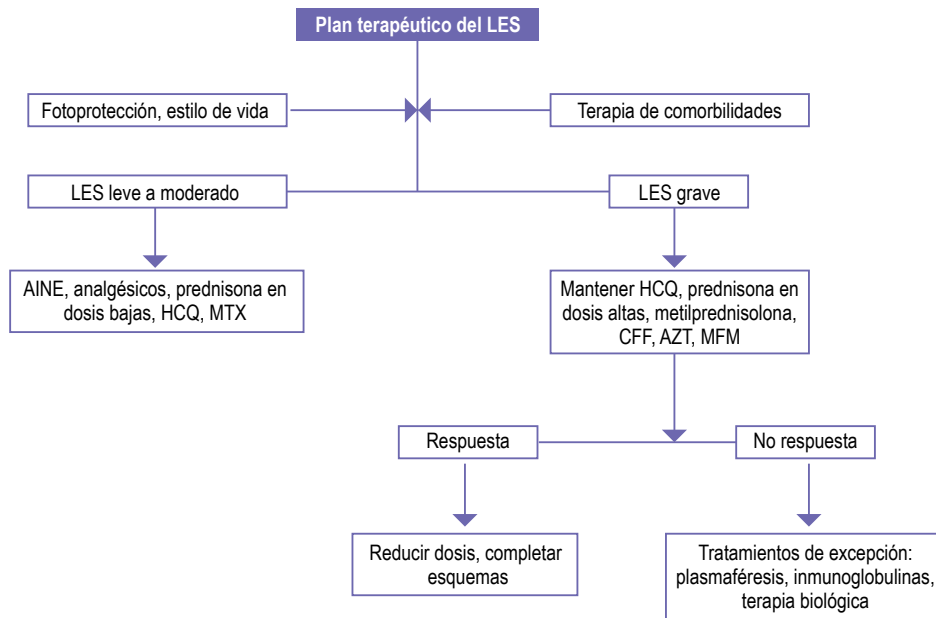


Flujograma 2

Pasos hacia el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES)



Flujograma 3
Plan terapéutico en el LES



Recomendaciones clave

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

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

- Recomendación 2. Rol del reumatólogo

El reumatólogo debería constituirse como el médico tratante o de cabecera del paciente con LES; debe confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y severidad de la enfermedad;

realizar plan terapéutico, coordinar con otros especialistas y hacer el seguimiento del paciente **(Grado de recomendación: D)**.

- Recomendación 3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES

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

- Recomendación 4. Pronóstico y gravedad

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

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

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

- Recomendación 6. Patología asociada al LES (comorbilidad)

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

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

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

- Recomendación 8. Diagnóstico de nefropatía lúpica

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

- Recomendación 9. Tratamiento de la nefropatía lúpica

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

- Recomendación 10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES

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

- Recomendación 11. LES y síndrome antifosfolípido (SAF)

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

- Recomendación 12. LES y embarazo

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

- Recomendación 13. LES en niños

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

1. Introducción

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

Magnitud del problema

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad potencialmente fatal y fácilmente confundible con muchas otras condiciones. Su reconocimiento oportuno, es decir, su diagnóstico y tratamiento precoz, puede disminuir significativamente su morbilidad y salvar muchas vidas. El LES es una enfermedad autoinmune, inflamatoria sistémica, crónica, caracterizada por un curso cíclico con remisiones y recaídas. Sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves, como decaimiento, artritis, dermatitis, a otras muy graves o fatales, como compromiso renal o del sistema nervioso central. En el LES, se producen numerosos autoanticuerpos contra estructuras nucleares que juegan un papel en su patogenia.^{1,2} La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años. Predomina en mujeres en una relación de 10:1 respecto a los hombres. El porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Su prevalencia va de 40 casos por 100.000 habitantes en blancos caucásicos del norte de Europa a 200 casos por 100.000 habitantes en afroamericanos.³ La incidencia es alrededor de 124 por 100.000 habitantes en EE. UU. Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son el grupo étnico, marcadores genéticos y déficit hereditarios del complemento en una compleja relación con factores ambientales. La enfermedad es más frecuente en hispanoamericanos, aborígenes americanos, afroamericanos y asiáticos que en blancos caucásicos.

El LES puede afectar simultáneamente numerosos sistemas del organismo, por lo que provoca gran morbilidad y mortalidad. La mortalidad está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada, y por complicaciones de la insuficiencia renal. La supervivencia a cinco años supera actualmente el 90% en países desarrollados; sin embargo, esto no es así en América Latina, donde es más frecuente y más grave. En la cohorte latinoamericana de lupus de inicio reciente GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus), los factores socioeconómicos fueron marcadores pronósticos importantes; el LES fue más grave en negros y mestizos.⁴ Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a cinco años, 77% a 10 años y 66% a 15 años. En esa serie, los factores que afectaron la mortalidad fueron actividad a la presentación, compromiso renal y la presencia de trombocitopenia. En contraste, en Toronto, Canadá, las tasas de supervivencia son de 79% a 15 años y 68% a 20 años. Causas de muerte: 16% actividad lúpica, 32% infección, 31% accidente vascular, infarto del miocardio.⁶

1.2 Alcance de la guía

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

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

Estas guías presentan recomendaciones para:

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

Usuarios a los que está dirigida la guía

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

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

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

1.3 Declaración de intención de adopción de la guía y metodología

Para elaborar esta Guía Clínica, la Sociedad Chilena de Reumatología, a petición del MINSAL, designó un grupo de trabajo que definió los alcances y objetivos de la misma y determinó los aspectos necesarios de abordar. Como metodología, se siguieron las indicaciones para la realización de guías clínicas basadas en criterios de evaluación (AGREE) y una combinación de criterios de medicina basada en la evidencia y consenso de expertos. La búsqueda bibliográfica se basó en el rastreo de respuesta, para 13 preguntas seleccionadas respecto a: niveles de atención y criterios de derivación;² y abordaje general;⁵ principales compromisos graves del LES,⁴ y situaciones especiales ² (Tabla 1). Para cada pregunta se estableció una recomendación basada en la evidencia y opiniones de expertos (Tabla 2). La evidencia se estableció usando una escala tradicional (Anexo 2).

Esta guía no pretende establecer estándares absolutos para casos individuales, ya que para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del LES es necesaria la competencia en la obtención e interpretación de la información clínica y de los exámenes complementarios. Estos parámetros podrían cambiar en la medida que avance el conocimiento científico, las tecnologías y según evolucionen los patrones de atención. Es necesario hacer notar que la adherencia exacta a las recomendaciones de la guía no asegura absolutamente un desenlace exitoso en cada paciente individual.

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

2. Objetivos

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

3. Preguntas y recomendaciones

1. Rol del médico no especialista y criterio de derivación

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

Por la diversidad de formas de inicio del LES, un paciente puede consultar primeramente a un médico general, de atención primaria, médico familiar o a otro de cualquier disciplina. Además, en algún momento de su evolución, el paciente puede necesitar la participación de cualquiera de ellos.

El rol del médico general, médico de atención primaria, médico familiar o médico no especialista en LES puede darse en dos contextos diferentes.

A. Paciente sin diagnóstico previo de LES

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

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

1. Derivación normal

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

2. Derivación de urgencia

El médico debe gestionar una pronta evaluación por el reumatólogo en la consulta o mediante una hospitalización directa en un servicio de medicina o de urgencia de un centro que cuente con reumatólogo o especialista adecuado en aquellos pacientes en que se presenten o existan sospechas de enfermedad activa grave [LES grave]⁷ con compromiso vital o de la función de órganos o sistemas. Se incluyen los siguientes compromisos: insuficiencia renal aguda, convulsiones o psicosis, anemia hemolítica severa, trombocitopenia severa, hemorragia, trombosis, síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC), insuficiencia cardíaca, compromiso multiorgánico o cualquier otro compromiso que pueda afectar rápidamente la vida del paciente o la vitalidad de un órgano.⁸ Esta derivación debe hacerse efectiva dentro de las primeras 24-48 horas (**Ver definición de LES grave y LES leve a moderado en recomendación 4: Pronóstico y gravedad del LES**).

B. Paciente con diagnóstico previo de LES

Si el paciente con LES consulta a un médico no especialista por cualquier causa, este debe diferenciar si el motivo de consulta es secundario al LES o su tratamiento; en esos casos debe ser derivado al reumatólogo. Si la consulta no es relacionada con el LES, debe proceder como ante cualquier otro paciente; debe asegurarse de la adherencia del paciente a la terapia farmacológica y no farmacológica y a los controles programados por su lupus. Debe también educar al paciente respecto de riesgos de la exposición al sol, uso de bloqueadores solares, alimentación equilibrada, actividad física y peso adecuado, y de los riesgos derivados del incumplimiento de las indicaciones. Derivarlo al reumatólogo si ha perdido sus controles.

Recomendación 1

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

2. Rol del reumatólogo

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

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

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

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

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

Recomendación 2

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

3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES

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

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

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

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

En suma, el LES puede tener una presentación heterogénea¹⁵ y caracterizarse inicialmente por síntomas inespecíficos. La presentación clínica tan variable hace difícil el diagnóstico si no se tiene un alto grado de sospecha. Resulta muy útil preguntar en forma dirigida por antecedentes familiares de LES u otras enfermedades del tejido conectivo (ETC). Es necesario realizar un examen físico cuidadoso y solicitar estudio de laboratorio pertinente. Entre los exámenes de mayor utilidad en el diagnóstico están: 1) Hemograma (en busca de anemia crónica o de carácter hemolítico, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia). 2) Orina completa (para evidenciar proteinuria, hematuria, especialmente con dismorfia, leucocituria, cilindros celulares). 3) Estudio de la función renal (compromiso reciente o rápidamente progresivo). 4) Complemento C3 y C4 (disminuidos en enfermedad activa). 5) VDRL o RPR falsamente positivo. 6) Anticuerpos antinucleares (ANA) que están presentes sobre el 95% de los casos,

por lo que son de mucha utilidad ante la sospecha inicial; pero son bastante inespecíficos, ya que pueden estar presentes en otras condiciones reumatológicas o en enfermedades infecciosas o posvacunación. Su presencia en el contexto clínico da gran probabilidad al diagnóstico. Si están positivos, se deben estudiar anticuerpos más específicos para LES, como anti-DNA y anti-ENA.

El LES puede simular otras condiciones con las cuales hay que hacer diagnóstico diferencial: enfermedades infecciosas: mononucleosis infecciosas, infección por Parvovirus B 19 Y HIV, hepatitis virales y endocarditis bacteriana. Muchas otras condiciones se pueden presentar con compromiso del estado general y dolor articular y/o muscular, entre ellas, los síndromes paraneoplásicos, las artritis de otra causa, como las artritis virales, reactivas, otras ETC. La fibromialgia (FM) puede acompañar al LES y a veces es muy difícil diferenciar si el dolor en un paciente con LES es por una reactivación o por una FM secundaria. Dados los síntomas tan diversos, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha definido criterios para la clasificación de LES, para poder comparar pacientes de distintos centros y además distinguirlos de otras ETC.¹⁶ **(Ver flujograma 2: Pasos hacia el diagnóstico del LES).**

Recomendación 3

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

4. Pronóstico y gravedad

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

El pronóstico del LES depende de sus manifestaciones y de los órganos comprometidos. En general, las manifestaciones cutáneas se relacionan con poco daño, menos incidencia de lupus neuropsiquiátrico y buen pronóstico.^{17,19} La artritis en estudios retrospectivos se ha asociado con buen pronóstico,¹⁸ pero un estudio prospectivo la asoció con lupus grave neuropsiquiátrico.²⁰ Por el contrario, el compromiso renal en estudios prospectivos y retrospectivos ha demostrado ser de mal pronóstico en el LES, igualmente el compromiso neuropsiquiátrico.^{21,24}

Desde el punto de vista del laboratorio, la anemia grave se correlaciona con compromiso y falla renal y mortalidad en el LES.²¹ La trombocitopenia < 100.000 se asocia con enfermedad renal y compromiso neuropsiquiátrico, evolución desfavorable y disminución de la sobrevida.^{17,25,26}

La leucopenia y linfopenia han sido asociadas con mala evolución.^{19,27} La presencia de anticuerpos anti-DNA medida por método de Farr se ha asociado a compromiso renal,^{24,28} progresión a falla renal y disminución de la supervivencia.^{5,21,29,30} La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha relacionado con daño del sistema nervioso central y compromiso renal grave.^{30,32} Los anticuerpos anti-RNP se han relacionado con compromiso renal en algunos estudios,³² pero otros han demostrado una relación favorable con la nefritis.^{24,33} Los anticuerpos anti-Ro/SSA se han relacionado con compromiso de piel y poco compromiso renal.³⁴

Hay varios estudios longitudinales retrospectivos que muestran asociación entre creatinina sérica y mal pronóstico en LES. En la cohorte LUMINA se encontró que creatinina > 2,0 mg/dl basal se relacionaba con mayor mortalidad.^{5,35,37} Bajos niveles de C3 y/o C4 se han relacionado con enfermedad renal, falla renal terminal^{24,29} y lupus neuropsiquiátrico.¹⁸

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

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

Lupus leve a moderado: se consideran como manifestaciones leves del LES a las manifestaciones generales, fiebre, compromiso mucoso y cutáneo (alopecia, fotosensibilidad, eritema agudo, subagudo y crónico), compromiso articular, serositis, fenómeno de Raynaud y a las manifestaciones hematológicas menores como anemia no hemolítica, leucopenia y trombocitopenia leve (> 50.000 plaquetas). La pesquisa de un lupus leve a moderado amerita una derivación normal al reumatólogo. Teniendo en cuenta estas manifestaciones y factores evolutivos o terapéuticos, la ACR considera las siguientes características como las de un LES leve⁷ :

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

Lupus grave: se definirá como aquel que tiene compromisos que denotan mal pronóstico a corto o largo plazo, ya sea por afectar uno o varios órganos que pueden llevar a daño irreversible con compromiso de la función o disminución de la supervivencia.⁸ La presencia de un lupus grave amerita una derivación de urgencia. Dentro de ellos se incluyen los siguientes ejemplos de daños:⁷

Renal: glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis persistente, síndrome nefrótico.

Neuropsiquiátrico: convulsiones, accidente vascular encefálico, mielitis transversa, síndrome desmielinizante, mono y polineuritis, neuritis óptica, coma, psicosis, estado confusional agudo.

Hematológico: anemia hemolítica, leucopenia severa (leucocitos $< 1.000/\text{mm}^3$), trombocitopenia severa ($< 50.000/\text{mm}^3$), púrpura trombocitopénica trombótica.

Cardiovascular: enfermedad coronaria, endocarditis de Libman-Sacks, miocarditis, pericarditis con taponamiento cardíaco, hipertensión arterial maligna.

Pulmonar: hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, pulmón encogido (*shrinking lung*), neumonitis, fibrosis intersticial.

Gastrointestinal: vasculitis mesentérica, pancreatitis.

Piel: compromiso dérmico generalizado con ulceraciones o ampollas.

SAF: trombosis arterial o venosa, infartos, SAF catastrófico (SAFC).

Misceláneas: vasculitis localizada o sistémica, miositis.

Recomendación 4

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

5. Evaluación de actividad y daño en el LES

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

El LES tiene un curso crónico intercalado con exacerbaciones o recaídas que varían en intensidad. Es muy importante determinar el efecto del lupus sobre el paciente, y evaluar si la enfermedad está activa y por lo tanto tiene un compromiso reversible susceptible de terapia, o en cambio tiene daño residual permanente e irreversible. La distinción entre actividad de la enfermedad y daño permanente tiene importantes implicancias para el pronóstico y

tratamiento apropiado para cada paciente.^{41,42} Desde la década pasada, se han desarrollado y validado distintos Índices de actividad global y órgano-específicos en el contexto de estudios de largo plazo, que han mostrado la capacidad de reflejar cambios en la actividad de la enfermedad o ser fuertes predictores de daño y mortalidad.^{42,44} Un comité de expertos de la ACR analizó seis instrumentos de medición para ver su sensibilidad ante los cambios de actividad del LES en cuanto a mejoría, empeoramiento o mantención (o estabilidad) de la enfermedad. Estos son: BILAG: British Isles Lupus Assessment Group. SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. SLAM-R: Revised Systemic Lupus Activity Measure. ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measure. SELENA-SLEDAI Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment. RIFLE: Responder Index for Lupus Erythematosus. Estos seis instrumentos de medición de actividad mostraron propiedades discriminativas calificadas entre buenas a excelentes.^{43,45} El ECLAM, y especialmente el SLEDAI y el BILAG son los más utilizados.^{42,45,50} El SLEDAI tiene 24 condiciones clínicas y de laboratorio que, de estar presentes, determinan actividad, con una ponderación individual de actividad entre 1 y 8⁵⁰ con un score final entre 0-105 puntos. Ocho puntos de actividad: convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, compromiso visual, compromiso de nervios craneales, cefalea lúpica, accidente cerebrovascular y vasculitis. Cuatro puntos: artritis, miositis, alteración de sedimento urinario (cilindros celulares, hematuria o piuria), proteinuria en orina de 24 horas, eritema malar, alopecia, úlceras mucosas, pleuresía y pericarditis. Dos puntos: disminución del complemento sérico, presencia o aumento de anti-DNA (técnica de Farr). Un punto: fiebre, trombocitopenia o leucopenia.

El BILAG^{46,49} incluye un total de 86 ítems en ocho órganos o sistemas: general, mucocutáneo, neurológico, musculoesquelético, cardiovascular, respiratorio, vasculitis, renal y hematológico. Cada ítem es registrado como presente o ausente en los meses previos, siempre que sea debido al LES y no a comorbilidad.

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

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

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

El daño es definido para 12 órganos o sistemas: ocular (0-2), neuropsiquiátrico (0-6), renal

(0-3), pulmonar (0-5), cardiovascular (0-6), vascular periférico (0-5), gastrointestinal (0-6), musculoesquelético (0-7), piel (0-3), endocrino (diabetes) (0-1), gonadal (0-1) y neoplasias (0-2). El daño en el tiempo solo puede mantenerse estable o aumentar, teóricamente con un máximo de 47 puntos.

Aunque estos instrumentos de actividad y daño no han sido evaluados en estudios aleatorizados, se sugiere el uso de al menos uno de ellos para monitorizar la actividad de la enfermedad; por otra parte, en guías europeas de LES^{44,51} se ha establecido que muchas de las alteraciones clínicas y de laboratorio incluidas en estos índices, como lesiones en piel, artritis, serositis, manifestaciones neurológicas, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, alteraciones del sedimento de orina, proteinuria, caídas del complemento sérico y elevación de niveles de anticuerpos anti-DNA, tienen evidencias respecto a su utilidad en la monitorización de la actividad y recaídas del LES.

Estas evaluaciones son necesarias y, según el cuadro clínico, algunas de ellas se deberían realizar cada uno o dos meses en los LES graves, ya que se ha demostrado que una actividad persistente y elevada de la enfermedad junto con el número de recaídas son los mejores predictores de daño residual y mortalidad.⁴¹

Recomendación 5

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

6. Patología asociada al LES (comorbilidad)

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

El pronóstico de supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado significativamente en las últimas décadas. La tasa de mortalidad estandarizada para la cohorte de Toronto se redujo más de un 70%, de 12,6 a 3,46 en 36 años de seguimiento. No obstante, la tasa de mortalidad en el LES persiste elevada, y fluctuó entre 2,17 y 3,81 en estudios realizados en la última década.^{52,53} Si bien se ha reducido la mortalidad asociada a la actividad del LES, han emergido otras causas de mortalidad, relacionadas con su comorbilidad o complicaciones del tratamiento. Por tal razón, cobra especial importancia la prevención, detección precoz y manejo de estas condiciones, como son enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias, entre otras.⁵⁴

Existen, en la literatura, guías clínicas recientes que analizan la frecuencia del problema, hacen recomendaciones y definen indicadores de calidad en el manejo del LES y su comorbilidad.^{55,56}

Enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales aparecen precozmente en el curso de la enfermedad y en pacientes jóvenes. En la cohorte de J. Hopkins, 53% de los pacientes tenían tres o más FRCV a una edad promedio de 38,3 años. De modo similar, en el registro SLICC, un 33% de los pacientes presentaron hipertensión arterial y 36% hipercolesterolemia a seis meses del diagnóstico, con una edad promedio de 34,5 años.⁵⁷ La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con LES fluctuó entre 18% y 32,4% en siete estudios, incluyendo información de Brasil con 20% y Argentina con 28,6%.⁵⁸

El riesgo de infarto al miocardio en mujeres con LES puede ser tan elevado como 52,4 veces entre los 35 y 44 años, y 4,2 veces entre los 55 y 64 años, comparado con personas sin LES.⁵⁹

Según el Programa Nacional de Educación en Colesterol y el Panel de Tratamiento del Adulto (NCEP ATP III), los FRCV tradicionales son: hipercolesterolemia y bajos niveles de HDL, hipertensión arterial, tabaquismo, historia familiar de ECV prematura, edad y diabetes mellitus. Adicionalmente, los pacientes con LES tienen otros FRCV no tradicionales: uso de corticosteroides, insuficiencia renal, síndrome metabólico, deficiencia de folatos de vitamina B 12 e hiperhomocisteinemia, disfunción endotelial, autoanticuerpos (antifosfolípidos, anti-oxLDL), aumento de reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno) y aumento de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL $_6$).⁵⁷

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

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

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

En un paciente con LES deberían evaluarse al inicio, y al menos una vez al año, sus factores de riesgo cardiovascular, incluyendo: hábito tabáquico, actividad física, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo, historia familiar y personal de eventos vasculares, cardíacos o cerebrales, presión arterial, índice de masa corporal, glicemia y colesterol, incluyendo COT, HDL, LDL y TG (**Grado de recomendación: B**).⁵⁵

Osteoporosis en pacientes con LES

El uso de corticosteroides provoca una pérdida acelerada de masa ósea, dosis y tiempo-dependiente y más acentuada en los primeros seis meses. También la actividad inmunológica en el LES, por la acción de citoquinas proinflamatorias, induce pérdida de masa ósea. Adicionalmente, los pacientes pueden tener otros factores de riesgo, como son sedentarismo, deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal y menopausia precoz.^{63,64} La prevalencia de osteoporosis puede elevarse entre 20% y 48,8% de los pacientes, y la prevalencia de osteopenia puede alcanzar 68,7% en diferentes estudios.^{63,65} En todo paciente con LES, deberían evaluarse hábitos de actividad física y tabaquismo, ingesta de calcio y vitamina D, riesgo de osteoporosis, ya sea por guías de a) ser mujer posmenopáusica, o b) ser paciente usuario de corticoides ^{66,68} **(Grado de recomendación: C).**⁵⁵

Infecciones en pacientes con LES

Las infecciones son responsables de aproximadamente un 25% de las muertes en el LES. Los factores de riesgo más comunes asociados a la terapia son el uso y la dosis de corticosteroides, inmunosupresores, especialmente ciclofosfamida y terapias biológicas. Los gérmenes con mayor impacto en las hospitalizaciones y muertes son patógenos comunes, como *Streptococcus n.* y *Haemophilus i.*, para los cuales existen vacunas eficaces, y *Staphylococcus a.*; la infección por diferentes especies de *Salmonella* es también frecuente. Entre las infecciones virales, la más frecuente es *Varicela zoster*, y menos habitual, *Citomegalovirus*.

