

Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico

Versión resumida

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



MINISTERIO DE
SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Prácticas de Salud

guiasalud.es

Repositorio de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



Gobierno
de Canarias

Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico

Versión resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO DE
SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



PLAN ESPAÑOL DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas de Salud

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



Gobierno
de Canarias

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

Edición: 2015

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.

NIPO : 680-15-083-4

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

Esta guía debe citarse:

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



MINISTERIO DE
SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



Gobierno
de Canarias

Índice

Presentación	9
Autoría y Colaboraciones	11
Niveles de evidencia y grados de recomendación	19
Niveles de evidencia y grados de recomendación para preguntas sobre diagnóstico	21
1. Introducción	23
2. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico	25
2.1. Detección precoz	25
2.1.1. Pronóstico	25
2.1.2. Síntomas de sospecha	27
2.2. Confirmación diagnóstica	33
2.2.1. Pruebas de laboratorio	33
2.2.2. Criterios diagnósticos y de clasificación	42
2.2.3. Pruebas de valoración inicial tras el diagnóstico	44
3. Manejo general del lupus eritematoso sistémico	49
3.1. Seguimiento	49
3.1.1. Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias	49
3.1.2. Herramientas para evaluar la enfermedad	52
3.1.3. Factores predictivos de brote o aumento de actividad de la enfermedad	54
3.2. Abordaje terapéutico general	56
3.2.1. Objetivos terapéuticos	56
3.2.2. Indicaciones de tratamiento	58

3.2.3. Efectos adversos y pautas de monitorización de los tratamientos inmunosupresores y biológicos.	68
3.2.4. Indicación de la aféresis terapéutica	69
3.2.5. Prevención de reactivación de la enfermedad	71
3.2.6. Tratamiento de la astenia asociada	73
3.3. Medidas de estilo de vida	76
3.4. Fotoprotección	79
3.5. Programas educativos a pacientes	81
4. Manejo de las manifestaciones clínicas específicas	83
4.1. Nefritis lúpica	83
4.1.1. Indicación de biopsia renal	83
4.1.2. Objetivos terapéuticos	85
4.1.3. Refractariedad	86
4.1.4. Tratamiento de inducción	88
4.1.5. Tratamiento de mantenimiento	93
4.1.6. Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica tipo V	97
4.2. Manifestaciones hematológicas	100
4.2.1. Objetivos terapéuticos específicos para cada citopenia	100
4.2.2. Tratamiento inmunosupresor	101
4.2.3. Tratamiento con agentes trombopoyéticos	104
4.3. Lupus neuropsiquiátrico	107
4.3.1. Diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas	107
4.3.2. Indicación de los inmunosupresores de alta intensidad	112
4.4. Artritis lúpica	114
4.4.1. Herramientas para la valoración	114
4.4.2. Tratamiento	116
4.5. Manifestaciones muco-cutáneas	119
4.5.1. Herramientas para la valoración del lupus cutáneo	119
4.5.2. Tratamiento tópico	120
4.6. Síndrome antifosfolípido	122
4.6.1. Anticuerpos antifosfolípido	122
4.6.2. Prevención y tratamiento de las complicaciones trombóticas	123
5. Salud sexual y reproductiva	127

5.1. Embarazo	127
5.1.1. Planificación del embarazo	127
5.1.2. Seguimiento del embarazo	129
5.1.3. Tratamiento con antipalúdicos	131
5.1.4. Prevención de complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido	133
5.2. Fertilidad y anticoncepción	135
5.2.1. Técnicas de reproducción asistida	135
5.2.2. Métodos anticonceptivos	136
6. Comorbilidad	139
6.1. Riesgo cardiovascular	139
6.1.1. Nivel de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular	139
6.1.3. Prevención de eventos cardiovasculares	141
6.1.4. Indicación de aspirina	143
6.1.5. Indicación de antihipertensivos	144
6.2. Infección	145
6.2.1. Cribado de infección latente	145
6.2.2. Vacuna antineumocócica	147
6.3. Cáncer	149
6.4. Osteoporosis	151
6.4.1. Indicación de densitometría ósea	151
6.4.2. Prevención de la osteoporosis esteroidea	153
Anexos	157
Anexo 1. Criterios clasificatorios de LES	157
Anexo 2. Otras manifestaciones mayores en pacientes con LES	162
Anexo 3. Autoanticuerpos como marcadores serológicos en el LES: técnicas de detección y significado clínico	164
Anexo 4. Clasificaciones histopatológicas de la nefritis lúpica y su repercusión clínica	166
Anexo 5. Herramientas disponibles más empleadas para evaluar el estatus de la enfermedad	170
Anexo 6. Medidas de prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con LES	181

Anexo 7. Clasificación, propiedades y efectos secundarios de los filtros solares	183
Anexo 8. Corticoides tópicos	187
Anexo 9. Principales GPC, documentos de consenso, recomendaciones y posicionamientos de sociedades científicas de utilidad en el manejo de pacientes con LES	189
Anexo 10. Necesidades y prioridades de salud de las personas con LES	193
Anexo 11. Información para pacientes	195
Anexo 12. Glosario de términos	233
Anexo 13. Abreviaturas, siglas y acrónimos	250
Bibliografía	257

Presentación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Autoría y Colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre Lupus Eritematoso Sistémico

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

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

M^a José Cuadrado Lozano. Médico especialista en Reumatología, Saint Thomas Hospital, Londres.

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

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

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

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

M^a Adoración Martín Gómez. Médico especialista en Nefrología, Hospital del Poniente, Almería.

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

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

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

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

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

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

Guillermo Ruíz Irastorza. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

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

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

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

Coordinación

Coordinación Clínica

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

Guillermo Ruíz Irastorza. Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

Coordinación Metodológica

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

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

Colaboración

Desarrollo estrategia de búsqueda bibliográfica y consulta en bases de datos

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

Revisión bibliográfica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Renata Linertová.** Economista de la salud, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.
- Juan Antonio López Rodríguez.** Médico interno residente de Medicina Familiar y Comunitaria, C.S. Las Calesas, Madrid.
- Jaime Nogueiras Pérez-Santamarina.** Médico interno residente de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.
- Josefina Panetta Monea.** Médico interno residente de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.
- Ana M^a de Pascual y Medina.** Enfermera, Servicio de Evaluación y Planificación del SCS, El Rosario, Tenerife.
- Jeannette Pérez Ramos.** Psicóloga, Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.
- María Prieto Blanco.** Farmacéutica de Atención Primaria. Subdirección de Asistencia Sanitaria. Organización Central de Osakidetza-Servicio vasco de salud. Vitoria-Gasteiz.
- Raúl Quirós López.** Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).
- Ricardo Rodríguez Barrientos.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Apoyo a la Investigación, Gerencia de Atención Primaria de Madrid, Madrid. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).
- M^a Dolores Rodríguez Huerta.** Enfermera, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.
- Carlos Romero Gómez.** Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella.
- Pedro Serrano Pérez.** Médico interno residente de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.
- María Terol Claramonte.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y en Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.
- M^a José Torijano Castillo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y médico interno residente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

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

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

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

Revisión bibliográfica experiencia pacientes

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

Consulta a pacientes

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

Colaboración experta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Revisión externa

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

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

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

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

- Norberto Ortego Centeno.** Médico especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico San Cecilio, Granada.
- Daniel Pacheco Rodríguez.** Médico especialista en Reumatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile.
- Lucio Pallarés Ferreres.** Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.
- Angel Robles Marhuenda.** Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- Amaia Ugarte Núñez.** Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

Agradecimientos

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

- Dácil Carballo González.** Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.
- Rosa M^a Da Costa Hernández.** Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud, El Rosario, Tenerife.
- José Francisco Ferraz Jerónimo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Servicio Canario de la Salud, La Palma.
- Carlos González Rodríguez.** Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.
- Francisco Javier Hernández Díaz.** Servicio Atención Especializada, Dirección General de Programas Asistenciales, Servicio Canario de la Salud, Tenerife.
- Thayli León Plasencia.** Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.
- Juan Antonio Sánchez.** Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), El Rosario, Tenerife.

Sociedades Colaboradoras

Sociedad Española de Reumatología (SER)

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Sociedad Española de Nefrología

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Academia Española de Dermatología y Venereología

Sociedad Española de Neurología (SEN)

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)

Sociedad Científica Española de Enfermería (SCELE)

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

Declaración de interés: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de interés que se presenta en el anexo 14 de la versión completa de la GPC.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

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

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

	demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

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

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

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

Niveles de evidencia y grados de recomendación para preguntas sobre diagnóstico

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

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	RS con homogeneidad de estudios nivel 1.
Ib	Estudios de nivel 1.
II	Estudios de nivel 2. RS de estudios de nivel 2.
III	Estudios de nivel 3. RS de estudios nivel 3.
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen: <ul style="list-style-type: none"> • Comparación enmascarada con una prueba de referencia (gold standard) válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan solo uno de estos sesgos: <ul style="list-style-type: none"> • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia (“patrón oro”) inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). • Comparación no enmascarada. • Estudios casos-control.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

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

1. Introducción

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

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

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

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

opinión de los enfermos, con frecuencia no reflejados en las directrices disponibles.

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

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

2. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico

2.1. Detección precoz

2.1.1. Pronóstico

Preguntas a responder:

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

El LES es una enfermedad autoinmune crónica, de carácter inflamatorio y afectación multisistémica. La enfermedad puede afectar a cualquier órgano o sistema, aunque los más frecuentemente implicados son las articulaciones, la piel y los riñones, presentando variaciones geográficas y étnicas.^{7,16-25} En la práctica clínica el diagnóstico se realiza mediante la combinación de síntomas, signos y alteraciones inmunológicas. No existen hallazgos patognomónicos, lo que asociado a la complejidad de la enfermedad, la heterogeneidad en su debut y el tiempo necesario para su pleno desarrollo, puede explicar la dificultad para identificar a las personas con LES en un estadio temprano.

En la historia natural del LES se distingue un periodo subclínico, seguido de una fase clínica con el debut de los síntomas y signos. La fase comprendida entre el debut clínico y el diagnóstico queda muchas veces encuadrada dentro del grupo de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.²⁶

Los estudios de cohortes muestran que en la historia natural del LES, la demora entre el inicio clínico de la enfermedad y su diagnóstico se ha ido reduciendo, pasando de hasta 26 meses en los pacientes diagnosticados en la década de los 80 a 15 meses en la década de los 90 y a nueve meses a partir del año 2000.²⁷⁻²⁹

El retraso en el diagnóstico está muy influenciado por características epidemiológicas y clínicas del inicio del LES, de manera que cuando debuta en personas de más de 20 años y con artritis, la demora diagnóstica es

significativamente mayor que en los individuos de menos de 20 años o presentaciones iniciales con erupción (*rash*) malar en alas de mariposa o afectación renal.³⁰ No obstante, la reducción progresiva del retraso diagnóstico fue muy significativa entre la década de los 80 y 90, relacionada con la introducción de la detección de anticuerpos antinucleares (ANA), no así entre la década de los 90 y los años 2000, dado que no se han producido nuevos avances relevantes en los métodos diagnósticos de esta enfermedad.

Resumen de la evidencia

<p>No se dispone de pruebas científicas sobre los beneficios de la detección precoz del LES en población general asintomática.</p>	<p>Estudios diagnósticos</p>
<p>La aparición de autoanticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-ADNdc, anti-Sm, anti-RNP y antifosfolípido puede preceder al debut clínico y al diagnóstico de confirmación del LES entre 0,5 y seis años.^{31,32}</p>	<p>E. Observacional E. casos y controles 2+</p>
<p>Los síntomas del LES preceden a su diagnóstico clínico con un intervalo de 0,5 a dos años.³³</p>	<p>E. observacional 2-</p>
<p>Un tercio de los individuos con manifestaciones inespecíficas sugerentes de LES desarrollarán una enfermedad del tejido conectivo y, de ellos, en un tercio será un LES.²⁶</p>	<p>E. observacional 2+</p>
<p>No se dispone de ECA para evaluar los beneficios del diagnóstico temprano del LES en sujetos sintomáticos.</p>	
<p>El inicio del tratamiento con HCQ en las fases precoces, entre el inicio de los síntomas clínicos en presencia de autoanticuerpos y la confirmación clasificatoria de LES, retrasa la evolución de la enfermedad, disminuye el acúmulo de autoanticuerpos y reduce el riesgo de debut con proteinuria.³⁴</p>	<p>E. observacional 2+</p>

Recomendaciones

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

2.1.2. Síntomas de sospecha

Preguntas a responder:

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

Las diferentes formas de presentación del LES y la multiplicidad de manifestaciones clínicas durante su evolución, con periodos de remisión y recidivas, hacen que su diagnóstico sea especialmente difícil. La variedad de síntomas y signos del LES incluye manifestaciones sistémicas a múltiples niveles (Anexo 3, Anexo 4, Anexo 5).