Un problema especial es el riesgo de reactivación de TBC latente asociada a la terapia inmunosupresora, que debe evaluarse individualmente.⁶⁹

La infección por *Pneumocystis jirovesii* o *pneumocystis carini*, no obstante su gravedad, es infrecuente y la indicación de profilaxis con cotrimoxazol está limitada a pacientes con factores de riesgo específicos.⁷⁰

En todo paciente con LES debe evaluarse: serología de VIH, VHB y VHC, según factores de riesgo del paciente. Riesgo de tuberculosis latente, según las guías locales **(Grado de recomendación: C).**⁵⁵

Debe realizarse regularmente vacunación para influenza y neumococo **(Grado de recomendación: D).**⁵⁵ Monitoreo Regular de Neutropenia o Linfopenia < 500 células/mm³. Monitoreo Regular de IgG < 500 mg/dl **(Grado de recomendación: B).**⁵⁵ Profilaxis para *Pneumocystis jirovesii* o *pneumocystis carini* en pacientes con leucopenia, linfopenia, hipocomplementemia, insuficiencia renal, SLEDAI elevado y corticosteroides en dosis elevadas **(Grado de recomendación: B).**⁶⁹

Neoplasias en pacientes con LES

Estudios en diferentes cohortes han evidenciado que los pacientes con LES tienen hasta

un 25% de mayor riesgo para desarrollar algunas neoplasias, con una tasa estandarizada de riesgo entre 1,15 y 1,25 especialmente linfoma no-Hodgkin, con una prevalencia tres veces mayor a la población general. Otras neoplasias de mayor representación en pacientes con LES son el cáncer pulmonar, cáncer hepatobiliar y el cáncer cervicouterino.⁷¹ En todo paciente con LES debe evaluarse riesgo de cáncer según las guías de la población general, incluyendo determinación de Papanicolaou (**Grado de recomendación: C**).⁵⁵

Recomendación 6

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

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

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

El LES es una enfermedad crónica con episodios de actividad y remisión para la que no existe tratamiento curativo; los casos de remisión completa y mantenida son excepcionales. El clínico que trata pacientes con LES deberá enfrentar y controlar los episodios de la enfermedad aguda y planear estrategias que supriman los síntomas a un nivel aceptable para el enfermo y que prevengan a la vez el daño de órganos. Los pacientes en este proceso pueden experimentar algún efecto adverso a los fármacos utilizados. La elección de los medicamentos dependerá de: a) Si la manifestación lúpica se juzga tal que amenaza la vida o a un órgano blanco que justifique el uso de terapias potentes pero agresivas. b) Si esta manifestación se juzga potencialmente reversible. c) La evaluación de cómo balancear el tratamiento de la enfermedad con la prevención de las complicaciones tanto del lupus como de los medicamentos.⁷³

En el LES, debido a su evolución incierta, no existen recomendaciones terapéuticas absolutas. Sin embargo, hay algunas fuertemente basadas en estudios de medicina basada en evidencias con comprobada eficacia en estudios aleatorios, doble ciego, etc., y otras basadas en la vasta experiencia o recomendaciones de expertos en el uso de medicamentos en esta patología.⁷⁴

Terapia del lupus leve

Manifestaciones como la fatiga, el compromiso del estado general y el dolor se tratan al suprimir otros síntomas de LES. Así, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES)⁷⁵ y antimaláricos^{76,77} se indican para tratar las artralgias y artritis. Sin embargo, hay que señalar que

los pacientes con LES presentan mayor riesgo que la población general con el uso de AINES: meningitis aséptica por uso de ibuprofeno, elevación de enzimas hepáticas, hipertensión arterial y una mala función renal. Los antimaláricos (cloroquina/hidroxiquina) son muy útiles en reducir la dermatitis, artritis, fatiga, el número de brotes de actividad y el daño residual acumulado por el LES,^{78,79} por lo que se considera fundamental su uso permanente. Los antimaláricos pueden producir toxicidad retinal, por lo que se deben controlar con estudios oftalmológicos periódicos;⁸⁰ aun así se considera que se pueden mantener de por vida en pacientes con LES.^{81,82} El metotrexato^{81,83} y la leflunomida⁸⁴ pueden utilizarse en ocasiones, especialmente para las manifestaciones articulares del LES. El tratamiento con dosis de corticosteroides sistémicos en dosis bajas (menores de 0,5 mg/kg/ día) es necesario en la mayoría de los casos de lupus leve.^{30,85,86}

Terapia de lupus grave

Manifestaciones graves del LES como las definidas en la Recomendación 4: Pronóstico y gravedad del LES, suelen requerir dosis altas de esteroides por vía intravenosa u oral, acompañadas de medicamentos inmunosupresores o citotóxicos como la ciclofosfamida endovenosa u oral,^{87,89} el micofenolato de mofetil,^{90,93} la azatioprina^{18,19,94} y excepcionalmente otros inmunosupresores, como la ciclosporina⁹⁵ o el tacrolimus.⁹⁶

Si la respuesta no fuere buena, es decir, si el LES es refractario a la terapia convencional (por ejemplo, falta de remisión de la nefritis en tres a seis meses), se han intentado diferentes esquemas de terapias de rescate, o excepcionales, como la terapia con inmunoglobulinas,⁽⁹⁷⁾ la plasmaféresis,⁹⁸ o el uso de medicamentos biológicos. Entre estos están los que tienen por blanco receptores de linfocitos B, como el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20,⁹⁹ y el belimumab.¹⁰⁰

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

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

Medicamento	Dosis	Indicaciones frecuentes	Efecto adverso frecuente
AINES, analgésicos	Dosis límite superior	Artralgia, artritis, serositis	Gastrointestinales, renales, cardiovasculares, alergias
Corticoides tópicos	1 aplicación tres v/día	Lupus cutáneo	Atrofia, despigmentación, infección, foliculitis
Protector solar	FPS >30-tres v/día	Lupus cutáneo	Dermatitis de contacto

Prednisona o Prednisolona	0,1-1 mg/kg/día	Artritis, serositis, compromiso de órganos (lupus leve o grave)	<i>Cushing</i> , infecciones, HTA, diabetes, acné, glaucoma, necrosis ósea, osteoporosis, insuficiencia cardíaca
Metilprednisolona	Ig-IV /día/tres días		
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día	Artritis, serositis, lupus piel (lupus leve o grave)	Daño retina, agranulocitosis, anemia, miocardiopatía, neuropatía, convulsiones
Cloroquina	250 mg/día		
Metotrexato	7,5-25 mg/semana	Artritis, lupus cutáneo	Teratogenia, citopenias, fibrosis pulmonar, infección supresión medular, toxicidad hepática
Leflunomida	20 mg/día	Artritis, nefritis	Teratogenia, infecciones, toxicidad hepática, fibrosis
Ciclofosfamida	Oral: 1,5-3 mg/kg/día I V : 0 , 5 - 1 g / m ² / mes/seis meses Considerar MESNA	Compromiso renal, neuropsiquiátrico, hematológico, lupus grave	Teratogenia, cistitis, cáncer, supresión médula, infección citopenias, esterilidad
Micofenolato de mofetil	2-3 g/día	Compromiso renal, hematológico, lupus grave	Teratogenia, diarrea, tos, infección, edema, fiebre
Azatioprina	2-3 mg/kg/día	Compromiso renal, hematológico, lupus grave	Teratogenia, citopenia, supresión medular, infección, pancreatitis
Rituximab	Ig/semana/2 v/6-12/ meses	Terapia de excepción, refractariedad en lupus grave	Infección, citopenias, leucoencefalopatía
Inmunoglobulinas IV	400-1 000 mg/kg/día 2-5/días	Compromiso hematológico o neuropsiquiátrico grave, SA lupus grave refractario	Sobrecarga de volumen

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

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

Recomendación 7

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

8. Diagnóstico de nefropatía lúpica

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

El compromiso renal es una de las manifestaciones más graves del LES. Su prevalencia es de alrededor de 50%¹⁰¹ y, si no se trata, puede causar insuficiencia renal terminal en el lapso de cinco a 10 años.¹⁰² En la mayoría de los casos, aparece en pacientes con LES activo.¹⁰³ La presentación más habitual es con signos de nefritis: proteinuria, hematuria microscópica, cilindruria e hipertensión arterial. Como síndrome nefrótico se presenta hasta en 30% a 40%. Y como nefritis rápidamente progresiva, en cerca de 10%¹ en algunos pacientes puede ser subclínica. Los factores de riesgo para desarrollar nefritis lúpica son: serositis,¹ anemia severa,¹ trombocitopenia,²⁹ presencia de anticuerpos anti-DNA, hipocomplementemia y los factores de riesgo de insuficiencia renal: magnitud de la proteinuria,^{5,105} anemia severa,¹⁰⁵ trombocitopenia,¹⁰⁷ anti-DNA,²² creatinina basal.^{29,108}

Tipos de compromiso renal por lupus

Existen diferentes subtipos histopatológicos en la nefritis lúpica y el tratamiento varía según ellos.¹⁰⁹ Puede haber sobreposición de subtipos y no es rara la evolución de un subtipo a otro, en forma espontánea o por efecto de la terapia.¹⁰⁶ La clasificación actual, basada en características de la microscopia óptica, inmunohistoquímica y microscopia electrónica, se divide en seis subtipos.¹¹⁰

Clase 1:	Nefritis mesangial mínima
Clase TI:	Nefritis mesangial
Clase ID:	Nefritis proliferativa focal
Clase IV:	Nefritis proliferativa difusa segmentaria o global
Clase V:	Nefritis membranosa
Clase VI:	Esclerosis avanzada

Utilidad de la biopsia renal: ⁴⁴

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

Recomendación 8

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

9. Tratamiento de la nefropatía lúpica

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

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

La terapia depende del tipo patológico:

- Nefropatía Clase I. No requiere terapia específica.¹¹¹
- Nefropatía Clase II. La Clase II es de compromiso mesangial. Su presentación más frecuente es como una
- Nefropatía silenciosa.¹¹² El pronóstico es bueno y solo uno de cada cuatro evoluciona hacia una nefropatía evidente.¹¹³ La necesidad de terapia y el tipo de tratamiento son controvertidos.

Nefropatías Clase ID y IV (proliferativas)

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

Fase de inducción. Varios estudios y metaanálisis han demostrado que el uso de ciclofosfamida (CFF) asociada a corticoides es mejor que el solo uso de corticoides.^{114,115}

El uso de ciclofosfamida en pulsos mensuales intravenosos por seis meses demostró ser superior a la ciclofosfamida oral. La terapia prolongada disminuye la tasa de recaída, pero mantiene una alta tasa de falla ovárica e infecciones.⁸⁸

Para disminuir los efectos secundarios se desarrolló una terapia con ciclofosfamida acortada y en dosis más bajas, seguida por azatioprina hasta completar 30 meses (Euro-Lupus).⁸⁹ Se comparó terapia con dosis altas de CFF (0,5 g/m²) hasta un máximo de 1.500 mg/pulso en dosis mensual por seis meses y luego un pulso cada tres meses (completando un año) con pulsos quincenales de 500 mg de CFF por tres meses (seis pulsos), posteriormente se continuó con azatioprina (AZA) 2 mg/kg/día hasta completar 30 meses. En pacientes europeos la efectividad es similar con ambos esquemas, pero la tasa de infecciones disminuye con el esquema de dosis bajas de CFF.

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

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

Fase de mantenimiento. Diversos estudios y un metaanálisis han comparado las terapias inmunosupresoras a largo plazo.¹¹⁷ La tasa de recaída con CFF en el mantenimiento ha demostrado ser superior y además presentar más efectos secundarios que el uso de AZA o MMF hasta por tres años.

Otras drogas. Rituximab se ha usado en pacientes con nefropatía lúpica severa que no han respondido a terapia habitual de inducción, con resultados satisfactorios, aunque su uso en esta indicación todavía no ha sido aprobado por las agencias regulatorias de EE. UU. y Europa.¹¹⁸

Nefropatía Clase V o membranosa.

Representa alrededor del 20% de las nefritis lúpicas. Se presenta como proteinuria, frecuentemente síndrome nefrótico y solo ocasionalmente evoluciona hacia insuficiencia renal, pero su pronóstico es muy variable. Además presenta comorbilidades producto del síndrome nefrótico.^{119, 120} Hasta la fecha, no se ha determinado cuál es el tratamiento óptimo. Para disminuir la proteinuria se usan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o inhibidores ARA II.¹²² En casos graves, se debe considerar el uso de inmunosupresores¹²³ como la ciclofosfamida y tacrolimus asociado a glucocorticoides.

Seguimiento. Se recomiendan controles médicos mensuales durante la fase de inducción, asegurar un buen control de la hipertensión arterial y la evolución de exámenes como hemograma, VHS, perfil bioquímico, creatinina, C3 y C4 y examen de orina completa. Durante la fase de mantenimiento, realizar controles cada tres meses. Una rápida respuesta, definida por disminución de la creatinina y proteinuria < 1 g/día a los seis meses, predice una buena respuesta a largo plazo.¹²⁴

Insuficiencia renal terminal

Cerca del 10% de los pacientes llega a insuficiencia renal terminal, tasa que se ha mantenido en los últimos 15 años.¹²⁵ Para disminuir esta progresión se han utilizado inhibidores IECA y ARA II en las nefropatías proliferativa y membranosa.¹²² La supervivencia de los pacientes en diálisis y la de los pacientes sometidos a trasplante renal es similar a la de pacientes con otras causas de IRT. La supervivencia de los pacientes trasplantados es mejor que la de los en diálisis.^{126,127,128}

Recomendación 9

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

10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES

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

El sistema nervioso central y el periférico pueden ser blanco de ataque del LES secundarios a mecanismos inflamatorios y vasculares. Existen múltiples formas de presentación, ordenadas en la Clasificación de las Manifestaciones Neuropsiquiátricas del LES (MNPLES) propuesta por ACR en 1999.¹²⁹ Se presentan entre 30%-40% de los pacientes, habitualmente al inicio de la enfermedad y como parte de un cuadro de actividad generalizada.

El estudio de un paciente con sospecha de MNPLES se inicia con la historia clínica y examen físico (HyE) y frecuentemente es necesaria la participación de neurólogos o psiquiatras para optimizar la formulación diagnóstica. A través de una HyE rigurosa, el clínico se puede aproximar al diagnóstico de causas que simulan actividad del LES, descartar complicaciones de este o de su terapia y detectar otras causas de compromiso neurológico independientes del LES, como encefalopatía hipertensiva, infección del SNC, influencia de sustancias tóxicas, trastornos endocrinometabólicos; o alteraciones neurológicas primarias (esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad de Parkinson) o psiquiátricas (esquizofrenia, bipolaridad) o una reacción adversa a fármacos.¹³⁰

Frente a un paciente con MNPLES se debe diferenciar si la etiología es la actividad inflamatoria de la enfermedad o la presencia de un fenómeno vascular secundario a un

síndrome antifosfolípido (SAF) asociado. Esta complicación se ve en cerca del 14,5% y las manifestaciones más frecuentes son cefalea, trastornos del ánimo, convulsiones, disfunción cognitiva, AVE, psicosis y estado confusional agudo. Así también las menos prevalentes son plexopatía, disautonomía, afectación de nervios craneales, síndrome de Guillain-Barre y fenómenos desmielinizantes. Otras manifestaciones asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos son amaurosis fugaz, trombosis de senos cerebrales, corea, demencia, cefalea, migraña y mielitis transversa. Para la mayoría de las MNPLES los factores de riesgo son la actividad y el daño producido por el LES y los eventos neuropsiquiátricos previos. Para los AVE, los factores de riesgo son los mismos que para la enfermedad aterosclerótica, que son modificables por hábitos de vida saludable.^{133,138}

Existen esfuerzos para sistematizar el estudio de las MNPLES; uno de ellos, las recomendaciones EULAR, hace una extensa y profunda búsqueda y análisis de datos.¹³⁹ Inicialmente se debe contar con exámenes generales, como hemograma y VHS, para evaluar presencia de infección o actividad del LES, medición de electrolitos plasmáticos, función hepática y renal, niveles de vitaminas y niveles de las hormonas tiroideas. Enseguida, la determinación de auto-anticuerpos, como anti-DNA y los niveles de complemento (C3, C4) ayudan a determinar actividad del LES. Los anticuerpos anti-proteína P ribosomal tienen un uso limitado debido a su baja sensibilidad y escasa disponibilidad. Los anticuerpos antineuronales también son de utilidad limitada, pero pueden ayudar en casos de cefalea o convulsiones con RNM alterada.^{140,141} Los anticuerpos antigangliósidos¹⁴² y otros anticuerpos no están disponibles para su uso en clínica.

Por otra parte, la evaluación cognitiva con pruebas validadas permite calificar el trastorno y evaluar la terapia,¹⁴³ por lo que son necesarias tanto en disfunción cognitiva cuanto en los estados confusionales agudos y enfermedad psiquiátrica.

El estudio de líquido cefalorraquídeo está indicado para descartar infecciones del SNC, pero no permite distinguir entre los distintos tipos de MNLES ni diferenciar de otras causas no lúpicas. En caso de cuadros desmielinizantes es obligatorio el análisis de bandas oligoclonales.^{144,145} El electroencefalograma solo ha demostrado ser de utilidad en casos de manifestaciones convulsivas, con sensibilidad y especificidad sobre el 80%, pero tiene índices muy inferiores en casos de manifestaciones focales, puede encontrarse anormal en un 60% a 70% y ayuda a evaluar las recurrencias y a monitorizar la terapia anticonvulsivante. La electromiografía y velocidad de conducción tienen indicación en los casos de neuropatías periféricas y para distinguir neuropatías desmielinizantes de las axonales.¹³⁸

La ecografía transcraneana ha sido útil para la detección de microémbolos, con sensibilidad y especificidad de alrededor de 93%; sin embargo, su utilidad disminuye en casos de AVE agudos o en convulsiones.^{149,150} La resonancia nuclear magnética tradicional es el examen de elección en MNPLES con mejores resultados que la tomografía axial computarizada. Su mayor utilidad está en descartar infección, tumores, abscesos y eventos focales o difusos; su sensibilidad decae en eventos agudos.¹³⁶

Las lesiones de tamaño mediano, múltiples y bihemisféricas tienen una mayor especificidad en MNPLES, pero no son patognomónicas. Hallazgos compatibles con atrofia cerebral son frecuentes en pacientes con MNPLES (15% a 40%), aunque su especificidad es baja; tiene correlación positiva con factores de riesgo como edad, duración de la enfermedad, HTA, valvulopatías y SAF y con la dosis acumulativa de glucocorticoides.^{151,152}

La secuencia DWI puede mejorar la sensibilidad mostrando alteraciones en pacientes con RNM convencionales normales. Puede detectar tempranamente lesiones isquémicas agudas y discriminar entre lesiones recientes y antiguas.¹⁵³

Los resultados de la RNM también se pueden mejorar con la espectroscopía, que aumenta la sensibilidad y la posibilidad de cuantificar la magnitud de las lesiones.¹⁵⁴

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

La realización de PET/FDG, si bien puede mejorar la sensibilidad de RNM detectando déficit de perfusión y déficit metabólico, tiene un costo mayor y altas dosis de radiación, por lo que su uso es excepcional.¹⁵⁵

El tratamiento de una MNPLES es un desafío y puede ser diferente según su naturaleza trombótica o inflamatoria. Así, si la MNPLES se debe a un fenómeno inflamatorio como meningitis aséptica, neuritis óptica, mielitis transversa, neuropatía periférica, convulsiones, psicosis y estado confusional agudo, la intervención mejor evaluada son los glucocorticoides, especialmente la metilprednisolona con o sin otro inmunosupresor como azatioprina o ciclofosfamida.^{156,157} En aquellos casos más severos podrían intentarse intervenciones como plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa o rituximab.^{158,160} En aquellas MNPLES de origen trombótico relacionadas a SAF se recomiendan los antiagregantes plaquetarios (aspirina) y la anticoagulación. En las otras manifestaciones asociadas a SAF, como corea, neuritis óptica isquémica y mielopatía refractaria, han sido usadas ambas.^{161,163} Si bien no hay datos provenientes de estudios prospectivos, datos obtenidos de cohortes sugieren un potencial beneficio de los antiagregantes plaquetarios en los pacientes lúpicos con títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos sin las manifestaciones del SAF.^{164,166}

En la revisión Cochrane de 2011 se analizó el efecto de ciclofosfamida y corticoides en MNPLES. Se demostró que los sujetos del grupo de ciclofosfamida lograban, a los 24 meses, mejoría significativa en score SLEDAI, número de convulsiones, EEG, retiro de glucocorticoides y adherencia al tratamiento. El número pequeño de estudios y el reducido tamaño de la muestra no permitieron extraer conclusiones definitivas.¹⁶⁷

Recomendación 10

El diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES debe incluir un adecuado abordaje clínico y el uso de exámenes de laboratorio, pruebas cognitivas y de imágenes, como la RNM (**Grado de recomendación: A**). Si la causa de la manifestación es inflamatoria, el

tratamiento con corticoides e inmunosupresores es beneficioso (**Grado de recomendación: A**). Si la causa es trombótica, la anticoagulación y los antiagregantes plaquetarios son de utilidad (**Grado de recomendación: B**).

11. LES y síndrome antifosfolípido (SAF)

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

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

Se han establecido criterios de clasificación basados en el cuadro clínico y en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (ac-AFL) (Criterios revisados de Sydney).¹⁶⁸

Criterios de clasificación¹⁶⁸

Criterios clínicos

1. Trombosis. Uno o más episodios de trombosis venosa o arterial o de vaso pequeño, en cualquier órgano o tejido. Confirmada por criterios objetivos y validados.

2. Morbilidad de embarazo

- a) Una o más muertes fetales con más de 10 semanas de gestación, con morfología fetal normal.
- b) Uno o más nacimientos prematuros, antes de 34 semanas de gestación, de un niño morfológicamente normal, debido a eclampsia/preeclampsia o insuficiencia placentaria.
- c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos de causa no explicada antes de 10 semanas de gestación, habiéndose excluido alteraciones cromosómicas en ambos padres y alteraciones anatómicas u hormonales en la madre.

Criterios de laboratorio

- a) Presencia de anticoagulante lúpico en el plasma, en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas.
- b) Presencia de anticuerpos anticardiolipinas clase IgG y/o IgM, en suero o plasma, en títulos moderados o altos, en dos o más ocasiones, separadas por 12 semanas.
- c) Presencia de anticuerpo anti-beta 2 glicoproteína I clase IgG o IgM en suero o plasma, en títulos mayores al percentil 99%, presentes en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas.

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

Consideraciones para la clasificación

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

Los pacientes con SAF pueden tener además manifestaciones clínicas que no están incluidas en los criterios de clasificación^{169,170} *livedo reticularis*, ulceraciones cutáneas, lesiones cutáneas que semejan vasculitis, trombocitopenia, enfermedad cardíaca (insuficiencia/estenosis mitral y/o aórtica; engrosamiento valvular), manifestaciones neurológicas no trombóticas (migraña, epilepsia, mielitis transversa), manifestaciones renales (microangiopatía trombótica de arteriolas o capilares glomerulares). Otra forma de expresión es el SAF catastrófico (SAFC), entidad grave de alta mortalidad, debida a trombosis simultánea o que ocurre en el plazo de días en diferentes órganos y con falla multiorgánica sistémica.

En ciertos casos, puede ser difícil diferenciar SAF secundario de SAF primario¹⁷¹ ya que existen manifestaciones clínicas que les son comunes, como proteinuria, pleuritis, trombocitopenia, anemia hemolítica y convulsiones. A su vez, los ANA pueden estar presentes en el SAF primario, pero no así los anticuerpos anti-ENA ni los anti-DNA.

La persistencia en el tiempo de los ac-AFL es importante para el diagnóstico, ya que otras situaciones, como algunas infecciones, pueden dar positividad en forma transitoria. La frecuencia de ac-AFL en el LES varía entre 16% y 55% en las distintas series; algunos autores recomiendan determinarlos en forma rutinaria; a veces pueden estar asociados a la actividad de la enfermedad. También pueden presentarse sin la existencia de fenómenos trombóticos aparentes. Para muchos autores, la presencia de ac-AFL, principalmente anti-beta 2 GPI, se asocia a futura trombosis y aterosclerosis prematura, por lo que sería de beneficio usar en ellos aspirina en dosis bajas y terapia con estatinas.

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

El tratamiento del SAF^{164-166, 172} tiene dos pilares fundamentales: antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. No se usan corticoides ni inmunosupresores en el SAF primario; sí, en el secundario a LES.

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

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

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

En SAF, se usa anticoagulación, corticoides, plasmaféresis^{173, 174} gamaglobulina endovenosa,¹⁷³ y en forma anecdótica, rituximab o trasplante de células madre.¹⁷⁵

Recomendación 11

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

12. LES y embarazo

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

Se considera que la fertilidad en la mujer con lupus es normal, por lo que un embarazo es probable. Sin embargo, es necesario que este sea planificado, ya que existen mayores riesgos para la embarazada con lupus y el feto.^{176,178}

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

- Información adecuada para una decisión responsable
- Evaluación y seguimiento multidisciplinario

- Inactividad del LES a lo menos seis meses, idealmente un año
- Función renal normal o solo discretamente alterada: creatinina < 1,50 mg%, *clearance* de creatinina > a 50 ml/m y albuminuria < 3 g/24 horas
- Ausencia de compromiso neurológico
- Determinación de anti DNA y C3/C4
- Determinación de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína I)
- Determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La por la implicancia que tienen en el lupus neonatal
- Mantención de terapia esteroidal según cuadro clínico
- Mantención de la hidroxicloroquina

Dificultades en el manejo de la embarazada con LES

1. Influencia del embarazo sobre LES

a) Reactivación del LES. En el embarazo, el LES puede reactivarse, lo que se ha relacionado al grado de actividad de la enfermedad previo al embarazo. La reactivación puede aparecer en cualquier momento, especialmente en el primer trimestre y puerperio.^{179,183}

b) Diagnóstico diferencial con preeclampsia/eclampsia (Pre-E)

Es difícil diferenciar entre actividad lúpica y Pre-E, ya que comparten manifestaciones; además, la Pre-E es más frecuente en el LES que en la población general, especialmente si existe nefropatía.^{181,182} En la actividad lúpica, puede aparecer proteinuria, hematuria, leucocituria, cilindruria (celulares), disminución de C3/C4, positividad o elevación de anticuerpos anti-DNA; convulsiones y otras manifestaciones clínicas de actividad lúpica con o sin HTA; en la Pre-E aparece HTA y puede haber convulsiones, proteinuria pura, no se aprecian cilindros en la orina, no responde a la terapia del LES y remite después del parto.¹⁸⁴

2. Influencia del LES sobre el embarazo

a) Pérdida fetal. La frecuencia de abortos es mayor en el lupus que en la población general y se relaciona con la actividad lúpica, SAF, compromiso renal y antecedentes de abortos previos.

b) Parto prematuro. Se relaciona con la actividad lúpica, la actividad serológica y también con la HTA, preeclampsia, *distress* fetal y la rotura prematura de membranas.¹⁸⁰

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

Manejo del embarazo y LES

Se considera importante realizar:

- a) Monitorización de la actividad del LES y monitorización del crecimiento fetal con ecografía cada cuatro u ocho semanas según la paciente individual.
- b) Tratamiento farmacológico del LES según su actividad y la clasificación de seguridad de la Food and Drug Administration (FDA),¹⁸³ equilibrando el riesgo de la actividad del LES y del fármaco utilizado para la madre y el feto, con el eventual beneficio del medicamento para ambos, utilizando las dosis mínimas necesarias (Anexo 2: categorías para el uso de fármacos en el embarazo).

Principales fármacos

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Riesgo B

Pueden usarse durante los dos primeros trimestres, pero evitarlos en el tercero porque inhiben el cierre del *ductus arteriosus*.¹⁸⁴ La aspirina < 100 mg/día no interfiere la agregación plaquetaria fetal o flujo sanguíneo en el *ductus*.

La mayoría de los AINES pueden usarse durante la lactancia, pero tienen asociación con ictericia o *kernicterus*.¹⁸⁶ Preferir los de vida media corta.

Glucocorticoides. Riesgo B

Son más seguros aquellos metabolizados en la placenta: prednisona, prednisolona, metil prednisolona, hidrocortisona. Aun así, se deben evitar dosis equivalentes > 20 mg/día de prednisona por el riesgo de preeclampsia o diabetes gestacional.¹⁸⁴

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

La concentración de los corticosteroides en la leche materna es baja. Se consideran seguras dosis equivalentes < 20 mg/día de prednisona.¹⁸⁷

Antimaláricos. Riesgo C

La hidroxicloroquina se considera segura durante el embarazo, ya que disminuye el riesgo de reactivación del LES y mejora el pronóstico de la nefritis. El riesgo de su suspensión es mayor que el riesgo hipotético para el feto.¹⁸⁶ Se la considera segura durante la lactancia.

Azatioprina. Riesgo D

Puede provocar parto prematuro, bajo peso al nacer, ictericia y *distress* respiratorio. Solo se podría utilizar cuando es indispensable. Evitar su uso durante la lactancia.^{179,180,186}

Ciclofosfamida. Riesgo D

Contraindicada durante el embarazo, salvo riesgo materno vital y ausencia de terapia

alternativa. Puede provocar disminución del crecimiento fetal, cierre prematuro de las suturas craneales, anomalías auditivas, alteración del número y forma de los dedos, y anomalías de los vasos coronarios.^{186,188} Se excreta por la leche materna. No usar durante la lactancia.

Micofenolato de mofetil. Riesgo D

Evitarlo durante el embarazo. Se describen malformaciones fetales de cuerpo calloso y dedos.^{180,186} No usar durante la lactancia.

Ciclosporina A. Riesgo D

Poca experiencia en su uso; se ha descrito que provoca disminución del crecimiento fetal.^{179,186} Evitarla durante el embarazo. No usar durante la lactancia.

Inmunoglobulina intravenosa. Riesgo C

Puede ser útil en el compromiso hematológico y renal severo. No se han descrito malformaciones congénitas en humanos.¹⁸⁰

Rituximab. Riesgo C

Escasas comunicaciones sobre su uso en embarazo lúpico.

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

Metotrexato (MTX). Riesgo X

Contraindicado su uso. Tiene efecto teratogénico. Medidas anticonceptivas durante su uso y suspender al menos cuatro meses antes de la concepción.^{180,189} Contraindicado en la lactancia.

Leflunomida. Riesgo X

Su uso está contraindicado, con similares reparos que el MTX.¹⁸⁶ En caso de uso previo y reciente, podría eliminarse utilizando colestiramina.

Situaciones especiales o críticas

1. Embarazo no planificado en presencia de actividad lúpica. Evaluar actividad del LES, especialmente la función y actividad renal. Solicitar anticuerpos antifosfolípidos, anti-Ro y La. Control en conjunto con ginecoobstetra y, si es necesario, con nefrólogo.
2. Embarazo en presencia de anticuerpos anti-Ro y La. En un 2% a 5% de los casos puede aparecer lupus neonatal; la posibilidad sube a 20% en el embarazo siguiente.⁽¹⁹⁰⁾ Conducta: ecografía semanal entre las semanas 16 a 24 para pesquisar aparición de BCC. Flujometría *Doppler* feto-placentaria: la ausencia de flujo diastólico es de mal pronóstico. Perfil biofísico: movimientos, respiración, líquido amniótico. Si el bloqueo es reciente o se asocia a miocarditis, falla cardíaca congestiva o *hidrops* fetal se puede usar dexametasona, la que no es metabolizada por la placenta y actúa a nivel fetal. En casos de *hidrops* fetal severo se preconiza el uso de plasmaféresis.^{190,191}

3. Embarazo en presencia de hipertensión arterial y proteinuria. Los antihipertensivos de elección son la alfametildopa y el labetalol a dosis habituales. Están contraindicados los inhibidores de ECA. Si es necesario, pueden ser usados nifedipina y diuréticos de asa. Los betabloqueadores han sido asociados con disminución del crecimiento intrauterino.¹⁹²
4. Embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (**Ver Recomendación 9**).

Parto y cuidados obstétricos hacia el final del embarazo

El embarazo planificado debe llegar a su término normalmente. La vía de parto es un criterio obstétrico, ya que el LES no es indicación de cesárea.¹⁸¹

Lactancia

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

Terapia de reemplazo hormonal

Terapia de reemplazo hormonal (TRH). Ponderar su uso con el riesgo potencial, aunque bajo, de reactivación lúpica.^{193,195} Contraindicada en presencia de ac-AFL, SAP, tromboembolismo, síndrome nefrótico, obesidad o tabaquismo.

Anticoncepción

Preferir los métodos de barrera. Los dispositivos intrauterinos deberían evitarse por el riesgo de infecciones y menometrorragias. Pueden prescribirse anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos o solo progestágenos. Están contraindicados si hay actividad, presencia de ac-AFL, antecedentes de trombosis, SAP o síndrome nefrótico.¹⁷⁹

Recomendación 12

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

13. LES en niños

¿Cuáles son las consideraciones más importantes para el diagnóstico y tratamiento de un niño con LES?

El LES en niños o LES pediátrico (LESp) es una de las afecciones autoinmunes más frecuentes,

después de la Artritis Idiopática Juvenil. Sus manifestaciones clínicas son semejantes a las de los adultos, aun cuando algunos trabajos señalan que, al comienzo, hay un mayor compromiso renal, presencia de fiebre, corea, linfadenopatía y anticuerpos anticardiolipina. La edad promedio de inicio de la enfermedad fluctúa entre los 10-12 años y suele comenzar con compromiso del estado general, eritema malar y artralgias/artritis. Sin embargo, algunas manifestaciones no habituales como gastrointestinales (peritonitis, pancreatitis, vasculitis mesentérica), anemia hemolítica y/o púrpura trombocitopénica idiopática pueden ocurrir con frecuencia. La presencia de compromiso renal severo (30%-60%) constituye uno de los principales marcadores de morbilidad y mortalidad en niños con LESp.^{196,197}

La heterogeneidad clínica del LESp hace difícil su sospecha en un comienzo, razón por la cual la Academia Americana de Reumatología (ACR) ha establecido criterios que pueden ser útiles para que el pediatra sospeche esta enfermedad y pueda derivarlo al reumatólogo infantil. Estos criterios se refieren fundamentalmente a la enfermedad en adultos, por lo que su validación en niños no está suficientemente establecida; salvo una publicación que corrobora su utilidad en pediatría.⁹⁸

El tratamiento del LESp depende de la gravedad de sus manifestaciones clínicas, por lo que el médico debe identificar si está en presencia de un LESp leve a moderado o ante un cuadro severo con compromiso de órganos vitales. En el caso de los cuadros leves, los corticoides en dosis bajas (0,25-0,50 mg/kg/día) junto con hidroxiquina es muy recomendable, ya que esta además disminuye algunas comorbilidades.¹⁹⁹ La fotoprotección y la suplementación de calcio son fundamentales.

En los casos de compromiso renal se debe recurrir a corticoides en dosis altas (1-2 mg/kg/día) a pesar de sus efectos adversos, combinados con agentes inmunosupresores, manteniéndose por ahora el esquema clásico de ciclofosfamida en bolos mensuales y luego trimestrales por un plazo de dos años, previa biopsia renal. De existir recaídas, otros inmunosupresores, como azatioprina o ciclosporina, pueden ser utilizados. El uso en niños de mofetil y la introducción reciente del rituximab para aquellos casos refractarios se encuentran en fase de evaluación.⁸⁷

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

Los niños con LESp leve a moderado deben ser evaluados por lo menos cada tres meses; en tanto, los casos severos deberían ser controlados inicialmente cada 30 días. Los controles deberán considerar tanto los aspectos clínicos como los de laboratorio. Es de suma importancia que, fuera de evaluar la serología para el LESp, también se realicen mediciones para descartar compromiso de órganos (riñón, pulmón, corazón) y/o daño relacionado con la terapia. La sobrevida de los pacientes con LESp ha mejorado sustancialmente, pero hay que tener en cuenta que probablemente llegarán a la edad adulta con un rango de daño orgánico importante.²⁰⁰

Recomendación 13

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

4. Desarrollo de la guía

4.1 Grupo de trabajo: el Comité de MINSAL y la Sociedad Chilena de Reumatología para la confección de esta Guía Clínica de LES estuvo integrado por los siguientes especialistas en Reumatología y Medicina Interna o Pediatría.

Nombre	Dependencia
Daniel Pacheco Rodríguez (Coordinador)	Facultad de Medicina Universidad de Chile Hospital Clínico San Borja- Arriarán
Aurelio Carvallo Valenzuela	Facultad de Medicina Universidad de Chile Hospital San Juan de Dios
Lilian Soto Sáez	Facultad de Medicina Universidad de Chile Hospital Clínico, Universidad de Chile
Francisco Radrigán Araya	Hospital Dr. Sótero del Río Pontificia Universidad Católica de Chile
Óscar Neira Quiroga	Facultad de Medicina Universidad de Chile, Hospital del Salvador
Patricia Abumohor Gidi	Facultad de Medicina, Universidad de Chile Clínica Las Condes
Loreto Massardo Vega	Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile
Sonia Kaliski Kriquer	Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera

Benito González Martín	Facultad de Medicina Universidad de Chile Hospital Luis Calvo Mackenna
Carmen Hernández Vásquez	Facultad de Medicina Universidad de Concepción Hospital Regional Concepción

4.2 Declaración de conflicto de intereses

Los autores no manifiestan tener conflicto de intereses.

4.3 Revisión sistemática de la literatura

Para la elaboración de esta guía, el grupo de trabajo realizó reuniones de organización en las que se definieron los temas y recomendaciones. Posteriormente se designaron responsables en los temas fijados. Cada responsable o autor realizó una revisión sistemática de la literatura del tema designado mediante una estrategia de búsqueda común y con palabras clave de acuerdo al tema. La búsqueda se realizó en trabajos publicados hasta junio de 2011. Además de la revisión bibliográfica, se revisaron las siguientes guías clínicas:

EULAR recommendations for the management of systemic Lupus erythematosus (SLE). Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). Ann Rheum Dis 2008; 67: 195-205.

Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erithematosus guidelines. Arthritis Rheum 1999; 42(9): 1785-96.

EULAR recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1269-1274.

Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas o Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Lupus Eritematoso Sistémico, 2011: 1-70.

4.4 Formulación de las recomendaciones

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

4.5 Validación de la guía

Se midió el grado de acuerdo respecto de las recomendaciones por el grupo de trabajo y por un grupo de pares independientes pertenecientes a la Sociedad Chilena de Reumatología

y que además forman parte de unidades universitarias con programas acreditados en la formación de reumatólogos. Para la medición se utilizó una escala de 0 a 10 puntos. El promedio de estos resultados se puede observar en la Tabla 3.

4.6 Vigencia y actualización de la guía

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

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

TABLA 2

Recomendaciones y enunciados respecto al enfrentamiento clínico de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico, basados en evidencia y opinión de expertos

1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación

Si un médico general, médico familiar o no especialista sospecha o diagnostica un LES debe derivarlo al reumatólogo, en forma urgente si tiene criterios de gravedad (LES grave). Si el paciente tiene diagnóstico previo de LES, debe diferenciar si el motivo de la consulta se relaciona con el LES o su tratamiento, o es por otra causa no relacionada. Si existe sospecha de reactivación, complicaciones terapéuticas o pérdida de controles debe derivarlo al especialista.

Siempre debe realizar educación respecto a medidas generales y adherencia.

2. Rol del reumatólogo

El reumatólogo debería constituirse en el médico tratante del paciente con LES; debe confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y severidad de la enfermedad; realizar plan terapéutico, coordinar con otros especialistas y hacer el seguimiento del paciente.

3. Sospecha y diagnóstico precoz

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

4. Pronóstico y gravedad

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

5. Evaluación de actividad y daño en el LES

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

6. Patología asociada al LES (comorbilidad)

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

7. Fármacos que se utilizan en el LES

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

8. Diagnóstico de la nefropatía lúpica

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

9. Tratamiento de la nefropatía lúpica

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

10. Compromiso neuropsiquiátrico del LES

El diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES debe incluir un adecuado abordaje clínico y el uso de exámenes de laboratorio, pruebas cognitivas y de imágenes, como la RNM. Si la causa de la manifestación es inflamatoria, el tratamiento con corticoides e inmunosupresores es beneficioso; si la causa es trombótica, la anticoagulación y los antiagregantes plaquetarios son de utilidad.

11. LES y síndrome antifosfolípido (SAF)

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

12. LES y embarazo

El embarazo en el LES no está contraindicado si la enfermedad está inactiva por más de seis meses y no existe compromiso renal severo, aunque puede haber mayor riesgo para la madre y el feto, como preeclampsia y abortos. El uso de hidroxicloroquina, prednisona y aspirinas en dosis bajas es aceptable en la embarazada lúpica. El uso de inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida debe evitarse, aunque excepcionalmente puede considerarse su utilización, evaluando el riesgo-beneficio de su uso, determinado por la gravedad de la enfermedad y el riesgo de daño al feto.