Resumen de la evidencia

El LES es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica con una gran variedad de manifestaciones clínicas sistémicas, cutáneas, musculoesqueléticas, cardiovasculares, renales, neuropsiquiátricas, hematológicas, pulmonares y gastrointestinales, tanto en el debut como en el curso evolutivo de la enfermedad.^{17,35,36}

E. historia natural
Opinión expertos
E. pronóstico

2++

<p>El patrón clínico predominante durante los primeros años del LES tiende a prevalecer posteriormente.^{35,37}</p>	<p>Opinión expertos 3</p>
<p>Los síntomas sistémicos, como la fiebre, la astenia o la pérdida de peso, están presentes en la mitad de los pacientes en el debut del LES. La fiebre relacionada con actividad del LES es la primera manifestación de la enfermedad hasta en un 36% de pacientes.¹⁷</p>	<p>E. historia natural 2+</p>
<p>La artritis/artralgia, de localización predominante en manos, es el síntoma más frecuente en el debut del LES en las distintas etnias y regiones geográficas.^{17,38-43}</p>	<p>E. historia natural E. pronóstico 2++</p>
<p>Los síntomas mucocutáneos más prevalentes en el debut del LES incluyen el eritema malar y sobre nariz (“alas de mariposa”), la alopecia y las úlceras orales.^{17,38-43}</p>	<p>E. historia natural 2+</p>
<p>El fenómeno de Raynaud es un síntoma frecuente en el debut del LES, pero con prevalencia variable según las regiones y las etnias.¹⁷</p>	<p>E. historia natural 2+</p>
<p>La enfermedad renal, de gravedad variable, puede ser el patrón clínico predominante del debut del LES en un 16-40% de pacientes. Si no está presente en el debut, el desarrollo de enfermedad renal es propio de los primeros años de evolución del LES.^{17,38,39,41-43}</p>	<p>E. historia natural y pronóstico 2+ E. prevalencia E. incidencia</p>
<p>Los síndromes neuropsiquiátricos se presentan en el debut o en los primeros años de evolución en 28% de las personas con LES, especialmente cefalea, depresión, enfermedad cerebrovascular tromboembólica, convulsiones, ansiedad y disfunción cognitiva, aunque solo en un 12% puede atribuirse directamente al LES.⁴⁴</p>	<p>E. historia natural 2++</p>
<p>Los síntomas neuropsiquiátricos están presentes en la mitad de las personas con LES,</p>	<p>3</p>

especialmente la depresión y el deterioro cognitivo.^{45,46}

Las manifestaciones cardiovasculares son más propias del curso evolutivo que del debut del LES.^{17,38-42,47}

E. historia natural
2+

La pleuritis es la manifestación pulmonar más frecuente del LES, pero es el síntoma inicial en tan solo un 2-3% de los pacientes.³⁵

E.
prevalencia
3

Los síntomas gastrointestinales son más frecuentemente secundarios al tratamiento del LES, relacionados con la toma de AINE ± glucocorticoides, que directamente ocasionados por la enfermedad.³⁷

Opinión expertos
4

Un 23% de los pacientes caucásicos con LES debutan con alteraciones hematológicas, pero llegan a estar presentes en el 80% durante todo el curso evolutivo, siendo la leucopenia la más prevalente.^{41,42,48}

E.
prevalencia
E. historia natural
2+

El SAF asociado al LES se caracteriza por asociar trombosis arteriales o venosas o complicaciones del embarazo, tales como abortos de repetición o preeclampsia, con la presencia de AAF. En un 20%, el SAF es la única manifestación inicial del LES.⁴⁹

E. historia natural
2+

El SAF puede ser una fase previa al desarrollo del LES, con un intervalo variable que puede llegar incluso a los 10 años.^{50,51}

E. historia natural
2+

La incidencia y la prevalencia de la mayoría de las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio del LES muestran una gran variabilidad entre etnias y regiones geográficas.^{17,38,39,41,42,36,52-54}

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

El patrón clínico y serológico de presentación del LES en los caucásicos europeos se caracteriza por artritis, *rash* malar, nefropatía, fotosensibilidad, fiebre, afectación neurológica, fenómeno de Raynaud y/o serositis, acompañado de ANA y posterior acumulación de autoanticuerpos anti-ADNdc y anti-Ro durante la evolución.¹⁷

E. historia natural
2+

En España y otros países de la cuenca mediterránea se reproduce el patrón clínico europeo de presentación del LES, pero se añade una alta prevalencia de alteraciones hematológicas, especialmente la leucopenia.^{41,42,48,55,53,56,57}

E. historia natural
E. pronóstico
2+

Los patrones clínicos y de laboratorio del LES muestran diferencias según la edad de presentación de la enfermedad.⁵⁸⁻⁶²

E. prevalencia
E. historia natural
2+

Las evidencias son consistentes sobre la baja prevalencia del LES después de los 50 años, que se sitúa en el 9% en países europeos y en torno al 15% en España.^{52,63,64,58,65}

E. prevalencia
E. historia natural
2+

El debut tardío del LES se caracteriza por una disminución de la ratio mujer:hombre y una presentación menos grave que en edades más tempranas.^{58,59,61,62}

E. prevalencia
E. historia natural
2+

La presentación del LES a una edad tardía se asocia clínicamente a mayor prevalencia de serositis, afectación pulmonar y síndrome seco y menor frecuencia de *rash* malar, fotosensibilidad, alopecia, fenómeno de Raynaud, manifestaciones neuropsiquiátricas y nefropatía, con respecto al debut a edades más tempranas. El patrón serológico incluye una mayor detección de factor reumatoide y menor de anticuerpos anti-ADNdc, anti-Sm, anti-RNP y niveles bajos de complemento en las personas con LES de debut tardío.⁵⁸⁻⁶²

E. prevalencia
E. historia natural
3

Existe inconsistencia de evidencias sobre la evolución menos grave del LES en las personas con debut a edad tardía con respecto a una edad más temprana. Una mayor actividad de la enfermedad y daño orgánico a expensas de afectación neurológica, eventos trombóticos, osteoporosis e hipertrigliceridemia en el LES de debut tardío ha sido descrita en estudios recientes.^{58-61,66,62}

E.
prevalencia
E. historia
natural
E. factores
de riesgo
2+

Las evidencias más consistentes sobre el fenotipo clínico del LES según el sexo en el momento del diagnóstico muestran menor incidencia de síntomas musculoesqueléticos, fenómeno de Raynaud, úlceras orales, alopecia y fotosensibilidad y, con menor consistencia, mayor prevalencia de serositis y lupus discoide en los varones frente a las mujeres.^{52-54,65,67-69}

E. historia
natural
E.
prevalencia
2++

La artritis/artralgia es consistentemente menos frecuente en los varones con respecto a las mujeres con LES de poblaciones caucásicas, chinas y griegas.^{52,65,53,70,68}

E. historia
natural
E.
prevalencia
2++

La mayor prevalencia de afectación renal temprana en los varones con LES, tanto como manifestación de debut como en el momento del diagnóstico, así como de trombosis y síntomas gastrointestinales, es inconsistente entre estudios.^{52-55,65,67,68,70,71}

E. historia
natural
E.
prevalencia
2+

En América Latina, los varones pueden expresar más síntomas constitucionales antes y durante el diagnóstico del LES que las mujeres.^{54,67}

E. historia
natural
E.
prevalencia
2++

En el momento del diagnóstico, el único patrón serológico diferencial por sexo es la mayor frecuencia de anticuerpos anti-Ro en mujeres con LES.^{70,72,68}

E.
prevalencia
E. historia
natural
3

Las evidencias son inconsistentes sobre el diferente perfil clínico-serológico y el peor pronóstico, en términos de actividad de la enfermedad o mortalidad, de los varones frente a las mujeres con LES, según regiones y países. En Norteamérica los varones presentan una mayor prevalencia de nefropatía, alteraciones hematológicas y serológicas (anticoagulante lúpico, anti-Sm, anti-ADNdc, anti-RNP e hipocomplementinemia C3), con mayor daño orgánico basal y acumulado, que determina un peor pronóstico, mientras que los estudios europeos muestran resultados contradictorios.⁶⁷

E.
prevalencia
2++

Existe asociación entre algunos autoanticuerpos y la expresión de un determinado fenotipo clínico. Los anticuerpos anti-ADNdc y anti-Sm se asocian a enfermedad renal, los AAF a trombosis arterial y venosa y abortos de repetición, los anticuerpos anti-Ro a enfermedad cutánea y renal y los anticuerpos anti-histona a la artritis.^{30,32,36,73,74}

E. casos y
controles
E. pronóstico
2+

Cuando el LES debuta con *rash* malar, pericarditis, pleuritis o aborto espontáneo se produce menos retraso diagnóstico con respecto a otros síntomas.³⁰

3

En el entorno europeo, el patrón clínico y serológico así como la edad del debut y del diagnóstico del LES no han sufrido cambios significativos en las últimas tres décadas, a excepción de un aumento de fenómeno de Raynaud y un descenso de úlceras orales y falsos positivos en el test de sífilis como síntomas y signos de debut.^{55,56}

3

Recomendaciones

B	Se recomienda monitorizar clínicamente a las mujeres menores de 50 años que debutan con artritis o bien artralgiyas asociadas a lesiones cutáneas, fotosensibilidad, Raynaud o síntomas sistémicos, especialmente si existen alteraciones hematológicas (citopenias) o del sedimento urinario, teniendo presente el LES en
---	--

el diagnóstico diferencial. En ellas puede estar indicada la determinación de anticuerpos antinucleares y, en su caso, de anticuerpos específicos.

2.2. Confirmación diagnóstica

2.2.1. Pruebas de laboratorio

2.2.1.1. Detección de anticuerpos antinucleares

Preguntas a responder:

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

Las GPC valoran los aspectos clínicos y metodológicos y el criterio básico para la recomendación es la utilidad diagnóstica.⁷⁵⁻⁸²

Resumen de la evidencia

La prueba de cribado de ANA mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizada en el proceso diagnóstico del LES, presenta una sensibilidad entre el 93% y el 100%, pero no es específica de esta enfermedad, con resultados positivos frecuentes en otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo e incluso en individuos sanos, y ofrece un bajo rendimiento diagnóstico en poblaciones con baja prevalencia de LES.^{75,79,83}

GPC
E.
diagnóstico
Ia

La utilización del sustrato celular humano HEP-2 en la detección de ANA mediante IFI mejora la sensibilidad de la prueba.^{77,84}

E.
diagnóstico
II

<p>La prueba de cribado de ANA presenta un elevado valor predictivo negativo, próximo al 100%, y una baja razón de probabilidad negativa, de manera que un resultado negativo es muy útil para casi excluir el diagnóstico de LES.⁷⁵</p>	<p>GPC Ia</p>
<p>Dada su baja especificidad y la escasa prevalencia de LES en la población general, la prueba de cribado de ANA solo muestra un adecuado rendimiento diagnóstico en personas con dos o más síntomas o signos sugestivos de LES.^{75,79}</p>	<p>GPC E. diagnóstico Ia</p>
<p>Un tercio de individuos supuestamente sanos tienen una prueba de ANA positiva a título de 1:40, mientras que solo ocurre en un 13% a título de 1:80 y en un 5% a título de 1:160, con variaciones étnicas y etarias.^{85,86}</p>	<p>E. diagnóstico Ib</p>
<p>El título de ANA se eleva con la edad, especialmente en las mujeres, independientemente de la presencia de un diagnóstico de LES.^{86,87}</p>	<p>E. diagnóstico III</p>
<p>Pueden presentar títulos elevados o moderados de ANA las embarazadas, los pacientes con neoplasias, infecciones, u otras enfermedades inmunes y los familiares de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.⁸⁸⁻⁹⁰</p>	<p>2+</p>
<p>El punto de corte del título de ANA-IFI de mayor sensibilidad para el cribado de ANA es 1:40, pero con baja especificidad.^{77,86}</p>	<p>E. diagnóstico Ib</p>
<p>El título de ANA-IFI de 1:80 se observa en el 95% de las personas con diagnóstico clínico de LES, pero también en un 4% de individuos supuestamente sanos.⁷⁷</p>	<p>II</p>
<p>En población caucásica de nuestro entorno con sospecha clínica de LES, el título de ANA-IFI con adecuado equilibrio entre su capacidad de discriminación diagnóstica, valor predictivo positivo y coste es 1:160.^{77,91}</p>	<p>E. diagnóstico Evaluación económica II</p>

Existe escasa evidencia sobre el valor pronóstico del patrón de fluorescencia de ANA-IFI en el LES.⁹²

E.
diagnóstico
II

La prueba de cribado de ANA mediante IFI tiene problemas de reproducibilidad intra e interensayos, tanto en personas con LES como en otras enfermedades del tejido conectivo.⁹³

E.
diagnóstico
III

El cribado de ANA mediante técnicas ELISA convencionales o de detección múltiple simultánea basadas en microesferas marcadas con antígenos específicos, son generalmente menos sensibles que las técnicas IFI, con variabilidad entre marcas comerciales según los tipos de antígenos que contienen y su carácter nativo o recombinante, pero también son más objetivas, específicas y de fácil automatización.^{94-98,92}

E.
diagnóstico
II

El cribado de ANA con ELISA y la confirmación de los resultados positivos mediante IFI con sustrato celular HEp-2, para establecer título de ANA y patrón de fluorescencia, podría ser una estrategia coste-efectiva, dada la mayor complejidad de la técnica IFI.^{93,95}

E.
diagnóstico
Ib

No se dispone de evidencias consistentes sobre la mejora de la validez, exactitud o reproducibilidad de las técnicas convencionales de IFI o ELISA, cuando se utilizan métodos de cribado múltiple simultáneo de ANA basados en microesferas marcadas con antígenos específicos o técnicas de inmunoensayo lineal.^{96,97}

E.
diagnóstico
II

Para mantener una adecuada validez diagnóstica y reproducibilidad de la prueba de cribado de ANA, especialmente con IFI, es necesario cumplir los parámetros de calidad del conjugado anti-Ig, realizar en cada ensayo controles positivos y negativos, utilizar un suero de referencia estándar (*Center for Disease Control and Prevention, OMS*), mantener actualizados los intervalos de resultados

II

positivos en personas sanas de la población en la que se aplica la prueba, y disponer de personal especializado en la realización del test e información de los resultados.⁹¹

Los métodos automatizados de lectura e interpretación del cribado de ANA con IFI pueden reducir la variabilidad de resultados intra e interlaboratorios, ya que además presentan parámetros de validez diagnóstica similares a la técnica de microscopía visual, pero todavía necesitan una mayor consistencia de las evidencias.^{56,49,52-55}

E. pronóstico
Opinión
expertos
E.
prevalencia
E. historia
natural
Ib

Recomendaciones

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

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

2.2.1.2. Confirmación de diagnóstico

Preguntas a responder:

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

Resumen de la evidencia

En el proceso diagnóstico del LES, la solicitud de autoanticuerpos en serie incrementa la validez de las pruebas inmunológicas.^{75,77}

GPC
E.
diagnóstico
II

Los autoanticuerpos más específicos para el diagnóstico del LES son anti-ADNdc, anti-Sm, anti-RibP y anti-nucleosoma.^{75,81,99}

E.
diagnóstico
Ia

La detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de *Crithidia luciliae* es más específica que el RIA Farr y el ELISA para la discriminación diagnóstica entre personas con LES y otras enfermedades del tejido conectivo o individuos sanos.^{92,100,101}

E.
diagnóstico
Ia

La sensibilidad y especificidad de las distintas marcas comerciales ELISA de detección de anticuerpos anti-ADNdc para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades autoinmunes muestran gran variabilidad, con mejora importante de la especificidad en las de reciente generación, especialmente las que utilizan ADN recombinante humano y complejos de nucleosoma para fijar el ADNdc.^{102,101,103}

E.
diagnóstico
Ib

Una prueba positiva de detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de *Crithidia luciliae* o radioinmunoensayo Farr con título o concentración elevada, en personas con clínica sugerente de LES y prueba de ANA positiva, confirma el diagnóstico de LES con alta