13. LES en niños

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

TABLA 3

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

	Grado de recomendación	Grado de acuerdo (N)	
		Autores (10)	Pares (5)
1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación	D	9,6	9,0
2. Rol del reumatólogo	D	9,8	10
3. Sospecha y diagnóstico precoz	D	9,5	9,4
4. Pronóstico y gravedad	D	9,4	10
5. Evaluación de actividad y daño en el LES	B, C	9,6	9,8
6. Patología asociada al LES y su tratamiento (comorbilidad)	B, C	9,6	10
7. Fármacos que se utilizan en el LES	A, B, D	9,6	9,2
8. Diagnóstico de la nefropatía lúpica	B	9,3	9,2
9. Tratamiento de la nefropatía lúpica	A, B	9,8	9,4
10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES	A, B	9,7	10
11. LES y síndrome antifosfolípido	A, B	9,3	9,2
12. LES y embarazo	A, B, D	9,4	9,0
13. LES en niños	D	9,7	9,3
Grado de acuerdo global	-	9,62	9,53

ANEXO 1

Abreviaturas y glosario de términos

ACR	Academia Americana de Reumatología
AINE	Agentes antiinflamatorios no esteroides
ANA	Anticuerpos antinucleares
AZT	Azatioprina
CFF	Ciclofosfamida
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EA	Enfermedad aterosclerótica
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
FRCV	Factores riesgo cardiovascular

FDA	Food and Drug Administration
GLADEL	Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus
HCQ	Hidroxiclороquina
LES	Lupus eritematoso sistémico
LESp	Lupus eritematoso sistémico pediátrico
MFM	Micofenolato de mofetil
MTX	Metotrexato
NCEP ATPIII	Programa Nacional de Educación en Colesterol y Panel de Tratamiento del Adulto
OMS	Organización Mundial de la Salud
SAF	Síndrome antifosfolípido
SNC	Sistema nervioso central

ANEXO 2

Niveles de evidencia y grados de recomendación Universidad de Oxford

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

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

Grado A = Estudios tipo 1a, 1b, 1c

Grado B = Estudios tipo 2a, 2b, 2c, 3a, 3b

Grado C = Estudios tipo 4

Grado D = Estudios tipo 5

ANEXO 3

Categorías para el uso de fármacos
en el embarazo

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

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

ANEXO 4

Medicamentos mencionados en esta gpc
ácido acetilsalicílico

Código ATC	B01AC06.
Otros nombres	Ácido 2-etanoatobenzoico, Ácido acetilsalicílico, Ácido o-acetilsalicílico, Acetilsalicilato, Ácido 2-acetoxibenzoico
Indicación avalada en esta guía	Para uso en artralgia, artritis, serosis
Forma farmacéutica/concentración	- Comprimidos y tabletas de 100mg, 500mg - Comprimidos de 81mg - Tabletas efervescentes de 500mg
Mecanismo de acción	Los mecanismos biológicos para la producción de la inflamación, dolor o fiebre son muy similares. En ellos intervienen una serie de sustancias que tienen un final común. En la zona de la lesión se generan unas sustancias conocidas con el nombre de prostaglandinas. Se las podría llamar también “mensajeros del dolor”. Estas sustancias informan al sistema nervioso central de la agresión y se ponen en marcha los mecanismos biológicos de la inflamación, el dolor o la fiebre. En 1971 el farmacólogo británico John Robert Vane demostró que el ácido acetilsalicílico actúa interrumpiendo estos mecanismos de producción de las prostaglandinas y tromboxanos. ^{38 39} Así, gracias a la utilización de la aspirina, se restablece la temperatura normal del organismo y se alivia el dolor. La capacidad de la aspirina de suprimir la producción de prostaglandinas y tromboxanos se debe a la inactivación irreversible de la ciclooxigenasa (COX), enzima necesaria para la síntesis de esas moléculas proinflamatorias. La acción de la aspirina produce una acetilación (es decir, añade un grupo acetilo) en un residuo de serina del sitio activo de la COX.

Dosis	Dosis límite superior: 500 mg/4-6 h; máximo 4 g/día. En LES + embarazo usar <100mg/día en 1er y 2do trimestre. <i>No usar en el 3er trimestre del embarazo.</i>
Precauciones	Administrar con precaución en pacientes con ingestión habitual de alcohol (riesgo de hemorragia gástrica), deficiencia de G6PD, urticaria, rinitis, HTA, disfunción hepática, insuficiencia renal, con problemas de circulación cardiovascular, ancianos. No tomar antes (1 semana) o después de extracción dental o cirugía, ni en caso de gota, metrorragias o menorragias. Riesgo de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Evitar asociar a fármacos que aumentan riesgo de hemorragia. No utilizar en niños < 16 años que tengan enfermedades virales, en algunas enfermedades víricas (gripe A, gripe B, varicela), hay riesgo del s. Reye. No usar sistemáticamente como preventivo de molestias de vacunación. Evitar uso concomitante con heparina, especialmente si hay trombocitopenia. Usar la dosis menor efectiva. Si se mantiene: el dolor >5 días, la fiebre >3 días, empeoran o aparecen otros síntomas, evaluar situación clínica.
Contraindicaciones	No administrar en pacientes con úlcera gastroduodenal aguda, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición, antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras tratamiento con AAS o AINE; diátesis hemorrágica; historia de asma o asma inducida por salicilatos o medicamentos de acción similar; hipersensibilidad a salicilatos, AINE o tartrazina; trastornos de coagulación; insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática o cardíaca graves; pólipos nasales asociados a asma inducidos o exacerbados por AAS; tratamiento con metotrexato a dosis de 15 mg/sem o superiores; menores de 16 años (riesgo de Síndrome de Reye); 3er trimestre embarazo a dosis > 100 mg/día.
Efectos adversos	Gastrointestinales, renales, cardiovasculares, alergias: - Gastrointestinales: se observan molestias gástricas en el 2-10% de los sujetos sanos que utilizan dosis normales de aspirina para combatir la fiebre o algún episodio algésico ocasional, en el 10-30% de los pacientes cuyas dosis son superiores a 3.5 g y en 30-90% de los pacientes con historia de úlcera péptica, gastritis o duodenitis. Muchas de estas molestias pueden ser evitadas si la aspirina se ingiere con alimento o con un gran vaso de agua ya que para ocasionar los efectos gástrico, la aspirina debe estar no ionizada. El aumento del pH gástrico aumenta la fracción ionizada de la aspirina por lo que algunos agentes como la cimetidina y los antiácidos reducen la incidencia de efectos secundarios. - Sistema nervioso central: la presencia de tinnitus, pérdida de oído y vértigos indican que se han alcanzado unos niveles de salicilatos iguales o superiores a los tóxicos. El tinnitus se observa cuando las concentraciones exceden de 300 µg/ml, y es reversible. - Hipersensibilidad: los pacientes con hipersensibilidad a la aspirina desarrollan una reacción alérgica en las 3 horas siguientes a la administración. Esto ocurre en el 03% de los casos. Los pacientes con urticaria crónica, asma o rinitis muestran una mayor incidencia. Los síntomas incluyen urticaria, angioedema, broncoespasmo, rinitis y shock. En los pacientes asmáticos, la hipersensibilidad se asocia a un broncoespasmo frecuentemente asociado a pólipos nasales. - Hepatotoxicidad: se ha descrito una hepatotoxicidad que se presenta como una hepatitis, reversible cuando se discontinúa el tratamiento con la aspirina. Las lesiones hepáticas consisten en una moderada necrosis celular con degeneración eosinofílica de los hepatocitos e inflamación portal. No se conoce el mecanismo de este efecto sobre el hígado.

Efectos adversos	- Función renal: el ácido acetilsalicílico disminuye el flujo renal y la filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento crónico con aspirina ha sido asociado a una nefropatía analgésica con necrosis papilar y nefritis intersticial. Esto puede ser debido a una isquemia medular producida por la inhibición de las prostaglandinas renales o bien a un efecto directo citotóxico. En casos de intoxicación por sobredosis se ha observado una reducción del aclaramiento de creatinina y necrosis aguda tubular. Sin embargo, a las dosis normales, la aspirina rara vez produce efectos renales importantes. - Piel: pueden ocurrir reacciones dermatológicas después del ácido acetil-salicílico pero estas son muy poco frecuentes. Entre estas hay que destacar urticaria, rash maculopapular y eritema nodoso. Rara vez se ha asociado la aspirina a un síndrome de Stevens-Johnson o a una necrólisis epidérmica. - Hematológicos: se ha comunicado en algún caso hematotoxicidad. La trombocitopenia secundaria a la aspirina ha sido descrita en el 27% de 95 casos de desórdenes hematológicos inducidos por la aspirina. La incidencia de anemia aplásica y agranulocitos fue del 13,6% y 10%, respectivamente.
Seguridad en el embarazo	Categoría D: riesgo de abortos y malformaciones cardíacas y gastroquisis. 1º y 2º trimestre usar en caso estricto a dosis baja. Contraindicado en el 3er trimestre por contribuir a sangrado maternal y neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial.
Seguridad en lactancia	Los salicilatos y sus metabolitos se excretan a través de la leche materna en pequeñas cantidades. Debido a que no se han observado efectos adversos en el recién nacido tras el uso ocasional de salicilatos, la interrupción de la lactancia no es normalmente necesaria. Sin embargo, si se toman salicilatos de manera regular o a altas dosis, la lactancia debería ser rápidamente interrumpida.

HIDROCORTISONA (TÓPICO)

Código ATC	D07A A02.
Indicación avalada en esta guía	Para uso tópico en lupus cutáneo. Corticoide de baja potencia.
Forma farmacéutica/concentración	Pomada o crema con acetato de hidrocortisona al 0,5%, 1% y al 2%
Mecanismo de acción	La hidrocortisona es un corticosteroide tópico de escasa potencia. Sus efectos terapéuticos se deben a su capacidad para producir vasoconstricción, disminuir la permeabilidad de las membranas, inhibir la actividad mitótica e inhibir la respuesta inmunitaria. Actúa como inhibidor del metabolismo del ácido araquidónico, que es sustrato común para las dos vías metabólicas oxidativas (ciclooxigenasa y lipoxigenasa) que producen autocoides con un papel destacado en la inflamación: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano por una vía; hidroxiácidos y leucotrienos, por otra.
Dosis	1 aplicación tres veces al día

Precauciones	Generales: La absorción sistémica de los corticoides tópicos produce supresión reversible del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria. Las condiciones que aumentan la absorción percutánea incluyen el uso de esteroides de alta potencia, el uso en grandes extensiones, el uso prolongado, la cura oclusiva, la aplicación en piel irritada, heridas abiertas y exulceraciones. Por lo tanto los pacientes en esas circunstancias deberán evaluarse periódicamente. Si se observara supresión del eje HPA, deberá discontinuarse la terapia, reducir la frecuencia de aplicación, o sustituir el corticoide por uno de menor potencia. Los niños pueden absorber proporcionalmente mayores cantidades de corticoides y por lo tanto son más susceptibles a toxicidad sistémica. Si se desarrolla irritación el corticoide deberá ser discontinuado y administrarse la terapia adecuada. En presencia de infección bacteriana o micótica deberá instituirse terapia adecuada, discontinuando el uso del corticoide. Uso pediátrico: los niños son más susceptibles que los adultos a la supresión del eje HPA y al síndrome de Cushing con el uso de corticoides tópicos debido a la mayor superficie cutánea en relación al peso corporal. Se han comunicado casos de hipertensión endocraneana, síndrome de Cushing y supresión del eje HPA en niños que estaban recibiendo corticoides tópicos. Las manifestaciones de la supresión adrenal en niños incluyen: retardo del crecimiento, disminución en la ganancia de peso, bajos niveles plasmáticos de cortisol y ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH. Las manifestaciones de hipertensión endocraneana incluyen abombamiento de las fontanelas, cefalea y papiledema bilateral. Por lo tanto el uso de corticoides tópicos en niños deberá ser instituido durante el menor tiempo posible y limitado a la menor cantidad posible compatible con el efecto terapéutico buscado. El uso crónico de corticoides puede interferir con el crecimiento y desarrollo de los niños.
Contraindicaciones	- Antecedentes de hipersensibilidad a los corticosteroides. - Infecciones locales (bacterianas, fúngicas o víricas) en la zona afectada. - No usar en niños menores de 2 años. - Inmunosupresión, TBC activa. - Enfermedad de Cushing.
Efectos adversos	Su uso prolongado o en grandes superficies: puede producir supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, s. Cushing, hiperglucemia y glucosuria; acné, hipertricosis, pecas, hinchazón en cara y cuello, telangiectasias, estrías, atrofia cutánea, foliculitis, despigmentación.
Seguridad en el embarazo	Evitar en grandes dosis o periodos prolongados. Los corticoides son generalmente teratogénicos en animales de laboratorio cuando son administrados en forma sistémica en dosis bajas. No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas sobre los efectos teratogénicos de los corticoides de uso tópico, por lo tanto el uso de los mismos durante el embarazo deberá evaluarse en relación con el riesgo-beneficio de su administración.
Seguridad en lactancia	No se conoce si la administración tópica de corticoides puede ser absorbida en cantidades suficientes para ser detectables a nivel de la leche, sin embargo deberá haber precaución en el uso de corticoides durante la lactancia.

PREDNISONA. PREDNISOLONA

Código ATC	A07EA03.
Indicación avalada en esta guía	Para uso en artritis, serositis, compromiso de órganos (lupus leve o grave). Prednisona. Glucocorticoides de uso sistémico
Forma farmacéutica/concentración	Tabletas o comprimidos de 5, 10, 20, 30 y 50 mg de prednisona
Mecanismo de acción	Los glucocorticoides son hormonas naturales que previenen o inhiben la inflamación y las respuestas inmunológicas cuando se administran en dosis terapéuticas. Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos. La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. La respuesta antiinflamatoria se debe a la producción de lipocortinas, unas proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, intermedio de la síntesis de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas o los leucotrienos. En consecuencia, los glucocorticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora.
Dosis	0,1 - 1 mg/kg/día
Precauciones	Dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento tiene lugar un intercambio negativo de iones de calcio en el organismo, por lo que se recomienda un tratamiento de profilaxis de la osteoporosis. Esto se debe tener en cuenta especialmente si el paciente presenta los siguientes factores de riesgo: predisposición familiar, edad avanzada, post-menopausia, aporte insuficiente de albúmina y calcio en la dieta diaria, fumadores importantes, así como ausencia de actividad física. Las medidas preventivas consisten en ingerir suficiente calcio y vitamina D (leche, huevos, pescado) y realizar una actividad física. Si fuera conveniente, se podría administrar una profilaxis medicamentosa (calcio, vitamina D y para las mujeres, la sustitución hormonal con estrógenos). Como medida suplementaria, se puede administrar un tratamiento farmacológico a pacientes con factores de riesgo asociados a osteoporosis. En tratamientos prolongados están indicados controles médicos regulares (incluyendo controles oftalmológicos a intervalos de 3 meses); se deben asegurar con dosis comparativamente elevadas, suplementos adecuados de potasio y restricciones de sodio; los niveles séricos de potasio deben ser monitorizados. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa está indicada una cuidadosa monitorización. En el hipotiroidismo o en la cirrosis hepática, dosis comparativamente bajas pueden ser suficientes o puede ser necesaria una reducción de la dosis. Debe tenerse en cuenta que la utilización continuada de prednisona en la población pediátrica puede producir pancreatitis aguda grave. También se han observado casos de incrementos de la presión intracraneal que puede dar síntomas de tipo cefalea, pérdida de visión, parálisis oculomotora y papiledema.

Precauciones	Se deberían considerar los siguientes factores de riesgo en el momento de la finalización o discontinuación del tratamiento prolongado: exacerbación o recaída de una enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical aguda (particularmente en situaciones de estrés, ej. durante infecciones, tras accidentes, aumento de actividad física), síndrome de retirada de cortisona. Enfermedades víricas especiales (varicela y sarampión) pueden tomar un curso particularmente severo en pacientes tratados con glucocorticoides. Los niños inmunodeprimidos y las personas que todavía no han padecido sarampión o varicela tienen un particular riesgo. En el caso de que estos pacientes tengan contacto durante el tratamiento con personas que sufren de sarampión o varicela, deberá iniciarse un tratamiento preventivo cuando se requiera. Influencia en los métodos exploratorios: algunas reacciones cutáneas pueden quedar inhibidas en los test de alergia. Se informa a los deportistas de que el medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo. Este medicamento no contiene gluten.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a la prednisona o a uno de sus excipientes. No hay otras contraindicaciones para el tratamiento de corta duración en indicaciones vitales. En el tratamiento de larga duración existe alguna contraindicación absoluta: Infecciones víricas agudas (ej. Herpes simple, herpes zoster, varicela). Período aproximado de entre 8 semanas antes a 2 semanas después de una vacuna profiláctica. Se consideran contraindicaciones relativas si junto con el tratamiento esteroideo existe otra enfermedad que puede ser activada o empeorada debido a este tratamiento. Estas contraindicaciones no se consideran si la segunda enfermedad puede ser compensada mediante un tratamiento apropiado en el sentido de que la relación beneficio/riesgo sea favorable: - Úlcera péptica: tratamiento concomitante con agentes antiulcerosos. - Infecciones bacterianas agudas y crónicas: tratamiento antibiótico específico; en presencia de historial de tuberculosis (reactivación cavernosa) usar solo bajo la protección de fármacos antituberculosos - Micosis sistémicas: tratamiento concomitante antimicótico. - Hipertensión de difícil control: combinación de tratamiento antihipertensivo y controles regulares. - Diabetes mellitus: monitorización clínica y adaptación del tratamiento antidiabético - Osteoporosis: administración concomitante de calcio y, cuando se requiera, vitamina D. En la osteoporosis severa solo se ha de administrar en indicaciones vitales o durante un corto período. - Historial psiquiátrico: monitorización neurológica. - Osteomalacia. - Glaucoma de ángulo estrecho y ancho: monitorización oftalmológica y terapia.
Efectos adversos	La administración prolongada de dosis fisiológicas de sustitución de los glucocorticoides en casos de insuficiencia adrenal no suele ocasionar reacciones adversas, aunque la prednisona no es el fármaco de elección para estos casos.

Efectos adversos	En los tratamientos farmacológicos, las reacciones adversas dependen de las dosis y de la duración del tratamiento. Grandes dosis durante tratamientos cortos no suelen ocasionar reacciones adversas, pero la administración crónica conduce a una atrofia corticoadrenal y a una depleción generalizada de las proteínas, caracterizada por miopatía, osteoporosis, fracturas y necrosis óseas y deterioro de la cicatrización. Estos efectos son más frecuentes en los pacientes de más edad o debilitados. Las mujeres postmenopáusicas han de ser vigiladas durante un tratamiento con corticosteroides por ser mayor el riesgo de osteoporosis. En los niños, la administración de corticoides produce un retraso del crecimiento. Los corticosteroides pueden reactivar la tuberculosis y no deben de ser utilizados en pacientes con tuberculosis activa a menos de que simultáneamente se mantenga un tratamiento antituberculoso adecuado. La administración prolongada de corticoides puede ocasionar edema e hipertensión, y en pacientes susceptibles, puede desarrollarse una insuficiencia cardíaca congestiva. Aunque en los corticoides se utilizan para el tratamiento de enfermedad de Graves, pueden producir reacciones adversas oculares tales como exoftalmos, cataratas, e hipertensión ocular que puede resultar en glaucoma o lesiones del nervio ocular, incluyendo neuritis óptica. Se han descrito casos de alteraciones permanentes o temporales de la visión después de la administración de corticoides. Las infecciones fúngicas o víricas pueden ser exacerbadas por tratamiento con corticosteroides. El tratamiento prolongado puede afectar al sistema endocrino, producir irregularidades menstruales, hiperglucemia y agravación de la diabetes mellitus en pacientes susceptibles. Los efectos gastrointestinales asociados a la administración de corticoides incluyen náusea/vómitos, anorexia y pérdida de peso. También se han comunicado casos de diarrea, constipación, dolor abdominal, úlceras esofágicas, gastritis y pancreatitis. Por el contrario no se ha demostrado que la incidencia de úlcera péptica sea mayor en los pacientes tratados con corticoides en comparación con los controles en contra de lo que se pensaba antiguamente. Entre los efectos adversos neurológicos hay que destacar las cefaleas, insomnio, vértigo, neuropatía isquémica periférica, convulsiones y cambios electroencefalográficos. También se han comunicado alteraciones mentales tales como depresión, ansiedad, euforia, cambios de personalidad y psicosis. Son varios los efectos dermatológicos asociados al tratamiento corticosteroide. Algunos de ellos son atrofia de la piel, acné, eritema facial, estrías, petequias, hirsutismo y equimosis. Las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan como urticaria, dermatitis alérgica y angioedema. El tratamiento con corticoides a largo plazo ocasiona la supresión del eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) efecto que puede reducirse administrando estos fármacos en días alternos. La supresión HPA puede requerir aumentos de las dosis durante períodos de estrés fisiológico y, si se discontinúa tratamiento de forma abrupta, puede ocasionar una insuficiencia adrenal aguda que se caracteriza por anorexia, letargia, náuseas, vómitos, cefaleas, fiebre alta, mialgia, dermatitis exfoliativa, pérdida de peso e hipotensión. También se han comunicado aumentos de la presión intracraneal con papiledema al discontinuar un tratamiento corticoide. Se han descrito casos de trombocitopenia en algunos pacientes tratados con altas dosis de corticosteroides. Otros efectos adversos raras veces observados son palpitaciones, taquicardia sinusal, glositis, estomatitis e incontinencia urinaria. Ocasionalmente, los corticosteroides pueden reducir las concentraciones plasmáticas y vitaminas C y A.
---------------------	---

Seguridad en el embarazo	La prednisona se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo. Se han descrito casos de abortos prematuros, malformaciones palatinas y otros problemas cuando se han administrado corticoides durante el embarazo. En el caso de tener que administrar corticoides durante el embarazo, las pacientes deberán ser vigiladas cuidadosamente, en particular durante el parto debido a que el recién nacido puede mostrar una insuficiencia adrenal.
Seguridad en lactancia	Los corticoides se excretan en la leche materna y por lo tanto las mujeres tratadas no deben dar de lactar a sus bebés.

PREDNISOLONA

Código ATC	A07EA01.
Indicación avalada en esta guía	Prednisolona. Metabolito activo de la prednisona. Glucocorticoides de uso sistémico. Para uso en pacientes con LES que presenten: Artritis, serositis, compromiso de órganos (lupus leve o grave)
Forma farmacéutica/concentración	Tabletas de 5mg de prednisolona
Mecanismo de acción	La prednisolona y sus derivados (fosfato sódico, tebutato y acetato) son corticosteroides sintéticos que se utilizan terapéuticamente como anti-inflamatorios e inmunosupresores. La prednisolona es la forma metabólicamente activada de la prednisona, activación que tiene lugar en el hígado. La prednisolona y sus derivados tienen poca actividad mineralcorticoide y por tanto no son útiles para el tratamiento de una insuficiencia adrenal. Los glucocorticoides son hormonas naturales que previenen o inhiben la inflamación y las respuestas inmunológicas cuando se administran en dosis terapéuticas. Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos. La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humores. La respuesta antiinflamatoria se debe a la producción de lipocortinas, unas proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, intermedio de la síntesis de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas o los leucotrienos. En consecuencia, los glucocorticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora.
Dosis	0,1 – 1mg/kg/día

Precauciones	Enfermedad de Addison: la administración prolongada de dosis suprafisiológicas de corticoides puede inhibir el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con disminución de la secreción hipofisaria de corticotropina, y por tanto de la síntesis endógena de corticoides. Si la administración ha superado las 2 semanas, la suspensión brusca puede ocasionar una insuficiencia suprarrenal aguda. El grado de insuficiencia está condicionado por variaciones interindividuales, las dosis empleadas y la duración del tratamiento. En algunos pacientes el restablecimiento normal del eje se puede prolongar hasta 1 año. El estrés, cirugía, quemaduras o infecciones, entre otras causas, pueden agravar los síntomas de la insuficiencia o precipitar síntomas de una insuficiencia ya controlada. La inhibición del eje es menor con la terapia alternante o con preparados de acción intermedia (prednisona, prednisolona y metilprednisolona). Para evitar el síndrome de retirada se aconseja: * Reducir la dosis lentamente, tanto más cuanto más se haya prolongado la administración. * Ajustar la dosis a lo largo de la terapia a la mínima efectiva. * Cuando la situación clínica lo permita, pasar a la terapia alternante. * Si durante la fase de retirada sobreviene una situación de estrés, infección aguda, etc., hay que vigilar posibles signos de hipocorticalismo y aumentar de nuevo la dosis de corticoide. - Osteoporosis: los glucocorticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio, inhiben la reabsorción tubular renal de calcio y promueven la movilización de calcio del hueso. Si la homeostasis del calcio no es mantenida, el riesgo de hipocalcemia es elevado. El riesgo de osteoporosis hay que considerarlo en pacientes que reciban dosis diarias de 5 mg de prednisona o dosis equivalentes de otros corticoides durante 3 meses o más. La pérdida ósea es mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento. Son pacientes de alto riesgo de osteoporosis las mujeres postmenopáusicas, varones ancianos y pacientes con limitación del ejercicio físico. La administración profiláctica de calcio + vitamina D3 o bifosfonatos y un adecuado programa de conservación de la masa muscular se han mostrado eficaces para prevenir la pérdida de calcio inducido por glucocorticoides. - Inmunodeficiencia, infección: los glucocorticoides, sobre todo a dosis elevadas, inhiben la formación de anticuerpos y la respuesta inmune, aumentando la susceptibilidad a las infecciones y enmascarando los signos de estas. El riesgo es mayor en pacientes que reciben terapia inmunosupresora. Los corticoides no deben ser usados en presencia de infecciones no controladas, excepto en situaciones que comprometan la vida. Los pacientes tratados con inmunosupresores y corticoides deben ser advertidos del riesgo que tienen de contraer algunas infecciones (ej.: sarampión o rubéola). - Tuberculosis: tratamientos prolongados con corticoides pueden exacerbar la tuberculosis. Se aconseja adoptar las medidas quimioprofilácticas adecuadas en pacientes con historial de tuberculosis activa. El uso de corticoides en la tuberculosis activa debiera restringirse a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los que los corticoesteroides se usan para el manejo de la enfermedad junto con antituberculoso. Si los corticoesteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a tuberculina, se requiere una estrecha observación ya que podría ocurrir una reactivación de la enfermedad. Durante una terapia con corticoesteroides por tiempo prolongado, estos pacientes debieran recibir quimioprofilaxis.
--------------	--

Precauciones	- Amebiasis intestinal: los corticoides pueden reactivar una infección parasitaria digestiva latente. Antes de administrar un corticoide hay que descartar la existencia de amebiasis en pacientes que han tenido diarrea inexplicable o han visitado los trópicos. - Cirugía, Estrés, Traumatismo: hay aumento de las necesidades de corticoides en situaciones que cursen con estrés, lo que debe tenerse en cuenta especialmente durante el periodo de cese gradual de la dosis. En pacientes con terapia de corticoesteroides sujetos a un inusual estrés, está indicada una dosificación aumentada de corticoesteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante. - Miastenia grave: hay descrito algún caso de depresión muscular en pacientes tratados con fármacos anticolinesterasa que recibieron glucocorticoides. - Tromboembolismo: se han descrito casos aislados de aumento de la coagulabilidad con cortisona, que puede precipitar episodios de tromboembolismo. - Hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, desequilibrio electrolítico: Los glucocorticoides tienen cierta acción mineralocorticoide con retención de sodio, formación de edemas, hipertensión y pérdida de potasio (que contribuye a la debilidad muscular). En pacientes susceptibles puede originar insuficiencia cardíaca. Este efecto mineralocorticoide es mayor con hidrocortisona o cortisona y considerablemente menor con los corticoides de síntesis, excepto cuando se utilizan dosis elevadas. Puede precisar de restricción de sal y suplementos de potasio. - Hipocalcemia: los glucocorticoides aumentan la excreción renal de calcio, con riesgo de hipocalcemia. - Diabetes: los glucocorticoides disminuyen la captación de glucosa por los tejidos (excepto en el cerebro y el corazón) y estimulan la gluconeogénesis hepática, produciendo hiperglucemia y glucosuria, aumentando la resistencia a la insulina y agravando la diabetes. También pueden desenmascarar un cuadro de diabetes en pacientes con una reserva pobre de insulina. - Cirrosis hepática, hepatitis activa: el descenso de proteínas plasmáticas puede aumentar la fracción de glucocorticoide libre con posible aumento de la acción y/o toxicidad. Los corticoides pueden ser útiles en pacientes con hepatitis B crónica activa. - Hipotiroidismo: el efecto glucocorticoide puede potenciarse debido a la disminución del metabolismo del glucocorticoide. - Úlcera péptica, esofagitis: no existe unanimidad sobre si los corticoesteroides son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica produciéndose perforación o hemorragia sin dolor significativo. La presencia de úlcera péptica no es una contraindicación absoluta de los corticoides, aunque su administración sistémica se debe limitar al tratamiento de situaciones graves. - Herpes simple oftálmico: hay riesgo de perforación de la córnea. - Infarto agudo de miocardio: hay evidencia que han asociado ruptura de pared libre del ventrículo izquierdo con el uso de glucocorticoides. - Diverticulitis: los esteroides debieran usarse con precaución en colitis ulcerosa inespecífica, si existe la probabilidad de una inminente perforación, absceso u otra infección piogénica; diverticulitis; anastomosis intestinal reciente.
--------------	---

Precauciones	- Psicosis: pueden aparecer trastornos psíquicos cuando se utilizan corticoesteroides, los que van desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad, y depresión severa, hasta francas manifestaciones psicóticas. Un historial de psicosis no parece constituir un factor de riesgo predisponente a psicosis por corticoides. El riesgo de psicosis parece relacionado con la dosis. La existencia de tendencias psicóticas o una inestabilidad emocional pueden verse agravadas por los corticoesteroides. - Neuritis óptica: el uso oral de glucocorticoides por vía oral no mejoraron la evolución del proceso. - Suspensión del tratamiento: la administración prolongada de glucocorticoides puede conducir a supresión de la función corticosuprarrenal, por lo que se aconseja la suspensión gradual del tratamiento para recobrar a función adrenal. La suspensión abrupta del tratamiento se ha asociado a un síndrome de retirada, caracterizada por síntomas tales como cefalea, náuseas, mareos, debilidad, cambios emocionales, anorexia, hipoglucemia, hipotensión ortostática e incluso hipertensión intracraneal. Excepcionalmente la insuficiencia adrenocortical ha derivado en consecuencias fatales. Hay descritos casos fatales cuando se ha cesado repentinamente la terapia sistémica en pacientes transferidos a terapia inhalatoria. - Los glucocorticoides también se administrarán con precaución en la insuficiencia renal, convulsiones o epilepsia. - Inhibición del crecimiento en niños: el uso prolongado de glucocorticoides puede producir la inhibición de la secreción de la hormona del crecimiento y la disminución de la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona, con disminución del crecimiento.
Contraindicaciones	Tradicionalmente se ha dicho que los corticosteroides están contraindicados en los pacientes con infecciones sistémicas fúngicas. Sin embargo, muchos clínicos opinan que los corticoides pueden ser administrados a estos pacientes siempre y cuando se haya instaurado un tratamiento antimicótico adecuado. La prednisolona puede enmascarar los síntomas de una infección y no debe ser administrada en casos de infecciones víricas o bacterianas que no estén adecuadamente controladas. Son frecuentes las infecciones secundarias durante el tratamiento con los corticoides, debido a su efecto inmunosupresor. Los corticoides pueden reactivar la tuberculosis, y por lo tanto no deben ser utilizados en pacientes con historia de tuberculosis, excepto si se encuentran controlados bajo un tratamiento adecuado. Los pacientes tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben evitar el contacto con pacientes enfermos de varicela o sarampión. En el caso de un contacto deben recurrir inmediatamente a su médico. En general, los corticoides no deben ser utilizados en pacientes con infecciones por herpes. Los pacientes deben de ser advertidos para que contacten con su médico inmediatamente que noten síntomas de infección o se produzcan heridas durante un tratamiento con corticoides y durante los doce meses siguientes a la interrupción del tratamiento. En casos de cirugía, los pacientes deben informar al cirujano sobre los corticoides recibidos durante los doce últimos meses y la condición para la cual fueron prescritos. El tratamiento con corticoides ha sido asociado a la rotura de la pared del ventrículo izquierdo en pacientes con infartos de miocardio recientes, por lo que deben ser utilizados con precaución en tales pacientes. Además, los corticoides producen edema, el cual a su vez puede exacerbar una insuficiencia cardíaca congestiva o producir hipertensión.

Contraindicaciones	Los corticosteroides producen cataratas y exacerban el glaucoma cuando se administran crónicamente. Se recomienda una evaluación oftalmológica en los pacientes que reciban tratamiento corticosteroide tópico o sistémico durante largos periodos. Los corticosteroides deben ser utilizados con precaución en los pacientes con enfermedades gastrointestinales debido a la posibilidad de una perforación intestinal y en los pacientes con enfermedades hepáticas que ocasionan albuminemia tales como la cirrosis. Aunque los corticosteroides se utilizan para tratamiento de las exacerbaciones agudas de algunas enfermedades gastrointestinales tales como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, no se recomienda su utilización a largo plazo. Los corticosteroides no se deben utilizar en pacientes con úlcera péptica a menos que se trate de casos extremos que hagan inevitable su uso. Los corticoides se deben utilizar con extrema precaución en pacientes con psicosis o inestabilidad emocional, osteoporosis, infecciones oculares por herpes, diabetes mellitus o desórdenes convulsivos debido a que pueden exacerbar estas condiciones. Igualmente los corticoides se deben utilizar con precaución en pacientes con miastenia grave que se encuentren bajo tratamiento con fármacos anticolinesterásicos. Al comenzar el tratamiento, los corticoides pueden aumentar la debilidad muscular en estos pacientes y llega a ser necesaria en algunos casos la respiración asistida. Los corticoides deben ser administrados con precaución en pacientes con coagulopatías o enfermedades tromboembólicas, ya que en ocasiones pueden aumentar la coagulabilidad de la sangre produciendo trombosis tromboflebitis y tromboembolismo. Pueden ser necesarias cantidades mayores de corticosteroides de acción rápida en los pacientes sometidos a estrés, cirugía, infecciones agudas Clasificación de la FDA de riesgo en el embarazo. No se recomienda la administración crónica de corticosteroides a niños ya que estos fármacos retrasan el crecimiento óseo y los hacen más susceptibles a las infecciones, de manera que infecciones banales en niños normales pueden llegar a ser peligrosas e incluso fatales debido a la inmunosupresión inducida por los corticoides. Las dosis terapéuticas de corticoides administradas durante largos periodos de tiempo suprimen la función hipotalámica-pituitaria-adrenal y, si se discontinúan de forma abrupta, pueden ocasionar una insuficiencia adrenal aguda. Es necesario, por tanto, discontinuar los corticosteroides de forma gradual teniendo en cuenta que la supresión hipotalámica-pituitaria-adrenal puede durar hasta 12 meses y que el paciente puede necesitar dosis suplementarias de corticoides en casos de estrés, cirugía y pérdida de sangre. No se deben administrar corticoides en la enfermedad de Cushing, ya que se agravan los síntomas de esta enfermedad. En general, los pacientes tratados con corticosteroides no deben ser inmunizados con vacunas a base de virus vivos, en particular cuando se utilizan en dosis inmunosupresoras. Se recomienda que las vacunas se lleven a cabo al menos 2 semanas antes de iniciar la administración del corticoide cuando este se va a utilizar en algún régimen quimioterápico o como inmunosupresor (por ejemplo en la enfermedad de Hodgkin o en el trasplante de órganos). Si el paciente debe ser vacunado después de un tratamiento corticoide, se recomienda esperar al menos 3 meses.
--------------------	--

Efectos adversos	Las reacciones adversas de la prednisolona descritas en la literatura son las siguientes (agrupadas por sistemas afectados): - Alteraciones de los fluidos y electrolitos: Retención de sodio, Retención de fluidos, Insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles, Pérdida de potasio, Alcalosis hipokaliémica, Hipertensión - Musculosqueléticas: Debilidad muscular, Miopatía inducida por esteroides, Pérdida de masa muscular, Osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, Necrosis aséptica de la cabeza del fémur o del húmero, Fracturas patológicas de los huesos largos - Gastrointestinales: Úlcera péptica con posible ulceración y hemorragias, Pancreatitis, Distensión abdominal, Esofagitis ulcerativa. - Dermatológicas: Ralentización de la cicatrización de heridas, Piel frágil y fina, Petequias y equimosis, Eritema facial, aumento de la sudoración, puede suprimir la respuesta de la piel a algunos tests dermatológicos - Neurológicas, Convulsiones, Aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudo-tumor cerebral), Vértigo, Cefaleas - Endocrinas: Irregularidades menstruales, Estado Cushingoide, supresión o reducción del crecimiento en pacientes pediátricos, reducción de la respuesta adrenocortical o pituitaria en respuesta al trauma, estrés o enfermedad, disminución de la tolerancia a los carbohidratos, posibles manifestaciones de una diabetes mellitus latente, aumento de las necesidades de insulina o de antidiabéticos orales en los pacientes diabéticos
Seguridad en el embarazo	La prednisolona se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Se han descrito casos de abortos prematuros, malformaciones palatinas y otros problemas cuando se han administrado corticoides durante el embarazo. En el caso de tener que administrar corticoides durante el embarazo, las pacientes deberán ser vigiladas cuidadosamente, en particular durante el parto debido a que el recién nacido puede mostrar una insuficiencia adrenal.
Seguridad en lactancia	Los corticoides se excretan en la leche materna y por lo tanto las mujeres tratadas no deben dar de lactar a sus bebés.

METILPREDNISOLONA

Código ATC	D07AA01.
Indicación avalada en esta guía	Para uso en pacientes con LES que presenten: Artritis, serositis, compromiso de órganos (lupus leve o grave)
Forma farmacéutica/concentración	Suspensión inyectable ampolla de Metilprednisolona acetato de 40 mg/ml y 80 mg/ml
Mecanismo de acción	Glucocorticoide, corticoesteroide, antiinflamatorio
Dosis	1g IV/día/tres días

Precauciones	El mecanismo de acción de los esteroides se basa en la interacción de estos con unos receptores citoplasmáticos intracelulares específicos. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide, este penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARNm específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana, que, en última instancia, son las auténticas responsables de la acción del corticoide - Acción antiinflamatoria: Son los antiinflamatorios más eficaces. Su acción es independiente de la etiología (infecciosa, química, física, mecánica, inmunológica) y conlleva la inhibición de las manifestaciones inmediatas (rubor, calor, dolor, tumefacción) y tardías de la inflamación (proliferación fibroblástica, formación de fibrina, cicatrización). Los glucocorticoides inducen la síntesis de lipocortina-1, que inhibe la activación de la fosfolipasa A2 (enzima que libera los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos y factor de agregación plaquetaria (PAF), todos ellos potentes mediadores del proceso inflamatorio. - Acción inmunodepresora: Producen una disminución de la respuesta inmunológica del organismo al interferir en las señales interleucocitarias mediadas por las linfoquinas. Inhiben la interacción macrófago-linfocito y la posterior liberación de IL-2; como resultado, suprimen la activación de los linfocitos T producida por antígenos y la síntesis de citoquinas por los linfocitos T activados. - Acciones Metabólicas: - Metabolismo hidrocarbonado: disminuyen la captación de glucosa por los tejidos (excepto en cerebro y corazón) y estimulan la gluconeogénesis hepática, pues facilitan la conversión de aminoácidos, ácidos grasos y glicerol en glucosa. Como consecuencia, producen hiperglucemia y glucosuria, aumentan la resistencia a la insulina, agravando la situación metabólica del paciente diabético. Además, aumentan el depósito de glucógeno en el hígado y el músculo esquelético. - Metabolismo Proteico: inhiben la síntesis proteica, aumentan la actividad proteolítica y estimulan la degradación de las proteínas del músculo esquelético, hueso y tejido conjuntivo, en aminoácidos que se utilizan en la síntesis de glucosa (gluconeogénesis). Inhiben la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno, lo que produce fragilidad capilar, retrasa la cicatrización de las heridas, adelgaza el grosor de la piel y facilita la aparición de estrías cutáneas. - Metabolismo lipídico: Aumentan el apetito y la ingesta calórica, estimulan la lipólisis. Por otro lado, aumentan la lipogénesis, efecto que podría estar mediado por la insulina liberada en respuesta a la hiperglucemia. El resultado de estos efectos contrapuestos es una redistribución anormal de la grasa corporal, promoviendo su acumulación en la cara, cuello y abdomen, mientras que las extremidades permanecen delgadas debido a la hipotrofia muscular. En tratamientos crónicos, dosis altas de glucocorticoides pueden aumentar los niveles plasmáticos de colesterol total y de triglicéridos. - Metabolismo hidroelectrolítico: presenta un cierto efecto mineralocorticoide, produciendo retención de sodio y agua, edemas, hipertensión arterial e hipopotasemia, que contribuyen a la debilidad muscular. El metabolismo del calcio también se modifica. Los glucocorticoides inhiben la acción de la vitamina D (disminuyen la absorción intestinal de Ca^{2+}), aumentan la eliminación renal de Ca^{2+} e inhiben la actividad osteoblástica formadora de matriz ósea. Como consecuencia producen hipocalcemia. - Acciones sobre el Sistema Nervioso Central: Tienden a producir una elevación del estado de ánimo con sensación de bienestar y euforia. En tratamientos crónicos producen insomnio, irritabilidad y, en ocasiones, ansiedad, depresión, manía, reacciones psicóticas.
--------------	---

Contraindicaciones	Alergia a corticoides. Algunos casos de reacciones de hipersensibilidad atribuidos a los corticoides parenterales, han sido motivados por la presencia de parabenos en la fórmula. - micosis sistémicas pueden exacerbar una infección sistémica. No utilizar corticoides, excepto para controlar las reacciones anafilácticas por anfotericina b. - la administración de vacunas vivas, o vivas atenuadas víricas, está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoides. Si se trata de vacunas de bacterias o virus inactivados, los corticoides pueden reducir la respuesta inmunológica esperada de la vacunación (aumento de anticuerpos séricos).
Efectos adversos	Los efectos adversos de los glucocorticoides dependen en mayor grado de la duración del tratamiento que de la dosis empleada. Son raros aún con el empleo de dosis elevadas durante cortos periodos de tiempo. Por el contrario, tratamientos prolongados frecuentemente originan reacciones adversas considerables. - cardiovasculares: rara vez, tromboembolismo (descritos algunos casos con cortisona), tromboflebitis, arritmia cardíaca o cambios en el electrocardiograma (motivados por la hipopotasemia), empeoramiento de la hipertensión arterial, ruptura de pared libre del ventrículo izquierdo. - dermatológicas: tras la administración sistémica de corticoides se puede originar atrofia cutánea, adelgazamiento de la piel, reducción del colágeno subcutáneo, estrías dérmicas, vitiligo o hiperpigmentación cutánea en el lugar de la inyección, infección de piel, retraso en la cicatrización de heridas, hirsutismo, eritema facial. - casos aislados de lipoatrofia tras la inyección intramuscular, ligado según parece a susceptibilidad individual, paniculitis, necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Casos aislados de síndrome de Kaposi (remite después de cesar el tratamiento). - endocrinas/metabólicas: pueden producir disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, agravar o precipitar la diabetes, glucosuria, balance nitrogenado negativo, motivado por un aumento del catabolismo de las proteínas, síndrome de hiperkortisolismo o síndrome de Cushing manifestado por redistribución anómala de la grasa corporal (cuello de búfalo, cara de luna llena, abdomen abultado), aumento de peso, supresión de la respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal deficiencia corticosuprarrenal secundaria (que puede persistir hasta 1 año después de abandonar un tratamiento prolongado), especialmente en momentos de estrés; exceso de sudoración. Amenorrea, trastornos del ciclo menstrual y otras irregularidades menstruales, hirsutismo, retraso en el crecimiento en niños. - desequilibrio electrolítico (retención de sodio y agua), hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipocalcemia, insuficiencia cardíaca en pacientes susceptibles, hipertensión arterial. - gastrointestinales: náuseas, vómitos, aumento del apetito, que puede resultar en aumento de peso, dolor abdominal, pancreatitis, gastritis y esofagitis. hay datos contradictorios respecto al potencial ulcerogénico de los corticoides. Algunos estudios han confirmado un riesgo mayor (2,25% frente a 1,6% del control) de hemorragia gastrointestinal, perforación o reactivación y retraso en la cicatrización de la úlcera. Casos aislados de colitis isquémica (dosis altas durante tratamientos intermitentes) y perforación intestinal, en presencia de enfermedad inflamatoria intestinal. - inmunológicas: infección, agravamiento y/o reactivación de infecciones latentes bacterianas, fúngicas o víricas, tales como las causadas por cándida, mycobacterium, toxoplasma, pneumocystis, que pueden instaurarse y extenderse sin signos de alarma.