E.
diagnóstico
Ia

probabilidad, por su elevada especificidad (97%) y RPP (16,4).¹⁰⁰

Una prueba negativa de detección de anticuerpos anti-ADNdc mediante IFI con sustrato de *Crithidia luciliae* o radioinmunoensayo Farr, en personas con clínica sugerente de LES y prueba de ANA positiva, no descarta el diagnóstico de LES, dada su baja sensibilidad (57%) e inadecuada RPP (0,49).¹⁰⁰

E.
diagnóstico
Ia

Los títulos elevados de anticuerpos anti-ADNdc son más específicos del LES que los títulos discretamente superiores a los niveles de referencia.¹⁰⁰

E.
diagnóstico
Ia

Existe variabilidad en la validez diagnóstica y pronóstica y en la concordancia de las diferentes técnicas de identificación simultánea múltiple de autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos anti-ADNdc (inmunoensayo lineal, microesferas múltiples), que en general no superan la sensibilidad de ELISA convencional, aunque la reciente automatización de estos métodos ha mejorado su especificidad y reproducibilidad.⁹⁸

E.
diagnóstico
II

La prevalencia de anticuerpos anti-Sm en personas con LES muestra variaciones étnicas, siendo más elevada en pacientes afroamericanos y afrocaribeños que en caucásicos.^{104,105}

E.
prevalencia
3

La detección de anticuerpos anti-Sm tiene utilidad clínica en el diagnóstico de confirmación del LES ya que una prueba positiva con título o concentración elevada en personas con clínica sugerente de esta enfermedad y prueba de ANA positiva, confirma el diagnóstico con alta probabilidad diferenciándolo de otras enfermedades reumáticas, por su elevada especificidad (96%) y RPP (26,5).⁸¹

E.
diagnóstico
Ia

Una prueba negativa de detección de anticuerpos anti-Sm carece de utilidad clínica para la exclusión del diagnóstico de LES en personas con clínica sugerente de esta enfermedad y prueba de ANA positiva, ya que no descarta el diagnóstico por su baja sensibilidad (30%) e inadecuada RPN (0,7).⁸¹

E.
diagnóstico
Ia

Las diferentes técnicas de identificación de anticuerpos anti-Sm, ID, CIE, ELISA, IB lineal o microesferas antigénicas múltiples, muestran sensibilidades y especificidades similares en el diagnóstico del LES, aunque las diferentes marcas comerciales ELISA muestran variabilidad en su validez diagnóstica y concordancia, y la ID y el IB ofrecen mejores especificidades.^{102,103,106}

E.
diagnóstico
II

Los anticuerpos anti-RNP no son específicos del LES y su utilidad en el diagnóstico diferencial del lupus con otras enfermedades sistémicas es limitada.⁸¹

E.
diagnóstico
Ia

Los anticuerpos anti-nucleosoma están presentes en un 60-75% de personas con LES y aunque es frecuente su asociación con los anticuerpos anti-ADNdc, un 21% de los pacientes expresan solo este autoanticuerpo.¹⁰⁷

E.
prevalencia
3

Los anticuerpos anti-nucleosoma cuantificados mediante ELISA tienen una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del LES del 61% y el 94%, respectivamente.⁹⁹

E.
diagnóstico
II

Los anticuerpos anti-RibP son específicos del LES y su alta especificidad (98-99%) y RPP (23,7) los hace útiles para soportar el diagnóstico de LES, pero no para excluirlo si son negativos por su baja sensibilidad (14-23%) e inadecuada RPN (0,86).^{101,108-110}

E.
diagnóstico
II

Los anticuerpos anti-histona se detectan en el 35%-70% de personas con LES y en más del 95% de las personas con lupus inducido por fármacos. En estos últimos pacientes suelen ser los únicos anticuerpos presentes. III

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La no son específicos del LES del adulto por lo que carecen de utilidad diagnóstica en esta enfermedad, excepto en pacientes con clínica sugestiva y ANA negativos.¹¹¹ E. diagnóstico III/3

Recomendaciones

A	En pacientes con síntomas o signos relacionados con el LES y prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad tipo IgG y anticuerpos anti-Sm para confirmar el diagnóstico de LES.
A	Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en pacientes con prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ADNdc mediante inmunofluorescencia indirecta con sustrato de <i>Crithidia luciliae</i> .
A	Un título elevado de anticuerpos anti-ADNdc en pacientes con clínica sugerente y prueba de ANA positiva debe hacer considerar el LES como primera opción diagnóstica.
B	Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en pacientes con prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Sm con ID, IB, CIE, ELISA o inmunoensayo simultáneo múltiple con microesferas antigénicas.
A	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-RNP con fines diagnósticos en personas con clínica sugerente de LES.
B	En personas con síntomas o signos relacionados con el LES, prueba de ANA positiva y anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad, anti-Sm y anti-nucleosoma negativos, la determinación de anticuerpos anti-RibP podría ser de utilidad para el diagnóstico de LES.

C	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La con finalidad diagnóstica de LES, excepto en ausencia de otros autoanticuerpos en personas con clínica sugestiva.
C	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-histona solo ante sospecha de personas con LES inducido por fármacos.

2.2.2. Criterios diagnósticos y de clasificación

Preguntas a responder:

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

Los criterios de clasificación del LES no son criterios diagnósticos. Los criterios de clasificación se han desarrollado con la finalidad de hacer operativa la definición de LES y, en consecuencia, disponer de criterios homogéneos para la selección de individuos en los estudios de investigación, que permitan establecer comparaciones entre los mismos. No están validados para su aplicación a casos individuales en la práctica clínica. El cumplimiento o no de los criterios de clasificación del LES no permite confirmar o descartar con total certeza la enfermedad, ya que se pueden producir errores diagnósticos.¹¹²

Los primeros criterios de clasificación del LES se publicaron en 1971. El objetivo era diferenciar el LES de otras enfermedades reumáticas. Su construcción se realizó en base a la descripción de 74 manifestaciones del LES en un grupo de 245 pacientes que presentaban inequívocamente esta enfermedad según los 52 reumatólogos participantes, procedentes de 59 hospitales y clínicas de EEUU y Canadá. Los pacientes con LES fueron comparados con 234 pacientes diagnosticados de AR y 217 con diferentes diagnósticos, excluida la enfermedad reumática. Los criterios resultantes fueron 14. Para que un paciente fuera clasificado como portador de un LES requería la presencia de cuatro de los 14 criterios, de manera simultánea o seriada, en cualquier periodo de observación.^{113,114}

Con posterioridad, se han producido dos actualizaciones por parte del ACR (1982¹¹⁵ y 1997¹¹⁶), siendo estos últimos los que se han utilizado de forma habitual en los diferentes trabajos de investigación.

Resumen de la evidencia

Los criterios de clasificación del LES del ACR 1982 no están validados para su aplicación a casos individuales en la práctica clínica con propósito diagnóstico.¹¹⁷

E.
diagnóstico
III

En la muestra original de validación, los criterios revisados de clasificación del LES del ACR de 1982 presentan una especificidad del 96% frente a otras enfermedades reumáticas como AR, esclerodermia, dermatomiositis y polimiosistis, cuando se utiliza como patrón de referencia el juicio diagnóstico clínico del reumatólogo.¹¹⁵

E.
diagnóstico
II

La inclusión en 1997 de los AAF entre los criterios de clasificación del LES del ACR, no fue validada en su momento, sin embargo, lo han sido posteriormente en su comparación con los criterios de SLICC 2012.^{116,118}

E.
diagnóstico
III

Los criterios ponderados de Boston para la clasificación del LES con fines de investigación con el corte de dos puntos, presentan una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 93%, 69%, 84% y 85%, respectivamente, cuando el patrón de referencia es la clasificación ACR de 1982, y 88%, 65%, 83% y 74%, respectivamente, cuando el patrón de comparación es el diagnóstico clínico del reumatólogo.^{119,120}

E.
diagnóstico
III

La clasificación del LES del grupo SLICC 2012 ha sido validada en una muestra representativa de diferentes etnias y entornos clínicos, incluyendo pacientes diagnosticados por reumatólogos y dermatólogos.¹¹⁸

E.
diagnóstico
II

Los criterios de clasificación del LES del grupo SLICC 2012 presentan mayor validez de construcción y criterio, con similar capacidad discriminatoria que la clasificación ACR de 1982.¹¹⁸

E.
diagnóstico
II

La clasificación del LES del grupo SLICC 2012 presenta una sensibilidad del 94% y una especificidad del 92% en la muestra de construcción, cuando el patrón de comparación es el juicio diagnóstico consensado entre expertos.¹¹⁸

E.
diagnóstico
II

La clasificación del LES del grupo SLICC 2012 muestra una mayor sensibilidad (97 vs. 83%) y menor especificidad (84 vs. 96%) que la clasificación ACR 1982-1997 en la muestra de validación, pero sin diferencias significativas en los errores de clasificación.¹¹⁸

E.
diagnóstico
II

El diagnóstico del LES continúa siendo clínico, basado en la presencia de manifestaciones compatibles (cutáneas, articulares, renales, etc.) y alteraciones analíticas (autoanticuerpos, hipocomplementemia).

Recomendaciones

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

2.2.3. Pruebas de valoración inicial tras el diagnóstico

Preguntas a responder:

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

Una vez confirmado el diagnóstico del LES resulta importante evaluar y monitorizar la actividad de la enfermedad, los órganos afectados y el daño

orgánico acumulado e identificar subgrupos de pacientes con diferente pronóstico y opciones terapéuticas, aspectos en los que son de gran valor las pruebas de laboratorio, especialmente las inmunológicas.

Resumen de la evidencia

Un título elevado de anticuerpos anti-ADNdc, especialmente de tipo IgG, obtenido mediante IFI- <i>Crithidia luciliae</i> , radioinmunoensayo Farr o ELISA, se asocia significativamente con actividad del LES pero no con la presencia de daño orgánico irreversible. ⁹²	E. diagnóstico Ia
La elevación del título de anticuerpos anti-ADNdc, especialmente tipo IgG, durante el curso evolutivo del LES puede predecir exacerbaciones de la enfermedad. ¹⁰⁰	E. diagnóstico 2++
Los títulos elevados de anticuerpos anti-ADNdc en personas con LES correlacionan significativamente con la presencia de nefropatía, pero tienen baja especificidad. ^{100,121,122}	E. diagnóstico Ia/2+
Las evidencias sobre la asociación de la presencia de anticuerpos anti-Sm con la actividad general del LES o la nefropatía lúpica son inconsistentes. ^{81,123-128}	E. diagnóstico E. pronóstico Ia/2+
Los anticuerpos anti-RNP carecen de utilidad en la identificación de la nefropatía, la afectación del SNC o el daño orgánico asociados al LES. ^{81,125,129-131}	E. diagnóstico E. pronóstico Ia
La elevación de los anticuerpos anti-RNP durante el curso evolutivo del LES no predice brote de actividad de la enfermedad. ¹³²⁻¹³⁴	E. pronóstico II
La asociación entre la presencia de anticuerpos anti-nucleosoma con la actividad y la presencia de nefropatía es inconsistente. ¹³⁵⁻¹³⁸	E. pronóstico II

<p>En los seguimientos prospectivos, los anticuerpos anti-nucleosoma son más sensibles que los anticuerpos anti-ADNdc para identificar la actividad general de la enfermedad y la nefropatía lúpica.¹³⁹</p>	<p>E. pronóstico 2+</p>
<p>La asociación entre los anticuerpos anti-RibP y las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, incluida la psicosis, es inconsistente, tanto en análisis prospectivos como transversales, y su utilidad diagnóstica de episodios neuropsiquiátricos es escasa dada su baja sensibilidad y especificidad.^{108,140-147}</p>	<p>E. pronóstico E. diagnóstico II/2++</p>
<p>Las evidencias sobre la correlación de los anticuerpos anti-RibP con la actividad global del LES son inconsistentes, lo que les confiere un escaso valor diagnóstico y pronóstico.^{109,143,144,146-148}</p>	<p>E. pronóstico E. diagnóstico II/2-</p>
<p>Los anticuerpos anti-Ro y anti-La atraviesan la barrera materno-fetal de la placenta y se asocian con bloqueo cardiaco en el feto y con manifestaciones de LES en el recién nacido, generalmente transitorias.¹⁴⁹</p>	<p>E. diagnóstico II</p>
<p>No se dispone de evidencias suficientes que avalen el valor pronóstico de los anticuerpos anti-Ro y anti-La sobre la actividad del LES o el desarrollo de nefropatía lúpica, aunque los anticuerpos anti-La se han asociado a un menor riesgo de nefropatía.¹¹¹</p>	<p>E. diagnóstico III</p>
<p>Las personas con LES y AAF tienen mayor riesgo de trombosis arteriales y venosas recurrentes, abortos a repetición, muertes fetales, complicaciones del embarazo, livedo reticularis y trombocitopenia.⁴⁹</p>	<p>E. historia natural 2+</p>
<p>La presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-β2-glicoproteína I o anticuerpos anti-protrombina en personas con LES son factores de riesgo de eventos trombóticos.¹⁵⁰⁻¹⁵⁸</p>	<p>III/2-</p>

<p>La triple (anticardiolipina/anticoagulante lúpico/anti-β2-glicoproteína I) o la cuádruple positividad (anticardiolipina/anticoagulante lúpico/anti-β2-glicoproteína/anti-protrombina) incrementa el riesgo de eventos trombóticos en personas con LES.^{138,151}</p>	2+
<p>La triple positividad (anticoagulante lúpico/anti-β2-glicoproteína I/antifosfatidilserina-protrombina) mejora la especificidad pero disminuye la sensibilidad para la identificación del SAF en personas con LES, con respecto a la doble positividad (anticardiolipina/anticoagulante lúpico).¹⁵⁹</p>	E. diagnóstico I
<p>Los niveles de C3, C4 y CH50 correlacionan inversamente con la actividad del LES y los niveles bajos persistentes se asocian con la NL.¹⁶⁰⁻¹⁶⁵</p>	E. pronóstico E. prevalencia 2+
<p>La proteína C reactiva puede estar elevada en pacientes con lupus con infección y en los brotes articulares o de serositis del LES.^{162,166-168}</p>	E. prevalencia E. pronóstico 2+
<p>La elevación de la VSG se asocia con la actividad general y órgano-específica (renal, hematológica, articular y cutánea), así como con la cutánea y serositis del LES.^{162,169-171}</p>	E. pronóstico 2++
<p>La elevación de la creatinina sérica, el sedimento urinario anormal, la proteinuria y la hipertensión arterial tienen valor predictor de la presencia de nefropatía lúpica.¹⁷²⁻¹⁷⁵</p>	E. pronóstico 2+

Recomendaciones

B	Para la valoración inicial de los pacientes diagnosticados de LES, se recomienda la cuantificación de los diferentes anticuerpos específicos como marcadores de actividad y pronóstico de la enfermedad.
A	No se recomienda la utilización aislada de anticuerpos anti-ADNdc para diagnosticar un brote de LES.
C	Se recomienda la evaluación conjunta del título de anticuerpos anti-ADNdc y los niveles de complemento C3 y C4 como apoyo para la evaluación de actividad.
A	No se recomienda la determinación aislada ni la monitorización de niveles de anticuerpos anti-Sm ni anti-RNP para valorar la actividad global o el riesgo de nefropatía del LES.
B	No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ribosomales P como marcadores pronósticos de episodios neuropsiquiátricos o de actividad general del LES, ni en la evaluación inicial del paciente diagnosticado de LES ni en su curso evolutivo.
B	Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La en todas las mujeres con LES antes de planificar el embarazo o tan pronto se reconozca un embarazo no planificado.
C	Por su valor predictivo de trombosis y complicaciones obstétricas, se sugiere la determinación periódica combinada de anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti- β 2-glicoproteína I) de cara a determinar su persistencia (en caso de ser positivos) o su positivización con el curso de la enfermedad (en caso de ser negativos).
B	No se recomienda utilizar la velocidad de sedimentación globular como marcador de actividad del LES.
C	Se sugiere realizar sedimento urinario, cociente proteínas/creatinina en muestra orina de primera hora de la mañana, proteinuria en orina de 24 horas y creatinina sérica, tanto en el momento del diagnóstico del LES como en las visitas médicas sucesivas, para predecir la presencia y evolución de la nefropatía lúpica.
D	Se sugiere realizar hemogramas de forma rutinaria para valorar la existencia de anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, tanto en el momento del diagnóstico del LES como en las visitas médicas sucesivas.