Efectos adversos	El uso de la menor dosis efectiva puede reducir el grado de la inmunodeficiencia. - músculo-esquelético: disminución de la densidad mineral ósea, pérdida ósea, osteoporosis (principalmente en mujeres post-menopáusicas y en hombres mayores de 70 años), fragilidad ósea y aumento del riesgo de fractura ósea (incluyendo fracturas por compresión vertebral). El grado de afectación varía de unos pacientes a otros, propugnándose que puede haber cierta predisposición individual. - osteonecrosis: es una alteración grave descrita frecuentemente (1-35%) con glucocorticoides, sobre todo durante tratamientos prolongados con dosis altas. Afecta mayoritariamente a la cabeza del fémur y el húmero (más frecuente en jóvenes y menores de 50 años). La lesión puede ser unilateral o bilateral. Las fracturas por osteonecrosis son excepcionales. Se manifiesta por dolor y cojera cuando afecta al fémur. - en el músculo inhiben la síntesis proteica, aumentan la actividad proteolítica y estimulan la degradación de las proteínas del músculo esquelético, hueso y tejido conjuntivo, conduciendo a miopatía que cursa con pérdida de masa muscular, miastenia, fatiga muscular, atrofia muscular y fibrosis. Los músculos que con mayor frecuencia se ven afectados son los de la cintura escapular y pelviana, y musculatura proximal de las extremidades. La incidencia es mayor en niños. Generalmente remite a los pocos meses de finalizado el tratamiento. Hay notificados casos de ruptura tendinosa, particularmente del tendón de Aquiles, más frecuentes con el uso de inyecciones interarticulares. - oftalmológicas: catarata subcapsular posterior, catarata nuclear (mayor riesgo en niños), aumento de la presión intraocular que puede derivar en glaucoma y [exoftalmos]. También se ha descrito conjuntivitis, riesgo de enmascaramiento de infecciones oculares y oftalmoplejia, como consecuencia de la miopatía por esteroides. Se ha comunicado catarata subcapsular posterior tras el uso prolongado de esteroides sistémicos, motivada por una alteración de la permeabilidad de la cápsula que afecta la composición electrolítica y de mucopolisacáridos de la lente. No está bien establecida la relación entre dosis y duración del tratamiento con el desarrollo de la catarata, aunque puede haber susceptibilidad individual; algunos pacientes precisan cirugía para su corrección. - hipersensibilidad: las reacciones de hipersensibilidad son raras, debido a las propiedades inmunosupresoras. No obstante, pueden originar erupciones exantemáticas, dermatitis alérgica, urticaria y angioedema. Muy rara vez, reacciones anafilácticas con la administración parenteral. - sistema nervioso: euforia, cefalea, vértigo, insomnio, nerviosismo, intranquilidad, parestesia, neuritis. Rara vez, convulsiones. Los glucocorticoides pueden producir alteraciones del humor, con euforia o depresión, y psicosis, psicosis maniaco-depresiva o esquizofrenia, o agravar alteraciones psiquiátricas preexistentes. Se ha descrito hipertensión intracraneal benigna con papiloedema, generalmente asociada a la suspensión brusca del tratamiento. - puede ocurrir insuficiencia renal aguda durante periodos de estrés (infecciones, cirugía, trauma, etc.) o tras la suspensión brusca de tratamientos prolongados.
------------------	---

Seguridad en el embarazo	Categoría C de la FDA: los estudios sobre animales han registrado alteraciones congénitas importantes: microcefalia, hepatomegalia, disminución del tamaño de la médula suprarrenal y del timo, que no han sido observadas en humanos. Estudios preliminares sugirieron una asociación entre el uso de corticoides en embarazadas y una incidencia del 1% de hendiduras en el paladar, asociación que no ha podido esclarecerse por estudios posteriores más adecuados. El uso de estos medicamentos solo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, no obstante, existe una amplia casuística que apoya el uso de corticosteroides durante la gestación en condiciones terapéuticas indispensables (tratamientos de restauración hormonal, etc.). Puede producirse hipoadrenalismo en lactantes si las madres han recibido dosis elevadas de corticoides durante el periodo prenatal.
Seguridad en lactancia	La metilprednisolona se excreta con la leche materna. Tratamientos prolongados con dosis elevadas (>8 mg) pudieran afectar a la función adrenal del lactante, por lo que se aconseja monitorización del mismo. Se recomienda utilizar corticoides con mínima excreción con la leche materna (prednisona, prednisolona) como alternativa terapéutica.

HIDROXI-CLOROQUINA

Código ATC	P01B A02.
Indicación avalada en esta guía	Artritis, serositis, lupus piel (lupus leve o grave). Hidroxicloroquina. Antimalárico.
Forma farmacéutica/concentración	Comprimidos: 200 mg de hidroxicloroquina sulfato
Mecanismo de acción	Analgésicos-antipiréticos-antiinflamatorios. Otros analgésicos - antiinflamatorios de uso en reumatología. La Hidroxi-cloroquina se usa principalmente para reducir la inflamación y posiblemente para disminuir la progresión en la artritis reumatoidea. También se usa en un esfuerzo para reducir la actividad del lupus. Una ventaja de este medicamento sobre otras drogas del tipo DMAR usadas en el tratamiento de las artritis es que la Hidroxi-cloroquina no aumenta el riesgo de infección, ya que no disminuye el número de los glóbulos blancos necesarios para combatir la infección. Aunque su mecanismo de acción es desconocido, puede antagonizar los efectos de la histamina y serotonina e inhibir la síntesis de prostaglandinas al interferir el metabolismo del ácido araquidónico. También puede inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos. Una ventaja de este medicamento sobre otras drogas del tipo DMAR usadas en el tratamiento de las artritis es que la Hidroxi-cloroquina no aumenta el riesgo de infección, ya que no disminuye el número de los glóbulos blancos necesarios para combatir la infección.
Dosis	200-400mg/día

Precauciones	- Alteraciones oftálmicas: Se ha observado lesión irreversible de la retina en algunos pacientes que han recibido tratamiento prolongado o dosis elevadas de 4-aminoquinolinas: cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento de lupus eritematoso o artritis reumatoide. Se considera que la retinopatía está asociada a la dosis administrada. Cuando se considera necesario un tratamiento prolongado con una 4-aminoquinolina, deberá realizarse un examen oftálmico inicial y periódico (trimestral) que incluya agudeza visual, funduscopia y prueba del campo visual. Si se produce algún indicio de anomalía en la agudeza visual, campo visual o mácula de la retina o cualquier síntoma visual que no puede explicarse, como por ejemplo dificultad de acomodación u opacidad de la córnea, deberá cesar el tratamiento inmediatamente y mantener al paciente en observación por si se produce una progresión. Los cambios en la retina (y alteraciones visuales) pueden progresar incluso tras dejar la medicación. - miastenia, miastenia grave: todos los pacientes en tratamientos prolongados deben examinarse periódicamente, incluyendo la prueba de reflejos en rodillas y tobillos, para detectar cualquier indicio de debilidad muscular. Si se produce debilidad muscular deberá cesar el tratamiento. No se ha establecido la seguridad del fármaco en el tratamiento de la artritis juvenil. - dermatitis: pueden producirse alteraciones cutáneas debidas al fármaco, por lo que deberá tenerse precaución cuando se administra a pacientes con tendencia a presentar dermatitis. - insuficiencia hepática, alcoholismo crónico: utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o cuando se administra con fármacos conocidos como hepatotóxicos (evítese la administración conjunta). - Deberá realizarse un recuento periódico de células sanguíneas en caso de tratamiento prolongado. Si se produce alguna alteración sanguínea grave no atribuible a la enfermedad tratada, deberá cesar el tratamiento. - deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa. - insuficiencia renal. - acidosis metabólica. - psoriasis el uso de la hidroxicloroquina en los pacientes con psoriasis puede precipitar un ataque grave de psoriasis o miastenia grave. - porfiria: cuando se administra a pacientes con porfiria puede exacerbarse el cuadro. - epilepsia: alteraciones neurológicas (en especial en aquellos pacientes con historial de epilepsia) y en ancianos, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por el fármaco.
Contraindicaciones	- Retinopatía. - Alergia a los derivados de la cloroquina. - Tratamientos prolongados en niños.
Efectos adversos	En artritis reumatoidea y lupus eritematoso (tratamiento prolongado): visión borrosa, edema de córnea transitorio, defectos visuales, alteraciones retinianas, blanqueo del cabello, prurito, alopecia, pigmentación de piel y mucosas, erupciones, dermatitis, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, hemólisis (en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), anorexia, náusea, vómito, diarrea, calambres abdominales, pérdida de peso, exacerbación de la psoriasis y de la porfiria.

Seguridad en el embarazo y lactancia	Categoría C de la FDA. Los estudios con cloroquina, llevados a cabo en ratones gestantes, indican que el fármaco atraviesa la placenta, se acumula en las estructuras de melanina del feto y se retiene durante 5 meses después de eliminar el fármaco del resto del cuerpo. No se ha establecido la seguridad de la administración de la hidroxiclороquina durante el embarazo y el fármaco debería administrarse en mujeres gestantes solo cuando a juicio del médico el beneficio sea superior a los posibles riesgos. Sin embargo, la cloroquina se ha administrado para la profilaxis y el tratamiento de la malaria en mujeres embarazadas sin evidencia alguna de efectos adversos para el feto y la mayoría de facultativos consideran que los beneficios de la cloroquina y de la hidroxiclороquina en mujeres embarazadas, expuestas a la malaria, sobrepasan los riesgos potenciales del fármaco para el feto. Sin embargo, el LES es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes en edad fértil, por lo que el embarazo y la lactancia son dos situaciones que se dan con relativa frecuencia en estas pacientes. Durante el embarazo, como consecuencia de la exposición a niveles elevados de estrógenos, y tras el parto, existe un mayor riesgo de que se produzcan exacerbaciones agudas de la enfermedad. Asimismo, el riesgo fetal es también superior en estas mujeres.⁴⁹ Por ello es importante que el LES permanezca durante este período lo más inactivo posible, con el objetivo de mejorar los resultados fetales y disminuir la morbilidad materna. La HCQ contribuye a este objetivo. Su uso durante el embarazo se ha asociado a una menor frecuencia de problemas materno-fetales con el consecuente incremento de neonatos vivos⁵⁰ y demostró que evita exacerbaciones de la enfermedad.^{51,52} Por el contrario, aunque la HCQ atraviesa la barrera placentaria, la exposición intrauterina a este fármaco no parece que contribuya significativamente a un aumento en la incidencia de malformaciones. Así, en un estudio prospectivo realizado por Costedoat-Chalumeau y col.⁵¹ se compararon los resultados de 133 embarazos en 90 mujeres tratadas con HCQ con 70 embarazos en 53 mujeres con enfermedades similares pero que no tomaban HCQ. El 88% de los embarazos del grupo tratado con HCQ y el 84% del grupo control finalizaron exitosamente con neonatos vivos. Hubo 3 casos de malformaciones en el grupo tratado con HCQ (una hipospadia, una craneostenosis y una malformación cardíaca) y 4 casos de malformaciones en el grupo control. Similares resultados fueron comunicados por otros autores.⁵² Tampoco se demostró que la exposición intrauterina⁵¹ a la HCQ, ni durante la lactancia,⁵⁴ tenga un efecto pernicioso sobre el crecimiento o el desarrollo neuromotor del niño. Por todo ello, en la actualidad se considera que la HCQ es un fármaco seguro durante el embarazo y la lactancia.
--------------------------------------	---

CLOROQUINA

Código ATC	P01BA01
Indicación avalada en esta guía	Artritis, serositis, lupus piel (lupus leve o grave). Antimalárico. Antiinflamatorio.
Forma farmacéutica/concentración	Tabletas de 250mg de cloroquina

Mecanismo de acción	La cloroquina ejerce unos efectos antiinflamatorios antagonizando la histamina y la serotonina e inhibiendo la síntesis de prostaglandinas
Dosis	250mg/día
Precauciones	Debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedades hepáticas, alcoholismo o conjuntamente con drogas hepatotóxicas. Debido a que puede ocurrir un daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento. Si hay indicación de anomalía en la agudeza visual, campo visual, o zonas maculares en la retina (como cambios de pigmentación, pérdida del reflejo foveal), o cualquier síntoma visual, que no se justifique, deberá suspenderse inmediatamente el medicamento y el paciente será vigilado cuidadosamente para determinar si los síntomas progresan, lo cual puede suceder. La cloroquina debe ser usada con precaución en pacientes con: historia de epilepsia (debido a que se ha reportado convulsiones), en alteración de la función hepática o renal, porfiria (posible ocurrencia de episodios agudos) y psoriasis (posible exacerbación de las lesiones). También debe ser usada con precaución en pacientes con úlcera péptica, neuropatías, alcohólicos y discrasias sanguíneas. Puede producir una mielosupresión con lo que aumenta el riesgo de infecciones. Se aconseja no realizar ninguna intervención dental hasta finalizar el tratamiento. Además, los pacientes deben ser instruidos para que mantengan una higiene dental adecuada. Se debe usar con precaución en pacientes con enfermedades neurológicas debido a que puede desarrollarse polineuritis, ototoxicidad, neuromiopatía y convulsiones. Puede exacerbar una porfiria o una deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
Contraindicaciones	La cloroquina no debe ser utilizada en: -pacientes con hipersensibilidad al fármaco o alergia conocida a las 4-aminoquinolonas. Los pacientes con hipersensibilidad a la hidroxycloquina presentan igualmente hipersensibilidad a la cloroquina. -pacientes con enfermedades oculares, especialmente en aquellos que muestran alteraciones de la retina o del campo visual debido a que el fármaco puede ocasionar opacidades corneales, queratopatías y retinopatías. En los pacientes con la visión normal estos efectos oculares suelen ser reversibles con la excepción de la retinopatía, que puede conducir a la ceguera, incluso después de la discontinuación del fármaco.
Efectos adversos	Dolor abdominal; anorexia, diarrea, náusea, vómitos; pérdida de peso; visión anormal, deterioro de la percepción de colores, opacificación de la córnea. Daño de la retina, agranulocitosis, anemia, miocardiopatía, neuropatía, convulsiones.
Seguridad en el embarazo	Nada prueba que la cloroquina sea peligrosa cuando se utiliza en dosis profilácticas durante el embarazo. Sin embargo, las dosis antiinflamatorias más altas han dado lugar a aborto espontáneo y daño retiniano y vestibular fetal.
Seguridad en lactancia	No se han observado efectos adversos en lactantes de madres bajo tratamiento. La lactancia debería llevarse a cabo cuidadosamente durante la terapia diaria con cloroquina, porque la importancia de las pequeñas cantidades del medicamento y metabolitos en la leche materna no está clara y puede ocurrir acumulación.

METOTREXATO

Código ATC	L01BA01 - L04AX03.
Indicación avalada en esta guía	Para uso en artritis, lupus cutáneo en LES leve a moderado
Forma farmacéutica/concentración	Metotrexato: Tableta 2,5 mg Solución inyectable / Polvopara inyección 50 mg – 500mg
Mecanismo de acción	El metotrexato (MTX) es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), enzima clave en el metabolismo del ácido fólico que regula la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Impide la formación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de ácidos nucleicos. Cataliza la reducción de 5,10 metilén tetrahidrofolato a 5 metil tetrahidrofolato, forma en que circula el folato endógeno, que es el donador de grupos metilo necesarios para la conversión de homocisteína a metionina durante la síntesis de proteínas. Este afecta principalmente a células que se encuentran en fase S del ciclo celular.
Dosis	7,5-25mg/semana
Precauciones	Es necesario realizar controles hematológicos y de la función renal antes, durante y después del tratamiento. Realizar el recuento de leucocitos 2-3 veces por semana. Precauciones extremas en presencia de infecciones, úlcera péptica, inflamación ulcerosa del colon, diarrea, debilidad. En caso de inflamación de los tejidos de la boca, se sugiere la interrupción del tratamiento. Mantener una ingesta suficiente de líquido o alcalinizar la orina.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Evitar la concepción al menos durante los cuatro meses siguientes a la interrupción del tratamiento. Puede estar justificado su uso en embarazo, siempre bajo un riguroso control clínico.
Efectos adversos	Teratogenia, citopenias, fibrosis pulmonar, inapetencia, náusea, vómito, diarrea, dolor de estómago, inflamación ulcerosa de los tejidos de la boca, gingivitis, faringitis, enteritis, hemorragia y ulceración. Depresión de la médula ósea, infección. Ocasionalmente: acné, calvicie, erupciones cutáneas. Con tratamientos intermitentes: hepatotoxicidad, pneumonitis. Con administración intratecal: alteraciones neurológicas, generalmente cerebelosas.
Seguridad en el embarazo	No usar en el embarazo
Seguridad en lactancia	No usar en la lactancia

LEFLUNOMIDA

Código ATC	L04AA13.
Indicación avalada en esta guía	Artritis, nefritis. Agente inmunosupresor selectivo
Forma farmacéutica/concentración	Comprimidos de 10 mg, 20 mg ó 100 mg de leflunomida

Mecanismo de acción	Leflunomida es un DMARD ("droga antirreumática modificadora de la enfermedad") con propiedades antiproliferativas. El metabolito activo de leflunomida (A771726) retarda el avance de las células objetivo a través de las diferentes fases del ciclo celular. In vitro, después de estimulación mitógena, el A771726 inhibe la proliferación de las células T y la síntesis del DNA (el A771726 actúa al nivel del camino de biosíntesis de la pirimidina, se une e inhibe a la enzima humana dihidroorotato-deshidrogenasa). Estos datos sugieren que -in vivo- a las concentraciones alcanzables por los pacientes que reciben leflunomida, podría estar inhibida la síntesis de pirimidina en los linfocitos y en otras poblaciones celulares de división rápida.
Dosis	20mg/día
Precauciones	Generales: Debido a la prolongada vida media del metabolito activo, A771726, las reacciones adversas pueden ocurrir o persistir aún después que la administración de leflunomida ha sido discontinuada. Si ocurre una reacción adversa severa a leflunomida, o si por cualquier otra situación A771726 necesita ser retirado rápidamente desde el organismo, se debe usar colestiramina o carbón activado como se indica más adelante, y continuar/ repetir según necesidad clínica. Para sospecha de reacciones inmunológicas/alérgicas severas, puede ser necesaria una administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para alcanzar el aclaramiento rápido y suficiente. Hepáticas: Debido a que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se une fuertemente a proteínas y es depurado vía metabolismo hepático y secreción biliar, y dado el posible riesgo de hepatotoxicidad, leflunomida debe ser usada con precaución en paciente con deterioro de la función hepática. Leflunomida no se recomienda en pacientes con daño hepático significativo o con enfermedad hepática preexistente. Antes de iniciar el tratamiento debe controlarse ALT (SGPT) y al menos mensualmente durante los primeros 6 meses, luego cada 6 - 8 semanas. Se recomiendan las siguientes directrices para ajuste de dosis o para discontinuar, basados en la severidad y la persistencia de la elevación de ALT: En caso de elevación confirmada de ALT entre 2 y 3 veces sobre el límite superior normal, debe reducirse la dosis de 20 a 10 mg/día lo que puede permitir continuar la administración de leflunomida bajo monitoreo cercano. Leflunomida debe ser discontinuada si persisten elevaciones de ALT (SGPT) entre 2 y 3 veces el límite superior normal o elevaciones de ALT de más de 3 veces el límite superior normal están presentes. En estos casos se debe administrar colestiramina o carbón activado para una reducción más rápida de los niveles del metabolito activo A771726. Se han informado pocos casos de daño hepático grave durante el tratamiento con leflunomida, en casos aislados con consecuencia fatal. La mayoría de los casos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo la relación causal con leflunomida no se ha establecido y múltiples factores de confusión estuvieron presentes en la mayoría de los casos, se considera fundamental que las recomendaciones de monitoreo sean seguidas estrechamente. Sistema hematopoyético e inmune: El riesgo de ocurrencia de reacciones hematológicas está aumentado en pacientes con anemia, leucopenia preexistente y/o trombocitopenia como también en pacientes con función medular deteriorada o aquellos en riesgo de supresión medular. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida se debe realizar un hemograma completo, incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos y plaquetas, como también mensualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego cada 6 - 8 semanas.

Precauciones	Se debe efectuar monitoreo hematológico frecuente (hemograma completo, incluyendo recuento diferencial de células blancas y plaquetas) en: Pacientes con tratamiento concomitante o reciente con inmunosupresores o drogas hematotóxicas, y cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un período de lavado. Pacientes con historia de anomalías hematológicas relevantes. Pacientes con anomalías hematológicas relevantes basales debido a causas distintas de enfermedad artrítica. Debido al potencial teórico para inmunosupresión, a pesar de que no hay experiencia clínica, leflunomida no se recomienda para pacientes con: Inmunodeficiencia severa (ej. SIDA), deterioro significativo de la función medular, Infecciones graves. Malignidad: El riesgo de malignidad, particularmente de desórdenes linfoproliferativos, se incrementa con el uso de algunos inmunosupresores. Existe una inmunosupresión potencial con su uso. No se ha informado de aumento en la incidencia de malignidad y desórdenes proliferativos en los estudios clínicos realizados, pero se necesitan estudios con mayor número de pacientes y de largo plazo para establecer si existe un riesgo de malignidad o desórdenes proliferativos asociados a su uso. Infecciones: Medicamentos como leflunomida con potencial inmunosupresor pueden hacer a los pacientes más susceptibles a infecciones, incluyendo las oportunistas. Estas pueden ser de naturaleza más severa y, por lo tanto, necesitar tratamiento temprano y enérgico. En el evento de que ocurrieran infecciones graves, puede ser necesario suspender el tratamiento con leflunomida y aplicar un procedimiento de lavado como el descrito. Se recomienda que pacientes con reactividad tuberculínica sean cuidadosamente monitoreados debido al riesgo de reactivación tuberculosa. Respiratoria: Durante el tratamiento con leflunomida, en raras oportunidades, se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial. Se trata de una enfermedad potencialmente fatal, que puede presentarse durante el tratamiento, en forma aguda. Los síntomas pulmonares como tos y disnea, pueden ser motivo para discontinuar el tratamiento y requerir investigación posterior. Deterioro renal: Por el momento no hay disponible suficiente experiencia para efectuar recomendaciones específicas de dosis para pacientes con daño renal. Se debe tener precaución al administrar leflunomida en esta población. Se debe considerar que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se une fuertemente a proteínas. Presión sanguínea: Se debe verificar la presión sanguínea antes de iniciar tratamiento con leflunomida y luego en forma periódica. Uso en hombres: La información disponible no sugiere que leflunomida pueda estar asociada con riesgo aumentado de toxicidad fetal transmitida por el hombre. Sin embargo, estudios en animales para evaluar este riesgo específico no se han efectuado. Para minimizar cualquier posible riesgo, hombres que deseen ser padres deben considerar discontinuar el uso de leflunomida y efectuar el procedimiento de lavado descrito más adelante. Si se cambia el tratamiento de leflunomida a otro medicamento hepatotóxico se requiere un período de lavado y monitoreo.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes de la fórmula, inmunodeficiencias severas, alteraciones de la médula ósea, anemia importante, leucopenia o trombocitopenia no debidas a la artritis reumatoidea, infecciones severas no controladas, insuficiencia hepática severa. Lactancia. Insuficiencia renal crónica. Está contraindicado en mujeres embarazadas o en aquellas con potencial de embarazarse y que no estén usando anticoncepción confiable.