3. Manejo general del lupus eritematoso sistémico

3.1. Seguimiento

3.1.1. Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias

Preguntas a responder:

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

Resumen de la evidencia

No se han encontrado estudios originales que evalúen protocolos de seguimiento clínico en las personas con LES. La mayoría de las recomendaciones responden a consenso de expertos.^{10,176,177}

Opinión de expertos
4

Los expertos recomiendan evaluar al menos una vez al año el hábito tabáquico, la presencia de eventos vasculares, la actividad física, toma de anticonceptivos orales o terapias hormonales y la historia familiar de ECV. Asimismo, también recomiendan examinar una vez al año la presión arterial, IMC, y/o perímetro abdominal y una determinación de lípidos y glucosa.^{178,179}

E. de cohortes
4

<p>Entre las pruebas complementarias, existe consenso de expertos para solicitar en el seguimiento un hemograma, una bioquímica con perfil renal y un análisis de orina, junto con otra serie de biomarcadores.¹⁰</p>	<p>Opinión de expertos 4</p>
<p>El intervalo entre las revisiones (clínicas y de laboratorio) para detectar nuevos cambios analíticos silentes en personas con LES leve o inactivo podría estar próximo a los 3-4 meses.¹⁸⁰</p>	<p>E. de cohortes 2+</p>
<p>Los pacientes clínicamente quiescentes y serológicamente activos tienen un riesgo en torno al 50% de presentar un brote clínico en los meses siguientes.^{265,266}</p>	<p>E. de cohortes 2+</p>
<p>Las recomendaciones de expertos del ACR y EULAR sitúan la frecuencia de las revisiones en pacientes estables entre tres y 12 meses, es tanto que se recomiendan intervalos menores para paciente con enfermedad activa o en aquéllos en los que se inicia la retirada del tratamiento inmunosupresor.</p>	<p>4</p>
<p>El valor de la PCR en el seguimiento de las personas con LES es controvertido, pero los estudios apuntan que podría ser útil para evaluar la actividad de la enfermedad en el LES.¹⁸¹⁻¹⁹⁰</p>	<p>E. transversales E. casos y controles 3</p>
<p>Parámetros séricos como CH50, C3 y C4, si bien son de uso clínico rutinario, aportan resultados controvertidos en su asociación con la actividad en las personas con LES.¹⁹¹</p>	<p>E. de cohortes 3</p>
<p>La relación entre los niveles de 25 (OH) vitamina D y la actividad del LES es poco relevante clínicamente.^{192,193}</p>	<p>E. transversal 3</p>
<p>En el 6-13% de las personas con LES la enfermedad se presenta clínicamente quiescente pero serológicamente activa, de los cuales desarrollan un brote entre el 43 y 59% de los casos tras un año.^{194,195}</p>	<p>E. de cohortes 2+</p>

La correlación entre manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio es heterogénea. Estos hallazgos explican la necesidad de monitorizar tanto los aspectos clínicos como serológicos en las personas con LES.¹⁹⁶ E. de cohortes 2+

Recomendaciones

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

3.1.2. Herramientas para evaluar la enfermedad

Preguntas a responder:

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

El LES es una enfermedad muy heterogénea, su actividad fluctúa en el tiempo y en su curso puede aparecer daño irreversible. Esta variabilidad hace que las personas con LES precisen de una monitorización estandarizada y objetiva de la enfermedad, con instrumentos validados para determinar el grado de actividad y el grado de daño. Se recomienda evaluar la actividad del LES entre cada 15 días y seis meses, en función de los datos clínico-analíticos previos, el riesgo de brote y los cambios en el tratamiento, y valorar anualmente el daño acumulado.¹⁹⁷

A esta situación del paciente con LES, se suma la disponibilidad actual y futura de nuevos fármacos, tanto inmunosupresores como terapias biológicas, para el tratamiento de la enfermedad, que hace todavía más necesaria una cuidadosa monitorización de todos los aspectos de la enfermedad y del uso de instrumentos validados y fiables para medir la actividad y el daño asociado a la enfermedad.¹⁹⁷

Herramientas para evaluar la actividad:

La herramienta más sencilla para la valoración de la actividad en la práctica clínica diaria es la valoración global de la actividad por parte del médico.¹⁹⁸ Sin embargo, está sujeta a una importante variabilidad intra e interobservador.¹⁹⁹

En los últimos años, se han desarrollado, validado y traducido a varios idiomas algunos índices de actividad en el LES. La finalidad de su desarrollo ha sido servir como herramientas objetivas para estudios de cohortes de pacientes con LES.²⁰⁰ Además, permiten estandarizar el seguimiento del LES y valorar de forma más precisa la enfermedad, y facilitan la toma de decisiones terapéuticas, aunque su utilidad en la práctica clínica diaria está menos establecida.¹⁹⁷

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

- ECLAM¹⁹⁸
- SLAM²⁰¹
- SLAM-R²⁰²
- SLEDAI^{201,203}
- *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI)*^{203,204}
- SLEDAI-2K²⁰⁴
- SELENA-SLEDAI²⁰⁵
- BILAG^{201,206}
- BILAG revisado 2004^{207,208}
- SLAQ²⁰⁹
- LAI²¹⁰

Todas estas escalas o índices han demostrado ser válidos para medir la actividad del LES. Se sabe que además son capaces de predecir daño y mortalidad.²¹¹ Hay estudios que comparan algunas de estas herramientas:

Resumen de la evidencia

Los estudios que analizan diferentes índices de actividad demuestran que todos los instrumentos son válidos para medir actividad y que son comparables aunque algunos presentan más sensibilidad al cambio que otros.²⁰²

E. cohorte
2+

En la actualidad, no hay acuerdo sobre el uso de un único índice de actividad.²¹² Según el consenso de expertos de la SER sobre terapias biológicas en LES, SLEDAI en sus versiones actualizadas, SLEDAI-2K o SELENA-SLEDAI que es un índice global numérico, breve y sencillo de aplicar, incluso para los no expertos, puede ser el instrumento de elección. Otros índices globales numéricos, como ECLAM o SLAM-R, pueden ser igualmente válidos.^{10,197}

RS
GPC
Consenso de
expertos
4

El SLICC/ACR DI es un instrumento validado para medir el daño acumulado en las personas con LES, que además ha demostrado ser predictivo de supervivencia a largo plazo.^{213,214} E. cohorte 2++/2+/2-

Los cuestionarios auto-administrados al paciente LDIQ y BILD podrían ser una alternativa útil y confiable al SLICC/ACR DI en la evaluación de los daños relacionados con LES pero no se pueden usar de manera alternativa con el SLICC/ACR DI.²¹⁵⁻²¹⁷ E. cohorte 2+

Recomendaciones

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

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

Preguntas a responder:

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

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

Resumen de la evidencia

Los niveles bajos de C3 y C4 y los títulos altos de anti-ADNdc son factores predictivos de brote y se asocian a aumento de la actividad en personas con LES.²¹⁸⁻²²¹

E.
observacional
2++

La disminución de C3 y C4 se asocia con brotes y aumento de actividad renal y hematológica.¹⁶³

E.
observacional
2++

Los anticuerpos antinucleosoma parecen predecir mejor los futuros brotes en personas con LES, que los niveles de anticuerpos anti-ADNdc.²²²

E.
observacional
2++

En los pacientes con NL, la disminución de C4 y C3 se asocia a brotes en los siguientes dos meses²²³ y anti-C1q es predictor de brote-reagudización renal.²²⁴

E.
observacional
2++

Se han identificado seis marcadores no utilizados en la práctica clínica como predictores de brote renal o asociados con aumento de la actividad en pacientes con NL²²⁵ o nivel urinario alto de RANTES y M-CSF²²⁶, nivel urinario alto de proteína urinaria monocítica quimiotáctica 1, de brote renal nivel urinario alto de TWEAK de NL y gravedad de la afectación renal (Schwartz, 2009); nivel urinario alto de ARNm de T-bet (*type 1 T-helper cell transcription factor*), de brote lúpico;²²⁷ niveles altos en suero de las quimioquinas IP-10 y MIP-3B, de brote en el siguiente año y correlacionan con la actividad de la enfermedad;²²⁸ y lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos de afectación y brote renal.²²⁹

E.
observacional
2++

Recomendaciones

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

de nefritis lúpica, la falta de estandarización actual desaconseja su uso rutinario con este propósito.

3.2. Abordaje terapéutico general

3.2.1. Objetivos terapéuticos

Preguntas a responder:

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

El LES es una enfermedad de etiología desconocida, curso y prognosis variables, caracterizada por períodos de relativa quiescencia y otros de exacerbación de los síntomas, que pueden involucrar a uno o varios órganos²³⁰. La propia complejidad de la enfermedad hace que sea necesario el desarrollo de objetivos terapéuticos y directrices generales para aumentar la calidad de la atención a la enfermedad.

La mortalidad en personas con LES está aumentada con respecto a la esperable en la población general de similar edad y sexo.²³¹ Existen una serie de factores relacionados con el mal pronóstico del LES, por lo que cabe inferir que actuaciones que consigan minimizarlos tendrán un impacto pronóstico favorable. Desgraciadamente, dicho impacto no ha sido comprobado en estudios clínicos.

Resumen de la evidencia

Existe un riesgo de muerte tres veces superior en personas con LES respecto a la población general, predominantemente por causas cardiovasculares, infecciosas y renales.²³¹

MA de E.
observaciona-
les
1+

El daño orgánico irreversible es el principal predictor de mortalidad en personas con LES,^{23,214,232} particularmente el que se produce a nivel renal y neuropsiquiátrico.²³³

E. cohortes
MA de E.
observaciona-
les
2++/2+

Los brotes lúpicos,^{234,235} la afección renal y neurológica,²³⁴ la hipertensión,²³⁶ los AAF²³² y el SAF²⁴ se asocian con mayor daño.

RS de E.
observaciona-
les
E. de
cohortes
2++/2+

El tratamiento con CFM y AZA y, sobre todo, con glucocorticoides aumenta el riesgo de daño, en tanto que los antipalúdicos son un factor protector.²³⁴

RS de E.
observaciona-
les
2++

Los pacientes serológicamente activos en remisión clínica prolongada presentan una evolución favorable y no precisan tratamiento farmacológico activo encaminado a mejorar los parámetros analíticos.²³⁷

Casos y
controles
2+

Grupos de expertos señalan que los objetivos fundamentales del tratamiento del lupus son asegurar la supervivencia a largo plazo, prevenir el daño orgánico y optimizar la CVRS mediante el control de la actividad de la enfermedad, minimizando las comorbilidades y la toxicidad medicamentosa.²³⁸ Otros objetivos son la respuesta clínica completa, la estabilización de la enfermedad y la suspensión del tratamiento inmunosupresor y esteroideo.¹⁹⁷

GPC
4

Recomendaciones

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

3.2.2. Indicaciones de tratamiento

3.2.2.1. Tratamientos inmunosupresores no biológicos

Preguntas a responder:

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

Resumen de la evidencia

La CFM intravenosa con prednisona o MPred es mejor que los glucocorticoides solos en el tratamiento a corto y largo plazo del LES neuropsiquiátrico y en la reducción de sus recidivas.^{239,240} ECA
1-/1+

La CFM mejora la clase funcional de la NYHA y reduce la presión arterial pulmonar sistólica en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a LES.²⁴¹ ECA
1-

La asociación de AZA con prednisona podría reducir la tasa de brotes en personas con LES severo.²⁴² ECA
1+

En personas con actividad lúpica extrarrenal a pesar del tratamiento convencional, la asociación de MTX (7,5-20 mg/semana) reduce la actividad global, articular y cutánea de la enfermedad a corto/medio plazo (6/12 meses) con un efecto ahorrador de glucocorticoides.^{243,244} ECA
1++

En personas con LES y actividad leve-moderada a pesar de prednisona, la LEF es más efectiva que el placebo en la reducción de la actividad de la enfermedad a corto plazo (seis meses).²⁴⁵ ECA
1-

En personas con LES y actividad renal y/o no renal refractaria a glucocorticoides, la adición de CsA puede reducir la actividad e inducir remisión de la ECA
1+

enfermedad a corto plazo. En este contexto, Cs A no es menos efectivo que AZA en reducir la actividad renal y/o no renal y ambos fármacos tienen un efecto ahorrador de glucocorticoides similar a medio plazo.²⁴²

En personas con LES y actividad renal y/o renal refractaria a glucocorticoides, la adición de CsA puede reducir la actividad y tener un efecto ahorrador de glucocorticoides a largo plazo.²⁴⁶ ECA 1-

Recomendaciones

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

3.2.2.2. Antipalúdicos

Preguntas a responder:

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

Los antipalúdicos son fármacos utilizados en el lupus desde los años 40. Sin embargo, sólo en la última década se ha empezado a reconocer su amplio abanico terapéutico en pacientes con lupus, más allá del tratamiento específico de manifestaciones concretas. Su mecanismo de acción básico es el aumento del pH intralisosomal, lo que provoca una interferencia con el procesamiento de los antígenos de baja afinidad, sin afectar a la respuesta

inmune frente a péptidos de alta afinidad como los bacterianos. Son, por tanto, capaces de producir una importante inmunomodulación sin inmunosupresión.²⁴⁷ Se dispone de tres antipalúdicos de uso en pacientes con lupus: la HCQ, la cloroquina (CQ) y la quinacrina (o mepacrina), esta última no comercializada en España.

Resumen de la evidencia

El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de brotes en personas con LES. ²⁴⁸	RS 2++
El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de daño orgánico irreversible en personas con LES. ²⁴⁸	RS 2++
El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas en personas con LES, tanto portadores como no portadores de AAF. ²⁴⁸⁻²⁵⁰	RS E. cohortes E. casos/ controles 2++/2+
El tratamiento con HCQ reduce el riesgo de desarrollar síndrome metabólico en personas con LES. ^{251,252}	E. cohortes 2++/2+
El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de infecciones graves en personas con LES. ²⁵³	E. casos/ controles 2+
El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia en personas con LES, con un efecto más marcado según aumenta el tiempo de tratamiento. ^{248,254}	RS E. cohortes 2++
Los antipalúdicos tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos. ²⁴⁸	RS 2++
La toxicidad de la CQ es superior a la de la HCQ, particularmente a nivel retiniano. ²⁴⁸	RS 2++

El riesgo de toxicidad retiniana por HCQ parece aumentar de forma relevante a partir de una dosis acumulada de 1000 g.²⁵⁵ E. cohortes
2-

La mepacrina no tiene toxicidad retiniana.²⁵⁶ RS
2++

Recomendaciones

B	Se recomienda que los antipalúdicos constituyan el tratamiento de base de todos los pacientes con LES que no tengan contraindicaciones para su administración.
B	Se recomienda mantener el tratamiento con antipalúdicos de forma indefinida por sus efectos sobre la actividad, el daño, las trombosis, las infecciones y la supervivencia a largo plazo.
B	Por su mayor seguridad, se recomienda la hidroxiclороquina como antipalúdico de elección frente a la cloroquina.
D	Se sugiere la combinación de tratamiento antipalúdico con mepacrina e hidroxiclороquina en pacientes con actividad lúpica refractaria, sobre todo cutánea, ya que puede producir efectos sinérgicos.
D	En pacientes con toxicidad retiniana por antipalúdicos, se sugiere la sustitución de hidroxiclороquina o cloroquina por mepacrina (no está comercializada en España).
D	Se sugiere la vigilancia activa de toxicidad retiniana en pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina.
D	Se sugiere, al menos, una exploración ocular basal durante el primer año de tratamiento y anualmente tras cinco años de tratamiento, si bien el control debe iniciarse más tempranamente en pacientes con maculopatía de otro origen o con factores de riesgo adicionales.
D	Se sugiere incluir, al menos, una de las técnicas más sensible: tomografía de coherencia óptica dominio espectral (SD-OCT), autofluorescencia retiniana o electroretinograma multifocal junto con campo visual automatizado 10-2.

3.2.2.3. Glucocorticoides

Preguntas a responder:

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

Los glucocorticoides, más específicamente la prednisona y la MPred, son fármacos de uso muy habitual en personas con LES. Se utilizan tanto en situaciones de brote agudo como en mantenimiento de la remisión. De forma llamativa, y pese a que el LES figura como indicación en ficha técnica y a la prescripción generalizada de los glucocorticoides a lo largo de más de 40 años, no existen estudios de calidad que nos permitan establecer con certeza la relación entre las diferentes dosis, la eficacia y la seguridad. Dicho de otra forma, la mayoría de las recomendaciones sobre el uso de glucocorticoides en el LES están basadas en la experiencia y están sustentadas, sobre todo, en la práctica habitual.²⁵⁷ Desafortunadamente, el potencial tóxico a corto y largo plazo de los glucocorticoides es enorme, y puede condicionar de forma muy significativa la evolución de las personas con LES, muchas veces tanto o más que la propia enfermedad.²⁵⁷

Estudios farmacológicos recientes han puesto de manifiesto que los glucocorticoides ejercen su acción por dos tipos de vía diferentes, la genómica y las no genómicas. En la vía genómica, los efectos inmunomoduladores se acompañan indefectiblemente de acciones indeseadas sobre el hueso, el metabolismo lipídico y glucémico, entre otros, que son las responsables de complicaciones como la osteoporosis, la osteonecrosis, la diabetes o el aspecto cushingoide, por ejemplo.²⁵⁸ Por el contrario, las vías no genómicas están libres de este tipo de efectos adversos, con una acción antiinflamatoria mucho más intensa y rápida.

Estudios farmacológicos recientes muestran que la activación de una u otra vía es consecuencia fundamentalmente de la dosis administrada.²⁵⁹ En función del grado de saturación de los receptores correspondientes, se han dividido las dosis de prednisona en bajas (hasta 7,5 mg/día), medias (hasta 30 mg/día) y altas (por encima de 30 mg/día). La saturación de la vía genómica es cercana al 100% con dosis de prednisona superiores a 30 mg/día, lo que sugiere que a partir de estas dosis ya se produce una elevada toxicidad sin que su efecto antiinflamatorio aumente de forma sustancial con incrementos adicionales. Las vías no genómicas comienzan a activarse de forma apreciable a partir de 100 mg/día, con un efecto máximo por encima de los 250 mg/día, lo que también apuntaría a una mayor eficacia y

menor toxicidad de la terapia en pulsos por encima de 100-250 mg/día. Hay que añadir que la actividad no genómica de la MPred es varias veces superior a igualdad de dosis a la de la prednisona.²⁵⁹ Otro aspecto que los trabajos básicos no sustentan es el uso de dosis de prednisona ajustadas a peso (mg/kg/día). Queda por dilucidar si los trabajos clínicos disponibles corroboran o no estos datos de investigación farmacológica.

Resumen de la evidencia

El tratamiento con dosis medias de prednisona (≤ 30 mg/día) obtiene una tasa de respuestas al menos similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con NL. ²⁶⁰⁻²⁶³	ECA E. cohortes 1-/2+
El pronóstico renal a largo plazo parece ser mejor en pacientes con NL tratados con dosis medias de prednisona (≤ 30 mg/día), pulsos de MPred, HCO y CFM frente a pacientes tratados con dosis altas de prednisona y CFM. ²⁶³	E. cohortes 2+
La combinación de pulsos MPred y CFM en el tratamiento de inducción de la NL mejora la eficacia de ambos fármacos por separado. ²⁶⁴	ECA 1+
Los pulsos de MPred mejoran la respuesta a corto plazo en pacientes con actividad lúpica. ^{265,266}	ECA RS 1+/1-
El tratamiento con glucocorticoides se asocia a daño irreversible. ^{196,267-269}	E. cohortes 2++/2+/2-
Dosis de prednisona inferiores a 6 mg/día no causan daño irreversible clínicamente relevante. ^{268,269}	E. cohortes 2++/2+
El tratamiento con glucocorticoides aumenta el riesgo de infecciones de forma dosis-dependiente. ^{253,260}	E. casos- controles ECA 1-/2++
Los pulsos de MPred no producen efectos adversos serios ni daño irreversible. ^{267,269}	E. cohortes 2++

Los pulsos de MPred a dosis reducida (< 1 g x tres días) tienen un efecto similar con un riesgo reducido de infecciones.^{266,270} RS E. cohortes 1-/2-

Recomendaciones

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

3.2.2.4. Terapias biológicas

Preguntas a responder:

- ¿Qué terapias biológicas son efectivas y seguras en personas con lupus eritematoso sistémico?

Resumen de la evidencia

El belimumab es eficaz en personas con LES activo que no responde al tratamiento estándar (se excluyen pacientes con nefritis o afectación grave del SNC).^{271,272} ECA 1++

El belimumab ha mostrado eficacia en el tratamiento de manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas del LES.²⁷³ ECA 1+

Se consideran candidatos a tratamiento con belimumab aquellos personas con LES con ausencia de respuesta tras al menos tres meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y al menos un inmunosupresor a dosis adecuada, o necesidad de prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunosupresor, o contraindicación para la utilización de los inmunosupresores indicados clínicamente por toxicidad o superación de la dosis acumulada recomendada.²⁷⁴

GPC
2++

El RTX es efectivo en personas con LES activo refractario al tratamiento inmunosupresor estándar incluyendo la afectación renal y neurológica grave, aunque en los dos ECA realizados hasta ahora (en LES activo sin afectación renal o del SNC y en NL) no se hayan alcanzado los objetivos primarios.²⁷⁵⁻²⁸²

E.
observacio-
nales
ECA
2+

El infliximab ha mostrado cierta eficacia en pacientes lúpicos con nefritis y artritis refractarias, si bien con un estrecho margen de seguridad.²⁸³

Serie de
casos
3

El etanercept ha sido eficaz en pacientes con artritis y serositis refractarias, sin efectos adversos graves a corto plazo y sin empeoramiento de la actividad renal.²⁸⁴

E cohorte 2-

El abatacept podría ser efectivo en la artritis lúpica.²⁸¹

ECA
1-

El tocilizumab ha mostrado ciertos beneficios en el control de la actividad clínica del LES.²⁸⁵

Serie de
casos
3

Recomendaciones

A	Se recomienda el tratamiento con belimumab en personas con LES activo que no hayan respondido al tratamiento estándar y que su actividad no se deba de forma fundamental a afectación renal o neurológica.
---	--

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

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

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

Para más información consulte:

https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DHPC_Tocilizumab_27062019.pdf

3.2.2.5. Inmunoglobulinas

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las inmunoglobulinas en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico?

La administración de altas dosis de inmunoglobulinas (Ig) intravenosas humanas obtenidas de múltiples donantes tiene propiedades inmunomoduladoras de potencial valor terapéutico. Se trata de una terapia no aprobada para el LES por las agencias reguladoras (*Food and Drug Administration-FDA*, *European Medicines Agency-EMA*, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS), pero de uso relativamente frecuente, sobre todo en situación de trombocitopenia grave, con resultados favorables. El fundamento racional para su utilización en esa situación estriba, entre otros argumentos, en la fuerte similitud patogénica entre la PTI, donde la terapia con Ig intravenosa tiene indicación reconocida, avalada por numerosos ECA²⁸⁶ y muchas de las trombocitopenias que aparecen en el LES. Su mecanismo de acción es complejo y no se conoce bien, habiéndose implicado el bloqueo del receptor

Fc, modulación de la red anti-idiotipo, regulación a la baja de la síntesis de Ig, expansión de linfocitos T reguladores, etc.

Sin embargo, la evidencia disponible sobre la efectividad y la seguridad de Ig intravenosa para el tratamiento del LES es muy escasa.

Resumen de la evidencia

Las Ig intravenosa podrían ser eficaces como terapia de mantenimiento en la glomerulonefritis.^{287,288} ECA

E.
observacio-
nales
1-

Las Ig intravenosas pueden ser eficaces en pacientes con trombocitopenia grave asociada al LES, siendo potencialmente útiles en situación de sangrado activo, por su rápido inicio de acción, si bien sus efectos son transitorios en la mayoría de los casos.²⁸⁹ E.
observacio-
nales
3

Las Ig intravenosa tienen un aceptable perfil de seguridad cuando se usan en pacientes con LES activo o complicaciones hematológicas del LES.^{290,291} E.
observacio-
nales
2-

El uso de Ig intravenosa no se asocia a un aumento de riesgo de infección aguda.^{290,291} E.
observacio-
nales
2-

Los riesgos inherentes al uso de Ig intravenosa pueden reducirse si se consideran los factores de riesgo asociados a los potenciales efectos adversos y se aplican ciertas medidas preventivas como un adecuado tiempo de infusión.²⁹² 4

Recomendaciones

D	El uso de inmunoglobulinas intravenosas estaría justificado en trombocitopenia inmune grave con riesgo vital por sangrado activo o cuando se requiera una intervención quirúrgica o procedimiento de riesgo hemorrágico.
---	--

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

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

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son las complicaciones y efectos adversos de los tratamientos inmunosupresores y biológicos más habituales del lupus eritematoso sistémico? ¿Cuáles son las pautas de monitorización más aconsejables?

La descripción de los efectos adversos de los tratamientos habituales del lupus se ha fundamentado en las RS realizada por Pego-Reigosa *et al.*²⁹³ Otras fuentes de información han sido extraídas de ECA que comparaban varias alternativas tanto en el lupus extrarrenal como renal. Los efectos adversos de los antipalúdicos y los glucocorticoides se discuten en el apartado 3.2.2. Indicaciones de tratamiento.

La monitorización de los efectos adversos se basa principalmente en las recomendaciones de EULAR²⁹⁴ y la RS de Schmajuk *et al.*²⁹⁵

Resumen de la evidencia

En una RS se concluye que la CFM se asocia con daño acumulado, desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial, neoplasias uroteliales y con fallo ovárico. ²⁹³	RS 1+
En el tratamiento de la NL el MFM se presenta como un tratamiento con un mejor perfil de efectos adversos que la CFM oral o intravenosa. ^{177,296}	ECA MA 1+
El perfil de seguridad de los fármacos biológicos más habituales en el tratamiento del LES (RTX o belimumab) es favorable y similar al placebo. ^{271,272,297,281,282}	ECA 1++
Existen recomendaciones específicas para la monitorización de los fármacos utilizados en el LES aunque la mayoría están basadas en opiniones de grupos de expertos.	1++

Recomendaciones

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

3.2.4. Indicación de la aféresis terapéutica

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aféresis terapéutica en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico?

La mayoría de los estudios publicados sobre la efectividad y seguridad de la aféresis terapéutica en el LES son meramente observacionales, muchos no controlados y con un tamaño pequeño de muestra. En su mayoría evalúan la eficacia de la adición de diferentes procedimientos de aféresis a la terapia habitual (glucocorticoides o CFM en el caso de pacientes con enfermedad más activa). Además, la heterogeneidad de los procedimientos y pacientes hace muy complicada la extrapolación de los resultados a la población de nuestra guía.