Efectos adversos	Teratogenia, infecciones, toxicidad hepática, fibrosis. Incremento de la presión sanguínea (usualmente leve), diarrea, náusea, vómito, inapetencia, alteraciones de la mucosa bucal, dolor abdominal, dolor de cabeza, vértigo, astenia, sensación de entumecimiento, hormigueos o pinchazos, alteraciones del gusto, aumento de la caída del cabello, eccema, piel seca, rash, comezón, escozor, hiperlipidemia leve.
Seguridad en el embarazo	Riesgo X: contraindicado su uso, en caso de uso previo y reciente, podría eliminarse utilizando colestiramina.
Seguridad en lactancia	Contraindicado en la lactancia.

CICLOFOSFAMIDA

Código ATC	L01A A01.
Indicación avalada en esta guía	Pacientes con LES grave y compromiso renal, neuropsiquiátrico, hematológico.
Forma farmacéutica/concentración	Tableta de 50 mg Polvo para inyección 500 mg
Mecanismo de acción	La ciclofosfamida es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula.
Dosis	Oral: 1,5-3mg/kg/día IV: 0,5-1g/m ² /mes/seis meses. Considerar MESNA
Precauciones	La ciclofosfamida tiene un índice terapéutico muy bajo, por lo que es muy probable que las dosis terapéuticas ocasionen síntomas de toxicidad. La ciclofosfamida se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes que hayan recibido una terapia inmunosupresora previa tal como quimioterapia o radioterapia. Aunque los pacientes con leucemia o linfoma son tratados con ciclofosfamida, la neutropenia y trombocitopenia constituyen contraindicaciones relativas para la ciclofosfamida. En cualquier caso, este fármaco solo debe ser utilizado por clínicos experimentados en el manejo de la quimioterapia. Durante todo el tratamiento, el estado hematológico del paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado, siendo posible mantener recuentos de leucocitos de 3.000-4.000/mm ³ durante todo el tratamiento. Los pacientes con historia de infecciones recientes por varicela zoster, herpes simple u otras infecciones víricas tienen un riesgo de reactivación de la infección al recibir quimioterapia. Los tratamientos mielosupresores aumentan el riesgo de infecciones y de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones dentales deberán ser pospuestas hasta que las analíticas de sangre hayan retornado a la normalidad. Los pacientes con enfermedades dentales deberán ser advertidos sobre la necesidad de mantener una buena higiene dental.

Precauciones	No se deben administrar inyecciones intramusculares a los pacientes cuyos recuentos de plaquetas sean $< 50.000/\text{mm}^3$ y que se encuentren bajo tratamiento con ciclofosfamida. Las inyecciones intramusculares pueden ocasionar hemorragias, hematomas y contusiones debidos a la trombocitopenia inducida por este fármaco. La ciclofosfamida es metabolizada a metabolitos tóxicos que son eliminados por vía renal. Con objeto de minimizar la exposición de los riñones a estos productos, se recomienda no administrar la ciclofosfamida por la noche, con objeto de evitar la acumulación de los metabolitos en la vejiga. Además los pacientes deberán ser hidratados para prevenir la cistitis hemorrágica y para diluir no solo los metabolitos de la ciclofosfamida, sino también todos los desechos celulares producidos por los efectos citotóxicos del fármaco.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática o renal. Depresión de la médula ósea. Infecciones bacterianas. Historial de gota o de cálculos renales de uratos. Embarazo, lactancia.
Efectos adversos	La toxicidad hematológica es la principal reacción adversa de la ciclofosfamida. Se manifiesta como pancitopenia con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia. La leucopenia alcanza su máximo a los 8 a 14 días desde el tratamiento, recuperándose después entre los días 18 a 25. La trombocitopenia es menos frecuente, pero también ocurre después de dosis elevadas de ciclofosfamida. Unidos a los efectos hematológicos se han descrito astenia y malestar general. Las reacciones adversas sobre el tracto digestivo incluyen anorexia y náuseas o vómitos. La emesis es más probable después de dosis intravenosas elevadas y suele aparecer a las 8 horas de la administración manteniéndose varios días después. Otras reacciones adversas sobre el tracto digestivo menos frecuentes son dolor abdominal y diarrea. En raras ocasiones se han descrito ictericia, ulceraciones de la mucosa oral o colitis hemorrágica. Se puede desarrollar cistitis hemorrágica como consecuencia del tratamiento con ciclofosfamida. Puede producirse después de una única dosis elevada, o como resultado de una tratamiento prolongado. Así, por ejemplo, en estudios en pacientes tratados con ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) asociada a prednisona, el 50% desarrolló hematuria al cabo de una media de 37 meses. Es de destacar que los fumadores fueron mucho más susceptibles a este efecto que los no fumadores. La hematuria, visible o microscópica, puede desarrollarse incluso años después de haber discontinuado el tratamiento. La toxicidad de la ciclofosfamida sobre la vejiga se atribuye a los efectos irritantes de uno de los metabolitos, la acroleína, sobre la mucosa. Algunas medidas preventivas para reducir esta irritación son una hidratación abundante, vaciados frecuentes y la administración de mesna. Puede ocasionar infertilidad debido a la supresión de las funciones de las gónadas. Las mujeres tratadas con ciclofosfamida pueden incluso cesar de menstruar. Después de la discontinuación del tratamiento, se recuperan estas funciones. Ocasiona alopecia reversible en muchos pacientes (50%) y fragilidad capilar en la mayor parte de los mismos.

Efectos adversos	La rápida lisis de las células leucémicas y linfáticas por la ciclofosfamida ocasiona un aumento de los niveles séricos de ácido úrico. Si no se administran uricosúricos se observan niveles anormales de este ácido en las bioquímicas de rutina pudiendo resultar una nefropatía por ácido úrico, nefrolitiasis y fallo renal. Este problema es tanto mayor, cuanto más grande es la masa tumoral tratada. La alcalinización agresiva de la orina y la administración de alopurinol pueden prevenir la nefropatía por uratos. Se han comunicado casos de neumonitis intersticial, que pueden ser fatales, en pacientes tratados con dosis bajas de ciclofosfamida durante períodos prolongados. También se han comunicado casos de visión borrosa transitoria durante tratamientos con dosis altas. Se ha observado cardiotoxicidad en pacientes tratados con altas dosis de ciclofosfamida. Los principales efectos fueron miocarditis, necrosis miocárdica difusa y pericarditis difusa. El síndrome de la arginina-vasopresina inadecuada (SIADH) rara vez ocurre durante el tratamiento con ciclofosfamida, y solo con dosis superiores a los 50 mg/m² i.v. Este efecto adverso puede complicar la hidratación necesaria para evitar una cistitis hemorrágica. Durante el tratamiento con ciclofosfamida se han reportado casos de choques anafilácticos que han desembocado en la muerte. Los fármacos alquilantes están asociados al posible desarrollo de una segunda neoplasia, incluyendo leucemia, linfoma y tumores sólidos. En el 5% de los pacientes tratados con ciclofosfamida se ha desarrollado cáncer de vejiga, una incidencia 39 veces mayor que la de la población en general. En 6 de 7 pacientes que desarrollaron cáncer de vejiga, la dosis total acumulada de ciclofosfamida era superior a los 100 g y la duración del tratamiento superior a los 2,7 años
Seguridad en el embarazo	La ciclofosfamida es potencialmente teratogénica y se desaconseja su uso durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre. Se clasifica dentro de la categoría D de riesgo para el embarazo salvo riesgo materno vital y ausencia de terapia.
Seguridad en lactancia	Se desaconseja su uso durante la lactancia, dado que la ciclofosfamida se excreta en la leche materna.

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Código ATC	L04AA06.
Indicación avalada en esta guía	Para uso en pacientes con LES grave con compromiso renal, compromiso hematológico. Agente inmunosupresor, inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH).
Forma farmacéutica/concentración	Micofenolato: Cápsula 250 mg Tableta 180 mg -500 mg

Mecanismo de acción	El ácido micofenólico inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Este enzima tiene una importancia vital en la síntesis de novo de las purinas y es un factor limitante en la conversión de inosina monofosfato a guanosina monofosfato. Esta última es un importante intermedio en la síntesis del ADN, ARN, proteínas y glicoproteínas. A diferencia de otras células que pueden utilizar guanosina monofosfato procedente del catabolismo, los linfocitos necesitan sintetizarlo de novo. El ácido micofenólico, al inhibir la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa impide la proliferación de linfocitos y la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitógeno. Las moléculas de adhesión se encuentran en la superficie de las células T activadas. En comparación con otros fármacos inmunosupresores, el micofenolato mofetilo presenta la ventaja de bloquear las respuestas secundarias de los anticuerpos moduladas por la células B de memoria. Además, a diferencia de la azatioprina y del metotrexato que tienen un efecto no selectivo sobre la síntesis del ADN en todo tipo de células, el micofenolato mofetilo actúa solamente sobre la proliferación de los linfocitos. Por otra parte, el micofenolato mofetilo no se incorpora al ADN y, por tanto, no causa la rotura de los cromosomas. Finalmente, el micofenolato mofetilo inhibe la proliferación de líneas celulares derivadas de los linfocitos B humanos transformados por el virus de Epstein-Barr. En resumen, todas estas propiedades permiten explicar por qué el micofenolato mofetilo es un inmunosupresor tan potente como la azatioprina cuando se utiliza en combinación con ciclosporina y corticoides
Dosis	2-3g/día
Precauciones	En pacientes tratados con Micofenolato de Mofetilo se han informado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), a veces con desenlace fatal. Los casos comunicados tenían factores de riesgo para LMP que incluían terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En todo paciente inmunosuprimido, los médicos deben considerar a la LMP en diagnóstico diferencial en aquellos que refieren síntomas neurológicos. En estos casos, estaría indicada la consulta con un neurólogo. El micofenolato mofetilo debería ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad digestiva severa. El micofenolato es un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa. Debería ser evitado en pacientes con deficiencia hereditaria de la hipoxantina - guaninafosforribosil transferasa, como el síndrome de Lesch-Nyhan y el síndrome de Kelley-Seegmiller. No se recomienda la administración conjunta con azatioprina, debido a que esta combinación no ha sido estudiada. Pediatría: En niños menores de 2 años los datos sobre eficacia y tolerancia son limitados, siendo insuficientes para hacer recomendaciones, no se recomienda su uso en este grupo de edad. En pacientes pediátricos mayores de 2 años debe prescribirse únicamente con una superficie corporal mínima de 1,25m². Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo etario, en comparación con los adultos es posible que sea necesario reducir la dosis o interrumpirla teniendo en cuenta los factores clínicos y la gravedad de la reacción.

Precauciones	Ancianos: usar con precaución, no ha sido totalmente evaluado el comportamiento farmacocinético en ancianos. (Los pacientes ancianos tienen más riesgos de infecciones, hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar). Insuficiencia renal y diálisis: usar con precaución. Aumentan los niveles tanto de ácido micofenólico como de su glucurónico. Insuficiencia hepática: reducir la dosis (con control de niveles plasmáticos)
Contraindicaciones	El micofenolato de mofetilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico ó a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.
Efectos adversos	Teratogenia, diarrea, tos, infección, edema, fiebre.
Seguridad en el embarazo	Evitarlo durante el embarazo. Se describen malformaciones fetales de cuerpo calloso y dedos.
Seguridad en lactancia	No usar durante la lactancia.

AZATIOPRINA

Código ATC	L04A X01.
Indicación avalada en esta guía	Para uso en pacientes con LES grave y compromiso renal, hematológico
Forma farmacéutica/concentración	Tableta 50 mg Polvo para inyección 100 mg
Mecanismo de acción	No se tiene certeza sobre el mecanismo de acción. Se han sugerido varias hipótesis: 1.- La producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de purinas. 2.- El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación. 3.- La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune. 4.- El daño al ADN a través de la incorporación de tio-análogos purínicos.
Dosis	2-3mg/kg/día
Precauciones	Los procesos inmunosupresores de la azatioprina y las propiedades citostáticas se deben prescribir después de consultar a un especialista con experiencia en inmunología y/o terapia citostática. El volumen sanguíneo se debe monitorear regularmente. Esto se debe llevar a cabo por lo menos semanalmente durante los primeros meses de tratamiento. En caso de aplicación de dosis mayores y en casos de pacientes con irregularidades renales o del hígado, se requiere atención especial. En estos pacientes el volumen sanguíneo debe ser revisado con más frecuencia. El tratamiento anticonceptivo se debe dar a hombres y mujeres durante el tratamiento de la azatioprina y por tres meses después de la interrupción del tratamiento. En pacientes femeninas el frotis cervical se debe estudiar antes del tratamiento y repetirlo regularmente.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a la azatioprina. En caso de tratamiento con azatioprina durante el embarazo, se deben evaluar los riesgos en comparación con la severidad de la enfermedad y el efecto clínico esperado. Durante el tratamiento con azatioprina no se permite la lactancia.

Efectos adversos	Teratogenia, citopenia, supresión medular, infección, pancreatitis. Se han reportado varios efectos hematológicos de la azatioprina: leucopenia, trombocitopenia, anemia, macrocitosis, neutropenia y aplasia de la médula ósea. Se han descrito varios efectos digestivos: náusea y vómito, inapetencia, ulceración oral y dolor, diarrea, úlcera gástrica, hepatitis y pancreatitis. Se ha informado que se presentan casos de infección. Síntomas alérgicos como fiebre, comezón y otras complicaciones dermatológicas y rara vez se ha descrito dolor muscular y poliartritis. Se han publicado casos de insuficiencia renal aguda, anemia hemofílica, toxicidad pulmonar, meningitis (líquido cefalorraquídeo bacteriamente estéril con pleocitosis) e hipotensión con oliguria. En pacientes tratados con azatioprina se han observado aberraciones cromosómicas en la médula ósea. Se puede observar una incidencia mayor de tumores malignos en particular de naturaleza epitelial y linforreticular durante el trasplante de recipientes. En tumores de la piel que se observan en pacientes con trasplante predominantemente en las partes de la piel expuestas al sol. A estos pacientes se les debe advertir acerca de la exposición innecesaria a la luz solar y se les debe revisar la piel regularmente.
Seguridad en el embarazo	Riesgo D: puede provocar parto prematuro, bajo peso al nacer, ictericia y <i>distress</i> respiratorio. Solo se podría utilizar cuando es indispensable.
Seguridad en lactancia	Evitar su uso durante la lactancia.

RITUXIMAB

Código ATC	L01XC02.
Indicación avalada en esta guía	Para terapia de excepción, refractariedad en lupus grave.
Forma farmacéutica/concentración	Rituximab: Solución para infusión 10 mg/ml
Mecanismo de acción	El rituximab integra la primera generación de anticuerpos monoclonales anti CD20 que se utiliza como terapia biológica en los síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe B, en enfermedades autoinmunes y en otras entidades donde hay proliferación de linfocitos B. Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se obtiene por ingeniería genética, con eficacia y seguridad probadas, y que se puede usar como monoterapia o combinado con quimioterapia. En esta revisión se exponen los antecedentes históricos, la farmacología y las perspectivas de este medicamento.

Mecanismo de acción	El rituximab se une específicamente con el antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glucosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto en células normales como malignas, pero no en células progenitoras hematopoyéticas, pro-células B, células plasmáticas u otros tejidos normales. El antígeno se expresa en más del 95 % de todos los LNH de células B. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo y no se desprende de la superficie celular. El CD20 no circula en plasma como antígeno libre y por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos. El dominio Fab del rituximab se une con el antígeno CD20 y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B vía dominio Fc. Los mecanismos posibles de la lisis celular incluyen citotoxicidad complemento-dependiente como resultado de la unión de C1q; y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células citotóxicas naturales (células NK, del inglés: <i>natural killer cells</i>).^{4,6} Este anticuerpo monoclonal también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis a través de los canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas, principalmente la <i>lyk</i> y <i>fyn</i>, y la activación de la caspasa.^{3,7} Otra de las vías que utiliza este medicamento para inducir la apoptosis es la desregulación de la proteína anti-apoptótica <i>bcl2</i> presente en más del 70% de los pacientes con LNH folicular, mediante la inhibición de la producción de interleucina 10 y así potencia el efecto combinado con la quimioterapia.⁸ La expresión del inhibidor del complemento, el antígeno de superficie CD59 y en menor grado el CD55, pudieran estar asociados con una baja susceptibilidad de las células B malignas al rituximab, lo que da como resultado una disminución de la respuesta clínica.^{9,10} Un nuevo mecanismo potencial, el “efecto vacuna” del rituximab, ha atraído particular atención. El mecanismo propuesto de muerte de las células B malignas por este anticuerpo podría considerar la presentación cruzada de antígenos del linfoma por las células presentadoras de antígeno y la preparación de las células T de linfomas antígeno-específicos. Actualmente se está investigando la posibilidad de que esta inmunoterapia pasiva pueda tener un efecto positivo sobre la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global de los pacientes
Dosis	1g/semana/2v/6-12/meses
Precauciones	Los pacientes con un alto número de células malignas circulantes o alta carga tumoral, solo deberán ser tratados con extremas precauciones o cuando hayan sido agotadas todas las opciones alternas. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración tumoral pulmonar son de pronóstico reservado y deberán ser tratados con grandes precauciones. Deberá interrumpirse abruptamente la infusión en los pacientes que desarrollen el síndrome de liberación severa de citocinas, acompañado de hipotensión y broncoespasmo, deberán recibir un tratamiento sintomático agresivo. La solución para infusión preparada no debe administrarse en inyección IV ni en infusión en bolo.

Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes incluyendo proteínas murinas. Niños. Vacunas vivas (Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus). El rituximab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o anafilaxia a la proteína murina o a algún componente del producto. Hay que mantener una vigilancia estricta en algunos sistemas como el respiratorio, donde se han reportado eventos de broncoespasmo, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Desde el punto de vista cardiovascular, es frecuente la hipotensión arterial durante la infusión y se han comprobado angina de pecho y arritmias cardíacas en pacientes que fueron tratados con este medicamento. En los pacientes con gran carga tumoral se han reportado casos de lisis tumoral aguda y en raras ocasiones se ha descrito la leucoencefalopatía multifocal progresiva como evento neurológico grave. La vigilancia del hemograma es importante sobre todo en aquellos pacientes donde se use combinado con quimioterapia, ya que el rituximab en monoterapia no es mielodepresor, pues se ha usado en pacientes con hipofunción medular sin inducir mielotoxicidad.³⁹
Efectos adversos	Infección, citopenias, leucoencefalopatía. Debilidad general, dolor abdominal, dolor torácico, dolor de cuello, malestar general, distensión abdominal, dolor en el sitio de la infusión. Hipertensión, bradicardia, taquicardia, arritmias, hipotensión ortostática. Diarrea, digestión laboriosa, inapetencia. Linfadenopatía. Hiperglucemia, edema periférico, aumento de LDH, hipocalcemia. Dolor de las articulaciones, dolor muscular, hipertonía muscular. Mareo, ansiedad, sensación de entumecimiento, hormigueos o pinchazos, hipoestesia, agitación, insomnio, nerviosismo. Aumento de tos, sinusitis, bronquitis, enfermedades respiratorias. Sudores nocturnos, sudoración, herpes simple, herpes zóster. Desorden lagrimal, conjuntivitis, disgeusia. Dolor al orinar, presencia de sangre en la orina. Otros efectos: alteraciones de la coagulación. Asma, alteraciones pulmonares.
Seguridad en el embarazo	Riesgo C: escasas comunicaciones sobre su uso en el embarazo lúpico. Se han descrito casos de linfopenia neonatal transitoria. No se aconseja su uso. Indicar solo si no hay otra opción.
Seguridad en lactancia	No usar durante la lactancia.