Resumen de la evidencia

Algunos estudios muestran que la adición de plasmaféresis a las terapias tradicionales no parece mejorar el curso de las personas con LES moderado²⁹⁸ o con NL.²⁹⁹⁻³⁰¹ ECA
1++

Parece que la inmunoadsorción es una opción adicional en el tratamiento de LES grave y la elección del tipo de tratamiento con plasmaféresis debería individualizarse en función de las condiciones del paciente y de otros aspectos económicos.³⁰² ECA
1+

En esta línea, parece que la terapia sincronizada con plasmaféresis podría ser útil en la inducción de una respuesta de remisión en pacientes con NL proliferativa^{303,304} y en la disminución de la actividad clínica en el LES,³⁰⁵⁻³⁰⁸ y se muestra como una opción adicional en el tratamiento del LES.³⁰⁹ E.
observacional
ECC
2+

El tratamiento con inmunoadsorción extracorpórea es una modalidad segura y eficaz para la reducción de anticuerpos anti-VRT-101³¹⁰, anti-ADNdc^{301,306,303}, así como de la proteinuria³⁰³, la albúmina³⁰¹, y los niveles de C3, C4³⁰⁰, IgG, IgM, IgA y los complejos inmunes circulantes,²⁹⁸ sin embargo, este beneficio en valores bioquímicos no siempre se ve relacionado con mejoras en variables clínicas.^{300,298,310} E.
observacional
ECA
2+

Algunos estudios apuntan a una mayor frecuencia de infecciones potencialmente mortales (bacterianas o víricas) en personas con LES en tratamiento con plasmaféresis (adicional a la terapia con prednisona más CFM),³¹¹ sin embargo, estos datos no son consistentes a lo largo de la literatura.³¹²

ECC
ECA
2++

Recomendaciones

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

3.2.5. Prevención de reactivación de la enfermedad

Preguntas a responder:

- ¿Qué medidas son efectivas para prevenir la reactivación del lupus eritematoso sistémico?

El LES es una compleja enfermedad autoinmune, multiorgánica y crónica caracterizada con frecuencia por múltiples brotes y remisiones. En ausencia de un tratamiento curativo, las terapias existentes tienen como objetivo controlar los brotes, limitar el daño orgánico y reducir el requerimiento de glucocorticoides, y con ello los bien conocidos efectos adversos de la terapia estándar.

Resumen de la evidencia

Los antipalúdicos (CQ y HCQ) reducen el riesgo de brotes no graves y, posiblemente, el riesgo de brotes graves, en las personas con LES, incluidas las mujeres embarazadas.^{248,313,314}

RS
ECA
1++/1+/2++

Los bajos niveles sanguíneos de HCQ se asocian con una mayor probabilidad de sufrir un brote lúpico.³¹⁵

E. de cohorte
2+

El tratamiento con prednisona a dosis medias previene a corto plazo la recaída asociada al aumento significativo de los anticuerpos anti-ADNdc con una diferencia significativa incluso en brotes graves.^{316,317}

ECA
1++/1+

El tratamiento con glucocorticoides de forma preventiva resulta en un aumento de la dosis acumulada de prednisona.^{316,317}

ECA
1++/1+

La evolución clínica de los pacientes clínicamente quiescentes y serológicamente activos es benigna, lo que desaconseja el tratamiento preventivo en situaciones de actividad serológica aislada.²³⁷

ECC
2++

Parece existir una relación entre los niveles de 25 (OH) vitamina D y la actividad del lupus.^{318,319}

E. de cohorte
RS
2+

No se ha demostrado que la suplementación con vitamina D3 a pacientes lúpicos deficientes resulte en una reducción clínicamente relevante de la actividad del LES.^{318,320}

E. de cohorte
2+

El consumo de tabaco se asocia a una mayor actividad y mayor gravedad de las lesiones cutáneas del lupus.³²¹

E. de cohorte
2+

La relación entre el consumo de tabaco y la actividad sistémica del LES no está bien establecida.^{322,323}

E. de cohorte
2-

El tabaco interfiere con el efecto terapéutico de los antipalúdicos sobre el lupus cutáneo.^{321,324}

E. de cohorte
2+

Recomendaciones

A	Para prevenir las reactivaciones del LES, se recomienda el tratamiento prolongado con antipalúdicos, incluso durante el embarazo.
---	---

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

3.2.6. Tratamiento de la astenia asociada

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son las opciones terapéuticas eficaces para ayudar a las personas con astenia asociada al lupus eritematoso sistémico?

La astenia es el síntoma más frecuente en el LES, afecta al 67–90% de los pacientes ³²⁵. A pesar de los avances terapéuticos en el tratamiento y la supervivencia de las personas con LES, sigue sin disponerse de tratamientos de efectividad probada frente a la astenia, lo que limita tanto el apoyo profesional como el autocuidado de los pacientes. Estas circunstancias han quedado corroboradas en la consulta que los autores de esta GPC han llevado a cabo a las personas con LES en España.

No existe acuerdo sobre la causa de la astenia en LES ^{326,327}. Además, la mayoría de los estudios que aportan información están limitados por su diseño transversal, por la variable selección de las medidas utilizadas y porque no se consideraron otras posibles causas de astenia en el LES (fármacos, hipotiroidismo o anemia) ^{328,329}. La relación entre astenia y actividad de la enfermedad, inflamación, daño orgánico y duración del LES; o bien es controvertida o inexistente ³³⁰. La obesidad está presente en 28-

50% de los pacientes, incrementando el riesgo cardiovascular propio del LES³³¹⁻³³³. Otras variables secundarias tales como el dolor, la calidad del sueño, el deterioro de la capacidad física y la depresión, muestran asociaciones consistentes con la astenia. Sin embargo, el solapamiento sintomatológico y la bidireccionalidad causal que parece existir entre estas variables y la astenia, dificultan la interpretación de los resultados que proceden, mayoritariamente, de estudios descriptivos. La complejidad y multidimensionalidad de las causas de la astenia en el LES se refleja, también, en los diferentes mecanismos utilizados por las intervenciones terapéuticas no medicamentosas que han sido utilizadas y evaluadas para mejorar los efectos de la astenia en el LES.

Existen numerosos instrumentos de medida de la astenia, pero no es posible confirmar que todos midan el mismo problema. En una RS de la literatura sobre los instrumentos que miden la astenia y que han sido utilizados en LES, se identificó a la escala de gravedad de la astenia (*Fatigue Severity Scale*, FSS) como la más adecuada tanto para su uso en ensayos clínicos y estudios observacionales como en la práctica clínica³³⁴. Este instrumento fue diseñado para el LES, tiene propiedades psicométricas válidas, es uno de los más utilizados y está disponible en diferentes idiomas.

Si bien la mayoría de los estudios no observan asociación entre uso de medicamentos en LES y astenia, cuatro estudios aislados, de calidad limitada, señalan mayores niveles de astenia entre los pacientes que utilizan glucocorticoides, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Un estudio aislado sobre el uso de medicinas alternativas en enfermedades reumáticas informa de una mayor predisposición al uso entre los pacientes con más astenia³³⁵.

La diferencia mínima críticamente importante de astenia ha sido examinada desde la doble perspectiva de los pacientes y los profesionales sanitarios. Este parámetro corresponde a la diferencia más pequeña, en el nivel medido de astenia, que los pacientes perciben como beneficiosa y que podría requerir cambios en las decisiones clínicas. La consideración y medida de la diferencia mínima críticamente importante permitiría interpretar la magnitud de los cambios observados, longitudinalmente, al probar diferentes estrategias terapéuticas. Ante la ausencia de evidencias científicas, los expertos sugieren que el valor de la diferencia mínima críticamente importante sea el incremento o descenso de un 15% en la escala FSS. En un estudio reciente los pacientes señalaron como importante un cambio del 10% (IC95%: 4,9 -14,6) en varias escalas de astenia (entre ellas FSS)³³⁶.

Resumen de la evidencia

El ejercicio aeróbico supervisado en personas con LES estable no empeora el curso de la enfermedad y parece ayudar a mejorar la salud, vitalidad y la capacidad física autopercebida.³³⁷

ECA
1+

Para mejorar la capacidad física en las personas con LES se requiere algún grado de supervisión profesional en el diseño y ejecución de los programas de ejercicio físico.³³⁸

RS
2++

Las intervenciones psico-educativas basadas en terapia cognitiva, presenciales o mediadas telefónicamente, logran reducir la astenia y mejorar el soporte social entre los pacientes que reciben apoyo familiar, mejorando también la autoeficacia en el manejo de la enfermedad frente a placebo, a los 12 meses.

RS
2++

Las intervenciones para mejorar el conocimiento y comprensión del LES, las creencias, los estilos de afrontamiento y el soporte social, así como los programas de gestión del estrés que incluyen *biofeedback* y tratamiento cognitivo; y las actividades de escritura expresiva produjeron resultados de salud favorables y parecen reducir, a corto-medio plazo, los niveles de astenia; si bien no en todos los casos significativamente.³³⁹

Las intervenciones psico-educativas basadas en terapia cognitiva contribuyen a reducir la astenia.³³⁹

RS
2++

No existen pruebas científicas disponible sobre la efectividad de la acupuntura para mejorar la astenia en las personas con LES.

La DHEA no añade valor al placebo para reducir la astenia.^{340,341}

ECA
1++

A pesar de la constatación de la alta frecuencia de hipovitaminosis D entre las personas con LES, no

E.
observacional
E. transversal

existe evidencia robusta sobre la eficacia de la vitamina D para mejorar la astenia.^{320,342} 2+/3

La evidencia disponible sobre belimumab junto a terapia estándar a dosis de 1 y 10 mg/kg frente a placebo con terapia estándar, apunta a que el belimumab podría contribuir a reducir la astenia.²⁷¹ ECA 1++

Recomendaciones

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

3.3. Medidas de estilo de vida

Preguntas a responder:

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

La alteración de los distintos órganos y sistemas provoca una disminución de la CVRS en las personas con LES, que sufren síntomas muy diversos, como afecciones cutáneas, músculo-esqueléticas, pulmonares, cardíacas, neuropatías periféricas, ansiedad o depresión.³⁴³ La astenia es uno de los síntomas más comunes, y se asocia a una disminución de la capacidad para realizar las tareas diarias; en muchos casos las causas no están claras, pero existen una serie de factores contribuyentes como son la actividad lúpica, desórdenes anímicos y del sueño o menor condición física y fuerza muscular debido a una menor actividad física.³⁴⁴ Los resultados obtenidos en varios

estudios que investigan condición física y capacidad funcional en LES revelan que las personas con LES tienen peor condición física (definida por capacidad cardiovascular y fuerza muscular) y capacidad funcional que los individuos sanos, así como niveles más altos de astenia.³³⁸

Los estudios identificados sobre medidas del estilo de vida que ayuden a mejorar síntomas y disminuir riesgos en estos pacientes abordan cuatro áreas de investigación: el efecto del consumo de alcohol y de tabaco, del ejercicio físico y la dieta.

Resumen de la evidencia

Las personas con LES fumadores tienen más riesgo de sufrir manifestaciones cutáneas y un incremento de la actividad global de la enfermedad que los no fumadores, aumentando dicho riesgo a mayor intensidad y duración del tabaquismo. ^{322,345,346}	E. transversal E. cohortes 2+/2-/3
Los enfermos de LES fumadores tienen un nivel de CVRS más bajo que los no fumadores. ³⁴⁷	E. transversal 3
El ejercicio físico aeróbico mejora la capacidad aeróbica y funcional, así como la tolerancia al ejercicio en los pacientes con baja o moderada actividad del LES. ^{337,348-350}	ECnA ECA 1+/1-
Varios estudios han mostrado una mejoría de la astenia y la vitalidad con el ejercicio físico en pacientes con baja o moderada actividad del LES. ^{337,348,350-352}	ECnA ECA 1+/1-/2-
El ejercicio físico, aeróbico y no aeróbico, no aumenta la actividad del LES ni empeora los síntomas. ^{348-350,352-354}	ECA E. observacional E. transversal 1+/2-/3
No se ha observado incremento del daño asociado al LES en los pacientes que realizan ejercicio aeróbico. ^{351,354}	E. observacional E. transversal 2-/3

La baja actividad física y el sedentarismo en personas con LES se asocia con aumento de aterosclerosis subclínica y de marcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular.^{354,355}

E. transversal
3

La evidencia sobre el efecto del ejercicio en la ansiedad, depresión y el dolor es contradictoria. No se ha observado efecto perjudicial en estas áreas.

ECnA
ECA
E.
observacional
1+/1-/2-

No hay evidencia de una mejoría de la calidad del sueño debido al ejercicio físico.^{337,348,352,353}

El ejercicio aeróbico puede mejorar la CVRS de las pacientes con LES estable.³³⁷

ECnA
1-

El consumo de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA tienen un efecto positivo sobre la actividad de la enfermedad a corto plazo, disminuyendo tanto los índices globales como diversos síntomas individuales.³⁵⁶⁻³⁵⁹

ECA
E. transversal
1++/1+/1-/3

Los suplementos con dosis bajas de EPA y DHA provocan un aumento de su concentración y una disminución del ácido araquidónico en la membrana plaquetaria. Mejoran la función endotelial y reducen el nivel de 8-isoprostanos.^{356,358}

ECA
1++/1+

Se ha observado una asociación positiva entre la concentración de omega-3 en el tejido adiposo con la apolipoproteína A1 y negativa con la presencia de placa arterial.

E. transversal
3

Sin embargo, el omega-6 y el ácido linoleico se asocian con el aumento de la actividad y del daño asociados al lupus y con la presencia de placa arterial.³⁵⁹

Recomendaciones

√	Se recomienda la adopción de medidas activas de cara a conseguir el abandono del hábito tabáquico en todos los pacientes con LES. Este objetivo es de particular importancia no sólo por el efecto del tabaco sobre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida, sino
---	--

	por su asociación causal con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, infección y cáncer.
B	Se recomienda la promoción del ejercicio físico regular en las personas con LES estable con actividad de la enfermedad baja o moderada.
C	Se sugiere evitar el sobrepeso y el sedentarismo en todas las personas con LES.
C	Se sugiere recomendar a las personas con LES una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3.

3.4. Fotoprotección

Preguntas a responder:

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

Los componentes biológicamente activos de la radiación ultravioleta (UV) son UV B (UVB) de entre 290 y 320 nm, y la UV A (UVA) que tiene una longitud de onda comprendida entre 320 y 400 nm. La radiación UVB causa un impacto directo sobre el ADN y las proteínas, da lugar a las quemaduras y a largo plazo favorece la carcinogénesis. La radiación UVA es capaz de penetrar más que la radiación UVB, produciendo un daño indirecto mediante la génesis de radicales libres. Es la responsable de la pigmentación inmediata, del fotoenvejecimiento, la fotocarcinogénesis y las fotodermatitis. La radiación UV a nivel del mar contiene un 95-98% de radiación UVA y un 2-5% de radiación UVB.³⁶⁰ La radiación infrarroja (IR) es la fracción mayoritaria de espectro solar que llega a superficie terrestre, y es responsable de la acción calórica. A pesar de su baja energía, no es inocua, y potencia el daño causado por la radiación UV.³⁶¹

La fotosensibilidad es uno de los principales síntomas del lupus eritematoso cutáneo (LEC) y sistémico. El papel de la radiación UV en la inducción de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso es un hecho bien reconocido, basado en la observación de que las lesiones se localizan preferentemente en áreas fotoexpuestas. Además suelen exacerbarse en verano o en las semanas posteriores a una exposición solar.^{362,363}

La protección frente a la radiación UV mediante el uso de filtros solares se ha ido perfeccionando con el paso del tiempo. En 1928, los primeros filtros solares fueron diseñados para evitar la quemadura solar,³⁶⁴ pero en la actualidad son bien conocidos otros efectos perjudiciales de la

radiación UV como las quemaduras solares, la fotosensibilidad, la fotodermatosis, la inmunosupresión, el fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis,³⁶⁵ por lo que se han diseñado estrategias para elaborar fotoprotectores que combinen varios filtros para minimizar estos efectos deletéreos.

Resumen de la evidencia

La mayoría de las personas con lupus presenta fotosensibilidad en mayor o menor grado, sin diferencias por subtipos de lupus (LED crónico, LEC subagudo, LES).³⁶⁶⁻³⁶⁸ E. cohorte
2-

Las personas con LES que utilizan protector solar tópico de manera regular parecen tener una menor afectación renal, menor trombocitopenia, menos hospitalizaciones y necesitan menos tratamiento con CFM que los que no lo utilizan. Por tanto, el uso de protector solar se asocia a un mejor pronóstico, reduciendo el riesgo de daño renal y la necesidad de tratamiento inmunosupresor.³⁶⁹ E.
descriptivo
3

Además de fotosensibilidad, después de un breve período de exposición a la luz solar, se producen otras manifestaciones clínicas como cansancio, artralgias, hinchazón de las articulaciones, anorexia, fiebre y escalofríos.³⁶⁹ E.
descriptivo
3

La exposición a la luz fluorescente, especialmente en aquellos pacientes que muestran fotosensibilidad, produce una exacerbación de los síntomas del LES.³⁷⁰ Casos/
controles
2+

La fotoprotección protege frente a las lesiones asociadas a la radiación de la combinación de UVA y UVB.^{362,371} E cohorte
ECA
1++

La fotoprotección protege de la hiperpigmentación solo en la mitad de los casos.³⁶² E cohorte
2-

Los fotoprotectores de amplio espectro muestran una alta eficacia en la prevención de lesiones de la piel en las personas con LES.³⁷²

E.
transversal
3

Recomendaciones

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

3.5. Programas educativos a pacientes

Preguntas a responder:

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

En la literatura hay poca evidencia disponible sobre la efectividad de los programas educativos estructurados de enfermería para las personas con LES, ya sean de forma individual o grupal. La respuesta se fundamenta en ocho estudios aunque solamente uno de ellos trata de responder a esta pregunta.³⁷³

Resumen de la evidencia

Los programas estructurados dirigidos a personas con LES son efectivos en reducir la astenia, la depresión y en mejorar las habilidades de manejo y autoeficacia en estos pacientes.^{374,375}

ECA
ECnA
1+/1-

El estado psicológico del paciente con LES podría mejorar de forma significativa a través de intervenciones de asesoramiento telefónicas centradas en el paciente.³⁷⁶ ECA
1-

Los resultados de salud relacionados con la función física y el apoyo social en personas con LES podrían mejorar a través de una intervención psico-educativa individual basada en consejo telefónico.³⁷⁷ ECA
1+

La intervención psico-educativa grupal podría mejorar los resultados de salud mental en personas con LES.³⁷⁸ E.
observacional
2-

Un programa educativo formativo multidisciplinar en LES, fue efectivo en mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y en la percepción del manejo de la enfermedad y del dolor crónico en estos pacientes.³⁷³ E.
observacional
2-

Recomendaciones

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

4. Manejo de las manifestaciones clínicas específicas

4.1. Nefritis lúpica

4.1.1. Indicación de biopsia renal

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los criterios para recomendar una biopsia renal?

Las personas con LES y con alteraciones de la función renal presentan patología renal encuadrable, la mayoría de las veces, dentro de las lesiones de NL. Para caracterizar mejor la naturaleza y el grado de afectación, resulta necesario disponer del estudio histológico mediante biopsia renal. Las biopsias deberían de ser evaluadas por nefropatólogos expertos que, tras el estudio con técnicas de microscopía óptica, inmunofluorescencia y si fuera preciso, microscopía electrónica, caracterizarán las lesiones a nivel glomerular, intersticial y vascular. Aunque por la forma de presentación clínica en muchas ocasiones la biopsia renal mostrará una clase previamente sospechada, la confirmación diagnóstica y la extensión de los grados de lesión, permitirá ajustes en los tratamientos inmunosupresores tanto en intensidad como en duración de forma que el objetivo de lograr una situación de remisión completa sea razonable. Por tanto, la biopsia renal se considera hoy día el *gold standard* para la mayoría de actuaciones diagnósticas en NL. Sin embargo, existen áreas de incertidumbre como cuando se deben repetir las biopsias durante el tratamiento, que deberían ser evaluadas en estudios prospectivos diseñados para esos objetivos.

Resumen de la evidencia

La biopsia renal es una prueba diagnóstica de utilidad en la valoración de las lesiones renales de pacientes con sospecha de NL ya que condiciona el pronóstico del LES. ³⁷⁹	Tipo de estudio y niveles de evidencia 2+
La clasificación ISN/RPS de la NL de 2003 define con mayor precisión y menos solapamiento las principales lesiones renales de pacientes lúpicos. ³⁸⁰⁻³⁸²	Opinión expertos E. cohortes 2+
El informe patológico renal debería ser realizado por nefropatólogos expertos que puedan asegurar precisión en el establecimiento de la clase diagnóstica e índices de actividad y cronicidad y la afectación túbulo-intersticial y limitar así, las posibles variaciones interobservador. ³⁸³⁻³⁸⁶	E. cohortes 2+
Las lesiones renales predominantes en pacientes con lupus silente suelen corresponder a clases I y II con buen pronóstico de supervivencia renal y sin correlación con la afectación histológica. ³⁷⁹	E. cohortes 2+
Las lesiones de cronicidad en la primera o sucesivas biopsias renales correlacionan con el pronóstico de la función renal y condicionan cambios en el tratamiento inmunosupresor. ³⁸⁷⁻³⁸⁹	E. cohortes Serie de casos 2+
No se recomienda repetir la biopsia renal en pacientes lúpicos que logran remisión o buena evolución clínica. ³⁹⁰⁻³⁹³	Opinión expertos E. cohortes 2+

Recomendaciones

B	Se recomienda la realización de biopsia renal a todas las personas con LES que presenten proteinuria confirmada $\geq 0,5$ g/día, especialmente en presencia de sedimento activo y/o insuficiencia renal aislada sin explicación alternativa.
---	---

C	El estudio histopatológico renal debería informar además de la clase, el grado de actividad, cronicidad y presencia de lesiones vasculares e intersticiales.
C	No se recomienda la repetición rutinaria de la biopsia renal, que quedaría limitada a pacientes refractarios o con recidiva renal en los que se considere que el resultado pueda determinar un cambio terapéutico.

4.1.2. Objetivos terapéuticos

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos específicos?

Los objetivos terapéuticos específicos para pacientes con NL incluyen: a) alcanzar una remisión clínico-analítica completa o en su defecto, una remisión parcial; b) disminuir el riesgo de nuevos brotes de actividad; c) frenar la progresión de su enfermedad renal hacia estadios de insuficiencia renal que pudieran precisar de tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante; d) disminuir la mortalidad.

Sin embargo, en el momento presente quedan áreas de incertidumbre sobre fármacos “ideales”; grado de respuesta a obtener antes de pasar a pautas de mantenimiento; duración del periodo de mantenimiento; optimización del tratamiento en casos de recidivas, entre otros.³⁹⁴

Resumen de la evidencia

De acuerdo con el reciente documento de consenso EULAR/ERA-EDTA ⁶ , los principales objetivos terapéuticos para la NL son:	Opinión expertos 4
---	-----------------------

- 1.- Preservar a largo plazo la función renal.
- 2.- Prevenir las recidivas.
- 3.- Evitar el daño secundario al tratamiento.
- 4.- Mejorar la supervivencia y la CVRS.

El control de la tensión arterial y las medidas adyuvantes para disminuir la proteinuria son importantes para conseguir la remisión. Para ello se	Serie de casos 3 E. cohortes
---	------------------------------------

deben utilizar de primera elección fármacos del 2+ grupo de IECA o de ARA.³⁹⁵⁻⁴⁰⁰

Recomendaciones

D	Los principales objetivos terapéuticos para la NL son: 1.- Preservar a largo plazo la función renal. 2.- Prevenir las recidivas. 3.- Evitar el daño secundario al tratamiento. 4.- Mejorar la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud.
C	Para aumentar las probabilidades de remisión, se recomienda tratamiento adyuvante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina de cara a un buen control tensional y para disminuir la proteinuria

4.1.3. Refractariedad

Preguntas a responder:

- ¿Qué circunstancias definen una pauta terapéutica como ineficaz o una situación como refractaria?

Resumen de la evidencia

Se define refractariedad como la ausencia de remisión al menos parcial tras seis meses de tratamiento.^{12,401} GPC

En pacientes con NL refractaria se recomienda, como primera medida, asegurar un correcto cumplimiento terapéutico.⁴⁰¹ GPC

Las GPC de consenso recientemente publicadas recomiendan en los pacientes con NL refractaria al tratamiento con CFM o MFM el cambio al otro fármaco de primera línea (MFM o CFM).^{12,401,390} GPC

En pacientes refractarios a pautas inmunosupresoras estándares, la combinación de tacrolimus y MFM en un enfoque multidiana permite incrementar la inmunosupresión global con menores dosis individuales.⁴⁰² E. Cohortes 2-

En pacientes refractarios a pautas inmunosupresoras estándares se ha utilizado con éxito RTX como medicamento de rescate.⁴⁰³ RS 2+

Las diferentes GPC de consenso de ACR³⁹⁰, GEAS-SEMI/SEN⁴⁰¹ y EULAR/ERA-EDTA⁶, recomiendan en casos de NL refractaria sin respuesta satisfactoria al cambio de tratamiento de primera línea (CFM y MFM), utilizar RTX, anticalcineurínicos, Ig o combinaciones de fármacos. GPC

Recomendaciones

D	Se sugiere considerar como refractarios a aquellos pacientes que no alcancen la remisión al menos parcial tras seis meses de tratamiento.
D	En pacientes con nefritis lúpica refractaria se sugiere, como primera medida, asegurar un correcto cumplimiento terapéutico y verificar que las lesiones renales son reversibles.
D	A los pacientes con nefritis refractaria al tratamiento con ciclofosfamida o micofenolato se sugiere el cambio al otro fármaco de primera línea (micofenolato o ciclofosfamida)
D	En casos de nefritis refractaria sin respuesta satisfactoria al cambio de tratamiento de primera línea (ciclofosfamida y micofenolato), se sugiere utilizar rituximab, anticalcineurínicos, Ig, belimumab o combinaciones de fármacos.

4.1.4. Tratamiento de inducción

4.1.4.1. Tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa?
- ¿En qué condiciones el tratamiento de inducción con micofenolato aportaría ventajas sobre otros fármacos?

El tratamiento inmunosupresor de la NL debe organizarse en dos fases: una primera fase de inducción de la respuesta, con mayor dosis de fármacos, y una segunda fase de mantenimiento de la respuesta de una duración más prolongada pero con menores dosis de fármacos.