INMUNOGLOBULINAS IV

Código ATC	J06BA02.
Indicación avalada en esta guía	Pacientes con LES grave refractario con compromiso hematológico o neuropsiquiátrico. Inmunoglobulina humana normal (Ig IV)
Forma farmacéutica/concentración	Inmunoglobulina humana normal: Solución inyectable 0,10 g/ml - 0,45 g/ml
Mecanismo de acción	Realiza las actividades de IgG presentes en la población normal. Restablece los niveles anormalmente bajos de IgG a límites normales. Amplio espectro de anticuerpos frente a agentes infecciosos.
Dosis	400-1000mg/kg/día 2-5 días

Precauciones	Se debe tener máxima precaución en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave, asegurar medidas de apoyo. Insuficiencia Renal (IR), y riesgo de I.R., considerar suspensión en caso de aparición. Vigilar diuresis, creatinina sérica y no usar diuréticos de asa. Riesgo de reacciones adversas graves relacionadas con velocidad perfus., respetar recomendaciones. Mantener hidratación adecuada, perfusión inicial lenta, y vigilar síntomas durante administración, si es 1ª vez, si hay cambio de producto Ig IV o si transcurrió periodo largo desde anterior perfusión. Riesgo de caída de presión sanguínea con reacción anafiláctica. Tras administrar vigilar 20 min al menos. Pruebas clínicas asocian IgI V y episodios tromboembólicos por incremento de viscosidad sanguínea; precaución en: obesos, ancianos, hipertensión, diabetes mellitus, antecedente de vasculopatía o episodios trombóticos, trombofilia congénita o adquirida, periodo largo de inmovilización, hipovolemia grave, enfermedad que aumente viscosidad de sangre. Administrar mín. dosis y a velocidad mín. con riesgo de I.R. aguda o de reacción adversa tromboembólica. Observados casos: de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión); de síndrome de meningitis aséptica; de anemia hemolítica. Posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Precaución. Además, riesgo de I.R. con factores de riesgo asociados, administrar mínimas dosis y a velocidad mínima, considerar suspensión.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a Ig humanas (especialmente en pacientes con anticuerpos contra IgA); pacientes con hiperprolinemia.
Efectos adversos	Sobrecarga de volumen. Cefalea; hipertensión; náuseas, vómitos; urticaria, erupción; lumbalgia; pirexia, escalofríos, fatiga, astenia, enfermedad gripal.
Seguridad en el embarazo	Riesgo C: puede ser útil en el compromiso hematológico y renal severo. No se han descrito malformaciones congénitas en humanos.
Seguridad en lactancia	Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que acceden al organismo a través de las mucosas.

Referencias bibliográficas

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

15. Smith PP. Systemic lupus erythematosus, clinical presentations. *Autoimmun Rev* 2010; (1):43-5.
16. Hochberg Me. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
17. Mok CC. Lee KW. Ho CT et al. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(4):399-406.
18. Karassa FB. Ioannidis JP. Boki KA. et al. Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatry manifestations of systemic lupus erythematosus, *Am J Med* 2000; 109(8):628-34.
19. Cook RJ. Gladman DD. Pericak D. Urowitz MB. Prediction of short-term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol* 2000; 27(8): 1892-5.
20. Kasitanon N. Louthrenoo W. Sukitawut W. Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002; 20(2):85-91.
21. Mikdashi J. Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus, data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(12): 1555-60.
22. Cervera R. Khamashta MA. Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1.000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5):299-308.
23. Bujan S. Ordi-Ros J. Paredes J. et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9):859-65.
24. Manger K. Manger B. Repp R. et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(12): 1065-70.
25. Abu-Shakra M. Urowitz MB. Gladman DD. Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus, Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995; 22(7): 1265-70.
26. Reveille JD. Bartolucci A. Alarcon GS. ProQnosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990; 33(1)37-48.
27. Mok Ce. Lau CS. Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28(4):766-71.

28. MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41 (9):981-7.
29. Petri M. Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(2):199-213.
30. Toloza SM, Roseman JM, Alarcon GS, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXII. Predictors of time to the occurrence of initial damage. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10):3177-86.
31. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period A multicenter prospective study of 1.000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(3):167-75.
32. Yamamoto AM, Amoura Z, Johannet C, et al. Quantitative radioligand assays using de novo synthesized recombinant auto antigens in connective tissue diseases, new tools to approach the pathogenic significance of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3):689-98.
33. Tapanes FJ, Vasquez M, Ramirez R, et al. Cluster analyses of antinuclear autoantibodies in the prognosis of SLE nephropathy, are anti-extractable nuclear antibodies protective? *Lupus* 2000; 9(6):437-44.
34. Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Gonzalez CM, Grau R, Carreno L. Systemic lupus erythematosus: clinical expression and anti-Ro/SS - a response in patients with and without lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6(1):32-9.
35. Lim CS, Chin HJ, Jung YC, et al. Prognostic factors of diffuse proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1999; 52(3): 139-47.
36. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61(4): 1502-9.
37. Illei G, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):995-1002.
38. Taccari E, Sili Scavalli A, Spadaro A, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(1):23-8.
39. Waterloo K, Omdal R, Sjöholm H, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol* 2001; 248(7): 595-602.
40. Schwartz MM, Lan SP, Bonsib SM, Gephardt GN, Sharma HM. Clinical outcome of three discrete histology patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13(4):273-83.

41. Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R and Isenberg D. Analyses of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus - a 5 year prospective study *Rheumatology* 2004; 43: 1039-1044.
42. Firestein. Activity and damage index in Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th Ed.
43. The American College of Rheumatology Response Criteria for Systemic Lupus erythematosus Clinical Trials. Measures of Overall Disease Activity. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3418-26.
44. Bertsias G, Loannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT), *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
45. Allen E, Farewell v. Isenberg D and Gordon C. A statistical analysis of the interrelationships between disease activity in different systems in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2006; 45:308-313.
46. Alarcon G, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, Uribe A, Toloza SM, et al. LUMINA Study. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1168-1174.
47. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Sto 11 1, and Isenberg D. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology* 2003; 42: 1372-1379.
48. Chec-Seng Yee, Farewell V; Isenberg D, et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index. A Reliable Tool for Assessment of systemic lupus Erythematosus Activity *Arth Rheum* 2006; (54):3300-3305.
49. Isenberg D, Rahman A, Allen E, Farewell V, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44:902-906.
50. Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, Caron D, Chang D and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthr Rheum* 1992; 35:630-640.
51. Jiménez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C, Sabio Sánchez J, et al. Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). *Lupus Eritematoso Sistémico* 2011: 1-70
52. Urowitz M, Gladman D, Toro B, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 152-158.
53. Mok C, Kwok C, Ho L, et al. Life Expectancy, Standardized Mortality Ratios, and causes of Death in Six Rheumatic Diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1182-9.
54. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:572-79.

55. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European league Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1269-1274.
56. Yasdany J, Panopalis P, Gillis J, et al. A Quality Indicator Set for Systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61 : 370-377.
57. Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5:75-100.
58. Parker B, Bruce 1. The Metabolic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N. Amer* 2010; 36:81-97.
59. Manzi S, Meilahn L, Rairie J, et al. Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic lupus Erythematosus. Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408-415.
60. Salmon J, Roman J. Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus, *Am J Med* 2008 121; 53-58.
61. Shinjo S, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American Inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62:855-62.
62. Wu P, Rhew L, Dyer A, et al. 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Risk factors in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1387-1395.
63. Schmajuk G, Yelin E, Chakravarty E, et al. osteoporosis Screening. Prevention and Treatment in Systemic Lupus erythematosus: Application of the Systemic Lupus Erythematosus Quality Indicators. *Arthritis Care Research* 2010; 62:993-1001.
64. Garcia M, Mendoza P, Escarcega R, et al. Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *IMAJ* 2009; 11 :486-491.
65. Rodriguez R, Freire J, Canahs E. Glucocorticoid-Induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics* 2010; 65: 1197-1205.
66. Arriagada M, Arinovich R, Amaral H, et al. Guías de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. Sociedad Chilena de Reumatología y Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. 2006.
67. National Osteoporosis Society & Royal Collage of Physicians Guidelines Working Group for Bone and Thoot Society Glucocorticoid-induced Osteoporosis: Guidelines for prevention and treatment. London. Royal College of Physicians 2002.
68. Grossman J, Gordon R, Ranganath V. et al American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Res.* 2010; 62:1515-1526.

69. Enberg M, Kahn M, Goity C. et al. Infecciones en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Med Chile* 2009; 137:1367-1374.
70. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, et al. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocistis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide. a survey of US rheumatologist and review of the literature. *J Clin Rheumatol* 2008; 14:267-272.
71. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy in systemic lupus rheumatologist, what have we learned? *Best Pract Res Rheumatol* 2009; 23:539-547.
72. Chambers S, Rahman A, Isenberg D. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:895.
73. Klippel J. Systemic lupus erythematosus management. In: Klippel JH, Dieppe PA (Ed). *Rheumatology* 2th ed. London. Mosby Internacional 1998; pp. 7.1.
74. Strand V. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 6(2):389.
75. Lander S, Wallace D, Weisman M. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus*. 2002; 11(6):340.
76. Fessler B, Alarcon G, McGwin G, Jr. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5): 1473-80.
77. Petri M, Lakatta C, Magder T, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus. a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994; 96(3):254-9.
78. Randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(3): 150-4.
79. Tsakonas E, Joseph T, Esdaile JM, et al. A long-term study of Hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group, *Lupus* 1998; 7(2):80-5.
80. Marmor M, Carr R, Easterbrook M, Farjo A, Mieler W. American Academy of ophthalmology, Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy a report by the American Academy of ophthalmology, *ophthalmology*, 2002; 109: 1377-82.
81. Rahman P, Humphrey-Murtos S, Gladman D, Urowitz MB. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:243-6.
82. Carneiro J, Sato E. Double-blind randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 1275-79.
83. Sanchez Y, Carvallo A. Uso de metotrexato en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev. Med Chile* 2004; 132: 195-201.

84. Remer F. Weisman H. Wallace DJ. Benefits of leflunomide In systemic lupus erythematosus out patients. *Lupus* 2001; 10 Suppl.1:9.
85. Bootsma H. Spronk P. Derksen R. et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345: 1595-9.
86. Denburg S. Carbotte R. Denburg J. corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9):1311-20.
87. Austin H. 3rd. Klippel JH. Balow JE. et al. Therapy of lupus nephritis Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *Engl J Med* 1986; 314(10):614-9.
88. Boumpas D. Ausun 11. 3rd. Vaughn EM. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340(8822):741-5.
89. Houssiau F. Vasconcelos C. D'Cruz D. et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis: The Euro-Lupus Nephritis trial a Randomized Trial of low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2121-31.
90. Ginzler E. Dooley M. Aranow C. et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353(21):2219-28.
91. Mak A. Cheak A. Tan J. et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(8):944-52.
92. Pisoni C. Sanchez F. Karim Y. et al. Mycophenolate mofetil In systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 2005;32(6): 1047-52.
93. Riskalla M. Sommers L Fatica R. McCune W. Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 2003; 30(7): 1508-12.
94. Sharon E. Kaplan D. Diamond H. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azathioprine therapy *N Engl J Med* 1973; 288(3):122-4.
95. Griffiths B. Emery P. Ryan V. et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs. azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(4):723.
96. Bao H. Liu ZH. Xie HL, et al. successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy *J Am soc Nephrol* 2008; 19(10):2001.
97. Maier W. Gordon D. Howard R. et al intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus -associated thrombocytopenia, *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1233.
98. Euler H. Schroeder J. Harten P. Zeuner R. Gutschmidt H. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37(12):1784.

99. Jónsdóttir T. Gunnarsson I. Risselada A et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(3):330.
100. Navarra S. Guzman R. Gallacher A. et al. Bliss-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 Feb; 377(9767):721-31.
101. Dooley M, Clinical and laboratory features of lupus nephritis. In: Wallace D. Hahn B. eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 7th ed. Philadelphia. PA\Williams & Wilkins 2007: 1112-30.
102. Valeri A. Radhakrishnan J. Estes D. et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis. a prospective five-year study *Clin Nephrol* 1994; 42(2):71-8.
103. Pisetsky D. Gilkeson G. Si. Clair E. Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and treatment, *Med Clin North Am* 1997; 81(1):113-28.
104. Font J, Cervera R. Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center, *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(4):217-30.
105. Donadio J. Hart G. Bergstralh E. Holley K. Prognostic determinants in lupus nephritis. a long-term clinicopathologic study *Lupus* 1995; 4(2):109-15.
106. Mercadal L. Montcel S. Nochy D. et al. factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(10):1771-8.
107. Esdaile J. Abrahamowicz M. Mackenzie T. Hayslett J. Kashqarian M, The time-dependency of long-term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(3):359-68.
108. Rzyany B. Coresh J. Whelton PK. Petri M. Risk factors for hypercreatinemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8(7):532-40.
109. Waldman M. Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2006; 70: 1403.
110. Weening J. Agali V. Schwartz M. et al. The Classification of Glomerulonephritis In Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am soc Nephrol* 2004; 15:241-250.
111. Yokoyama II. Wada T. Hara A. et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004; 66(6):2382-8.
112. Zabaleta-Lanz M. Muñoz L. Tapanes F. Vargas-Arenas R. et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus*. 2006; 15(12):845-51.
113. Wada Y. Ito S. Ueno M. Nakano M, et al. Renal outcome and predictors of clinical renal involvement in patients with silent lupus nephritis. *Nephron Clin Pract* 2004; 98(4):c105-11.
114. Flanc R. Robert M. Strippoli G. Chadban S. Kerr P. Atkins R. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis. a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004 (Feb); 43(2): 197-208.

115. Flanc R. Robert M. Strippoli G. Chadban S. Kerr P. Atkins R. treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev 2004(1):CD002922.
116. Contreras G. Pardo V. Leclercq B. et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004; 350(10):971-80.
117. Lee Y. Woo J. Choe S. Ji J. Song G. Lee YH. et al. induction and maintenance therapy for lupus nephritis. a systematic review and meta-analysis Lupus 2010; 19(6):703-10.
118. Ramos-Casals M. Diaz-Lagares C. Soto-Cardenas M. Brito-Zeron P. et al. induction and maintenance therapy for lupus nephritis. a systematic review and meta-analysis. Clin Rev Allergy Immunol 2011 (jun). 40(3):159-69.
119. Austin H. Illei G. Membranous lupus nephritis. Lupus 2005; 14(1):65-71.
120. Pastén R. Massardo L. Rosenberg H. Radrigán F. Roessler E. Valdivieso A. Iacobelli S. Curso clínico de la nefropatía membranosa lúpica pura. Rev Méd Chile 2005; 133:23-32.
121. Mok C. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus a therapeutic enigma, Nat Rev Nephrol 2009 (Apr); 5(4):212-20.
122. Campbell R. Sangalli F. Perticucci E. et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. Kidney Int 2003; 63(3):1094-103.
123. Mok C. Ying K. Lau C. et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial Am J Kidney Dis 2004; 43(2):269-76.
124. Houssiau F. Vasconcelos C. D'Cruz D. Sebastiani GD. et al. Early Response to Immunosuppressive Therapy Predicts Good Renal Outcome in Lupus Nephritis. Lessons from Long-Term follow-up of Patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. Arthritis Rheum 2004; 50(12):3934-40.
125. Ward M. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States. 1996-2004. J Rheumatol 2009 (Jan); 36(1):63-7.
126. Moroni G. Tantardini F. Gallelli B, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2005; 45(5):903-11.
127. Kang S, Chung B, Choi S, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. Korean J Intern Med 2011 (Mar); 26(1):60-7.
128. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, et al. long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study Groupe Cooperatif de Transplantation d'Ile de France. Transplantation 1998; 66(8):1000-3.
129. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42:599-608.
130. Undermann A, Nolte J, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandmann-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in SLE: a meta analysis, Semin Arth Rheum 2010; 19:1-11.

131. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Central nervous system Involvement in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:200-13.
132. Hanly J, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36:1449-59.
133. Toloza S, Uribe A, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3947-57.
134. Alarcon-Segovia D, Estanol B, Garcia-Ramos G, Villa AR. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. Clinical relevance in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 1997; 823:279-88.
135. Gladman D, Urowitz M, Slonim D, et al. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2367-71.
136. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1461-72.
137. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17:34-7.
138. Huynh C, Ho SL, Fong K, Cheung R, Mok C, Lau C. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus, *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 164-8.
139. Bersias G, Ioannidis J, Aringer M, Bolen E, et al. EULAR Recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *ARD* 2011; 69:2074-82.
140. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987; 317:265-71.
141. Yoshio M, Masuyama J, Ikeda M, et al. Quantification of antiribosomal P protein antibodies by ELISA with recombinant P protein and their association with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22:1681-7.
142. Galeazzi M, Annunziata P, Sebastiani G, et al. Anti-ganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus, clinical, serological and HLA class II gene association. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *J Rheumatol* 2000; 27: 135-41.
143. Kozora E, Arciniegas D, Filley C, et al. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1639-46.

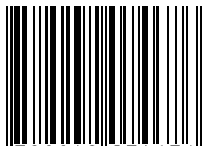
144. West S, Emien W, Wener M, Kotzin B. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995; 99: 153-63
145. Zhang X, Shu H, Zhang F, Tian X, Dong Y. Cell-ELISA detection of antineuronal antibodies in central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:530-2.
146. Glanz B, Schur P, Khoshbin S. EEG abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Clin Electroencephalogram* 1998; 29:128-31.
147. Andrade R, Alarcon G, Gonzalez LA, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus, data from LUMINA. a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis* 2008; 67:829-34.
148. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2004;63:1808-12.
149. Specker C, Rademacher J, Sohngen D, et al. Cerebral microemboli in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1997; 6:638-44.
150. Baizabal-Carvallo J, Cantu-Brito C, Garcia-Ramos G. Acute neurolupus manifested by seizures is associated with high frequency of abnormal cerebral blood flow velocities. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:348-54.
151. Sibbitt W, Schmidt P, Hart BL, Brooks W. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1983-9.
152. Kozora E, West S, Kotzin B, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without over central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41:41-7.
153. Hughes M, Sundgren P, Fan X, et al. Diffusion tensor imaging in patients with acute onset of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a prospective study of apparent diffusion coefficient, fractional anisotropy values, and eigenvalues in different regions of the brain. *Acta Radiol* 2007; 48:213-22.
154. Axford J, Howe F, Heron C, Griffiths J. Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 106-11.
155. Castellino G, Padovan M, Bortoluzzi A, et al. Single photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation in SLE patients with and without neuropsychiatric involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:319-23.
156. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 62-5.

157. Feinglass E, Arnett F, Dorsch C, Zizic T, Stevens M. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus, diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:323-39.
158. Bartolucci P, Bréchnignac S, Cohen P, et al. Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 2007; 16:817-22.
159. Milstone A, Meyers K, Elia J. Treatment of acute neuropsychiatric lupus with intravenous immunoglobulin (IVIG): a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005; 24:394-7.
160. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:470-5.
161. Ruiz-Irastorza G, Hunt B, Khamashta M. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487-95.
162. Tarr T, Lakos G, Bhattoa H, et al. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007; 16:39-45.
163. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3:848-5.
164. Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F, Taub N, Hunt B, Hughes G. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-7.
165. Hereng I, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 antiphospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008; 17:11-15.
166. Erkan D, Harrison M, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2382-91.
167. Trevisani M, Astro A, Ferreira N, Atallah A. Ciclofosfamida vs. Methylprednisolone for Treating Neuropsychiatric Involvement in Systemic lupus Erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3, 2011.
168. Miyakis S et al. International consensus statement on an update on classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
169. Ostrowski R, Robinson J. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Autoimmune Diseases. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22:53-65.
170. Baker W, Bick R. The Clinical Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22:33-52.
171. Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(5):495-500.

172. Erkan D, Lochshin M. New Treatments for Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 129-148.
173. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2568.
174. Szczepiorkowski Z, Bandarenko N, Kim H, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22: 106.
175. Statkute L, Traynor A, Oyama Y, Yaung K, et al. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005; 106(8):2700.
176. Amigo CMC. Lupus y embarazo. Mitos y evidencias. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44:183-91.
177. Wechsler B, Le Thi Huong Du, Piette J. Grossesse et lupus érythémateux systémique. *Ann Med Interne* 1999; 150:408-18.
178. Carvallo A. Lupus y Embarazo. Consideraciones en relación a situaciones críticas. *Reumatología* 2006; 22:48-51.
179. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 1994; 20:87-118
180. Megan E, Clowse M. Lupus activity in pregnancy *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:237-52.
181. De la Cuesta R, Iglesias E. Consideraciones obstétricas del lupus eritematoso sistémico. *Actualidad Obstétrica Ginecológica* 2002; 14:77-86.
182. Lockshin MD. nephritis in pregnant lupus patient. In: Klippel JH, Dieppe PA (Ed.) *Rheumatology* 2th Edition. London. Mosby Internacional 1998; pp. 7-8.17.
183. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Lexi-Comp Drug ratings in pregnancy (US Food and Drug Administration). *Drug Information Handbook*, 20th Edition. Hudson. OH: Lexi-Comp. 2011.
184. Petri M, The Hopkins Lupus Pregnancy Center, ten key issues in management. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:227-35.
185. Temprano K, Bandlamudi R, Moore T. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis and Rheum* 2005; 35:112-21.
186. Falcão S, Mourão A, Bravo Pimentão J, Branco J. Perfil de segurança fetal dos principais Grupos farmacológicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias. *Acta Reum Port* 2007; 32: 323-31.
187. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy *Lupus* 2004; 13: 746-50.
188. Clowse M, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy *Lupus* 2005; 14:593-97.

189. Petri M. Immunosuppressive drug use In pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36:51-6.
190. Buyon J. Neonatal lupus. In: Klippel J, Dieppe P. (Ed.). *Rheumatology*. 2th Edition. London. Mosby International 1998; pp 7-8.18.
191. Buyon J. Clancy RM. Neonatal lupus: Basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31 299-313.
192. Witter F. Management of high-risk lupus pregnant patient. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 253-65.
193. Nikpour M, Urowitz M, Gladman D. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31 :329-54.
194. Arden. Lloyd M, Spector T. Hughes G. Safety of hormone replacement therapy In systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3:11-3.
195. Buyon J, Petri M, Kim M, Kalunian K, Grossman J, Hann B, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus. a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:953:62.
196. Tucker L Menon S, Scanner J. Isenberg D. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset. clinical features. serology and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34:866-872.
197. Lehman T, McCurdy D, Berstein B, King K, Hanson V. Systemic lupus erythematosus In the first decade of life. *Pediatrics* 1989; 83:235-239.
198. Ferraz M, Goldenberg J, Hilario M, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(1):83-87.
199. Borba E, Bonfa E. Long-term beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatology* 2001; 28:780-785.
200. Gonzalez B, Hernandez P, Olguin H, Miranda M, Lira L Toso M, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus* 2005; 14:918-923.

ISBN 978-9942-07-467-6



9 789942 074676



Ministerio
de Salud Pública