Resumen de la evidencia

La NL proliferativa ha de tratarse con tratamiento inmunosupresor además de corticoterapia.^{264,404-411}

ECC
MA
ECA
1++

El tratamiento de la NL proliferativa debe ir dirigido a conseguir inducción de respuesta y mantenimiento de dicha respuesta.⁴¹²⁻⁴¹⁵

ECA
Consenso expertos
1+

Los fármacos que han demostrado mayor eficacia, con mayor evidencia en tratamiento de inducción y mantenimiento, son CFM intravenosa y MFM.^{416-418,410,411,419,420,415,421-427}

ECC
ECA
MA de ECA
MA
1++

CFM es superior a AZA en inducción en parámetros de eficacia (supervivencia renal) y seguridad (infección por virus herpes zoster). ⁴²⁸	ECnA 1+
En inducción, la dosis de CFM y MFM más utilizada en estudios de calidad es de pulsoterapia con 500mg/15días x tres meses para CFM y 2 g/día para MFM en Europa con NL leves-moderadas, y 0,75g-1g/m ² mensual x seis meses para CFM y 3 g/día para MFM en América con NL más graves. ^{429,419} Para hispanos (de o procedentes de latinoamérica) y afroamericanos, el MFM ofrece ventajas en eficacia sobre CFM. ⁴³⁰	E. cohortes ECA 1+
Se han estudiado los anticalcineurínicos en inducción proporcionando eficacia similar o superior a CFM con diferentes pautas de tratamiento. ^{431,421,432,433}	ECC RS MA 2+/2++
RTX añadido a CFM o MFM no ha conseguido demostrar beneficio según los diseños de los ECA publicados hasta la fecha. ^{282,417}	ECnA MA de ECC 1+
En pacientes con NL, dosis iniciales de prednisona no superiores a 30 mg/día, combinadas con HCQ, inmunosupresores, y/o pulsos de MPred, obtienen tasas de respuesta al menos similares a regímenes con dosis superiores. ^{260,262,263}	1-/2+
La dosis acumulada de prednisona y el número de semanas con dosis de prednisona >5 mg/día se asocian a una mayor toxicidad. ^{232,263}	2+
La pulsoterapia con MPred a dosis de 0,5-0,75 g/día x tres días tiene una eficacia similar con menores efectos adversos que dosis más altas. ⁴³⁴	3

Una dosis acumulada de más de 8 g de CFM E. cohortes
 aumenta el riesgo de insuficiencia ovárica. A mayor 2+
 edad, la dosis segura se reduce, en algún estudio, a 5
 g.⁴³⁵⁻⁴³⁹

Recomendaciones

A	Se recomienda que todos los pacientes que presenten nefritis lúpica proliferativa sean tratados con inmunosupresores además de corticoterapia.
A	La estrategia terapéutica recomendada debe incluir una fase de inducción de respuesta y una fase de mantenimiento de dicha respuesta con menor dosis de fármacos.
A	El fármaco inmunosupresor de elección que se recomienda para la fase de inducción de un primer brote de nefritis lúpica es la ciclofosfamida en pulsoterapia o el micofenolato oral.
A	No se recomienda azatioprina para tratamiento de inducción.
C	En pacientes hispanos procedentes de Latinoamérica o afroamericanos, se sugiere la administración de micofenolato en lugar de ciclofosfamida.
A	La dosis recomendada de ciclofosfamida intravenosa para la inducción es de 0,5 g/2 semanas (3 meses) o 0,75-1 g/m ² /mes (6 meses).
B	La dosis recomendada para micofenolato mofetilo en inducción es de 2-3 g/día o el equivalente de micofenolato sódico.
C	En mujeres mayores de 30 años o con riesgo de insuficiencia ovárica, se sugiere usar dosis mínima de ciclofosfamida (pauta ELNT) o elegir micofenolato tanto en inducción como en mantenimiento.
C	En mujeres en edad fértil que hayan recibido ciclofosfamida alcanzando una dosis acumulada de más de 8 g (o de 5 g en las mayores de 30 años), se sugiere micofenolato (o azatioprina) de primera elección como mantenimiento en el episodio actual y como inducción y mantenimiento en episodios sucesivos.
√	Se sugiere la pulsoterapia con metil-prednisolona en los casos más graves (síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal), con síndromes nefrótico y/o insuficiencia renal y como ahorrador de prednisona oral.
C	Se sugiere en general, comenzar con dosis de prednisona oral no mayor de 30 mg/día.

C	El ritmo de descenso de prednisona debe ser rápido hasta dosis ≤ 5 mg/día, recomendándose que se hayan alcanzado los 5 mg/día alrededor de los tres meses y nunca después de los 6.
√	Se sugiere pulsoterapia con ciclofosfamida en lugar de micofenolato en casos de sospecha de incumplimiento terapéutico.
C	Se sugiere terapia con anticalcineurínicos como tratamiento de inducción alternativo, con vigilancia en los niveles alcanzados del fármaco para reducir el riesgo de nefrotoxicidad.

4.1.4.2. Tratamiento de inducción de la nefritis lúpica con insuficiencia renal

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser el tratamiento de inducción en la nefritis lúpica con insuficiencia renal?

El deterioro agudo del filtrado glomerular o insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes con NL tiene una incidencia desconocida, probablemente baja, pero en cualquier caso indeterminada, ya que la mayoría de grandes estudios excluyen este tipo de pacientes, quedando solo casos, series de casos y cohortes retrospectivas.

En general, se ha considerado IRA al incremento de creatinina sérica mayor de 1,5 veces respecto a la basal en menos de siete días o incremento de 0,3 mg/dl en menos de 48 horas con o sin oliguria.⁴⁴⁰

La elevación de creatinina como presentación de la NL infiere peor pronóstico en supervivencia renal a largo plazo^{441,442} y en esta alteración del filtrado glomerular se suman a las causas habituales de la población general no lúpica.

Resumen de la evidencia

La IRA se asocia con un peor pronóstico de supervivencia renal a largo plazo.⁴⁴¹⁻⁴⁴³ E. cohortes
2+

Las causas más habituales de IRA en el paciente con NL, además de las tradicionales en la población general (nefrotoxicidad, AINE, etc.) son: semilunas/proliferación extracapilar, vasculitis E. cohortes
2+

necrotizante ANCA, lesiones tubulointersticiales y MAT.⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷

La presencia de ANCA positivos en NL asociadas a semilunas o lesiones necrotizantes inmunonegativas ha sido descrita. Estos casos se han tratado con MPred y CFM en inducción.⁴⁴⁴

E. cohortes
2+

En un estudio post-hoc de ECnA publicado en 2009, pacientes con filtrado glomerular <30ml/min respondieron de forma favorable y sin diferencias a MFM y CFM.⁴⁴⁸

Análisis post-hoc
2+

En pacientes con IRA leve-moderada GRF <60 ml/min/1,73m²), MFM ha demostrado eficacia.⁴⁴⁹

E. cohortes
2+

El tratamiento con CFM en pacientes con NL y filtrado glomerular entre 25-80 ml/min/1,73m², fue de utilidad, aunque a medio plazo la recuperación de la función renal fue limitada.⁴¹²

ECnA
1+

La pulsoterapia corticoidea estaría indicada en casos graves de NL con IRA. Dosis de 500 mg durante tres días podrían ser suficientes.⁴⁵⁰

Serie de casos
3

En pacientes con IRA, se reduce el aclaramiento de CFM, con lo que aumenta el área bajo la curva y su exposición sistémica.⁴⁵¹

E. de pruebas diagnósticas
2+

Recomendaciones

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

D	En lesiones de NL asociadas a glomerulonefritis necrotizante ANCA+, se sugiere tratamiento de inducción con CFM.
---	--

4.1.5. Tratamiento de mantenimiento

4.1.5.1. Tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa?

Los tratamientos en fase de mantenimiento de la NL tienen como objetivo completar y consolidar la respuesta alcanzada durante la fase de tratamiento de inducción y prevenir recidivas de la enfermedad con una intensidad de la inmunosupresión ajustada y durante el tiempo preciso para evitar la aparición de efectos adversos.⁴¹⁴ La trascendencia de presentar o no recidivas está estrechamente ligada a la evolución de la supervivencia renal, entre otras complicaciones.

Los fármacos que habitualmente han formado parte de las estrategias de mantenimiento incluyen principalmente a: MFM, AZA, pulsos de CFM, HCQ y glucocorticoides.

Para el mantenimiento de respuesta de la NL proliferativa, la CFM ha demostrado eficacia a lo largo de los años, pero dosis acumuladas superiores a 8-9 g se han relacionado con elevado riesgo de toxicidad gonadal⁴³⁸ en mujeres de cualquier edad y dosis mayores de 5 g en mujeres mayores de 30-32 años.^{435-437,439,452}

MFM ha demostrado superioridad en eficacia a la CFM⁴²⁰ e igualdad a la AZA en unos estudios^{418,421,453,454} y superioridad en otros.⁴⁵⁵ En seguridad, parece superior.⁴⁵⁶

La AZA ha igualado en eficacia en unos estudios y superado en otros a la CFM, dependiendo también de la variable resultado analizada.⁴²⁰

Resumen de la evidencia

La AZA obtiene resultados similares a MFM en tres ECA y peor en otro en cuanto a mantenimiento de la respuesta..^{420,453,455}

ECA
ECnA
1+

No se encuentran diferencias significativas entre el tratamiento de mantenimiento con AZA o MFM en ninguno de los *end-points* de eficacia (muerte, doblar creatinina sérica, ERCA o brote).⁴⁵⁷

MA
1++

Recomendaciones

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

4.1.5.2. Suspensión del tratamiento de mantenimiento

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo se ha de suspender un tratamiento de mantenimiento?

La incidencia de brote renal en NL a pesar del tratamiento inmunosupresor es elevada, variando desde un 12 a un 45% en los primeros 2-5 años en las series más recientes de ECC multicéntricos y cohortes en los que la duración mínima del tratamiento inmunosupresor fue de 24-36 meses. A partir de los cinco años, la aparición de un brote renal es cada vez menos frecuente, y resulta excepcional a partir de los 10 años de quiescencia.^{173,174,420,453,455,458-460}

Resumen de la evidencia

La incidencia de brote renal en NL a pesar del tratamiento inmunosupresor es elevada, variando desde un 12 a un 45% en los primeros 2-5 años en las series más recientes de ECC multicéntricos y cohortes en los que la duración mínima del tratamiento inmunosupresor fue de 24-36 meses. A

E. cohortes
1++/1+/2+

partir de los cinco años, la aparición de un brote renal es cada vez menos frecuente, y resulta excepcional a partir de los 10 años de quiescencia.^{173,174,420,453,455,458-460}

En las clases de NL proliferativas, la aparición de un brote renal condiciona peor supervivencia renal y del paciente.¹⁷⁵ El tipo nefrítico se asocia con un peor pronóstico en supervivencia renal que el nefrótico.^{173,175,461-463} Sin embargo, en la clase membranosa, el brote renal no parece influir como en las clases proliferativas en la supervivencia renal.⁴⁶³

E. cohortes
2+

Ampliar la duración del tratamiento de mantenimiento hasta 30 m, reduce el riesgo precoz de recaídas y aumentan la supervivencia renal y la supervivencia del paciente.^{174,412,462,464} No obstante, no existen ECC que comparen directamente mayor o menor tiempo de tratamiento usando el mismo régimen terapéutico.

ECnA
E. cohortes
1+ /2+

Antes de plantear la retirada del tratamiento de mantenimiento, debería completarse un mínimo de 12 meses de quiescencia.^{458,465,466}

E. cohortes
2+

El tratamiento con HCQ ayuda a mantener la remisión de la NL y retarda el inicio de la insuficiencia renal terminal.⁴⁶⁶

E. cohortes
2+

En pacientes en remisión prolongada y sin factores de riesgo de recidiva, parece justificado plantearse la retirada del tratamiento de mantenimiento.^{458,465,467}

E. cohortes
2+

La suspensión definitiva de la terapia ha de hacerse muy lentamente.^{458,466,467}

E. cohortes
2+

Un seguimiento estrecho durante los primeros cinco años que permita la detección y el tratamiento precoz de los brotes condiciona mejor supervivencia renal a largo plazo.^{175,468}

2+

La actividad lúpica renal es mínima en estadios avanzados de insuficiencia renal crónica de más de 12-24 meses.⁴⁶⁹ E. cohortes 3

Recomendaciones

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

Factores de riesgo de recidiva renal descritos en los diferentes estudios

- Género varón¹⁷⁵
- Edad < 25-30 años^{172,462}
- Etnia Afroamericana¹⁷³
- HTA¹⁷⁵
- Persistencia de niveles alterados de C4,C3 y antiDNA^{173,174,463}
- Cariorrexis o proliferación extracapilar⁴⁶²
- IA >10, IC elevado^{173,174,462,470}
- Clase IV OMS⁴⁷¹
- Haber presentado algún brote previamente.
- Retraso en el inicio del tratamiento > 5 meses¹⁷²
- retraso en alcanzar la respuesta^{468,471}
- Respuesta parcial vs Respuesta completa^{173,418,461}

4.1.6. Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica tipo V

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser la estrategia terapéutica inmunosupresora de primera elección para la nefritis lúpica tipo V?

La glomerulonefritis membranosa lúpica tipo V constituye entre el 8 y el 20 % de todas las NL biopsiadas. La principal característica clínica es la proteinuria, que cuando es persistente y grave, conduce a deterioro progresivo del filtrado glomerular. En ocasiones, cuando se presenta con hematuria o sedimento alterado, no es infrecuente que esté asociada a tipos proliferativos (III/IV).

Aunque la evolución hacia estadios avanzados de insuficiencia renal crónica es inferior al que presentan las formas proliferativas, este riesgo a 10 años alcanza al 12% de los casos tratados, bien por glomeruloesclerosis progresiva o daño intersticial desencadenado por la persistencia de proteinuria masiva.⁴⁷²

El rasgo patológico en la biopsia renal más característico en las glomerulonefritis tipo V son los depósitos subepiteliales que se caracterizan como inmunocomplejos agregados en el lado subepitelial de la membrana basal glomerular. Estos depósitos correlacionan con la intensidad de la proteinuria. Estudios con microscopía electrónica en 236 pacientes con NL, de las que 20 eran tipo V, el grado de lesión pedicelar resultó en una manifestación de la disfunción de las células epiteliales que correlacionó con la intensidad de los depósitos.⁴⁷³

Un estudio que evalúa 52 biopsias de NL mediante inmunohistoquímica concluye que, marcadores de lesión podocitaria (sinaptopodina, proteína del tumor de Wilms, proteína epitelial glomerular 1 y nefrina) en pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica, reflejan fenotipos diferentes en comparación con el patrón observado en las glomerulonefritis lúpica proliferativas. Así, este menor daño podocitario presente en las formas membranosa “puras” podrían conferir mejor pronóstico para alcanzar remisiones parciales o completas.⁴⁷⁴

El análisis multivariante de una cohorte de 103 pacientes con NL membranosa mostró que la concentración de creatinina sérica al diagnóstico y el índice de cronicidad de la biopsia renal fueron las variables que definían

el mayor riesgo de evolución hacia estadios de insuficiencia renal crónica. En cambio, son factores de mejor pronóstico cuando la forma histológica de glomerulonefritis membranosa lúpica es “pura” y también, alcanzar una remisión completa en algún momento de la evolución.⁴⁷⁵

Los pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica pero que en la biopsia presenten también de forma concomitante lesiones de tipo proliferativo (formas mixtas), deberían ser tratados de acuerdo con las pautas establecidas para las glomerulonefritis lúpicas proliferativas (Tipos III y IV).⁴⁷⁶

Un estudio de 94 biopsias renales practicadas de forma seriada a 44 pacientes evidenció la elevada posibilidad de transformación, difícil de predecir en base a criterios clínico-analíticos. De los 16 pacientes con biopsia inicial tipo V, en 13 (81,3%) las sucesivas biopsias mostraron patrones tipo mixto. En casos de recidiva o refractariedad a pautas terapéuticas, se debería considerar en aquellos con biopsia inicial de glomerulonefritis membranosa, la conveniencia de una nueva biopsia renal ya que transiciones interclases no son infrecuentes y con mayor información se podría ajustar mejor la terapia inmunosupresora.⁴⁷⁷

Resumen de la evidencia

En pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica el tratamiento con inmunosupresores es más eficaz que si se tratan solamente con prednisona. ^{478,479}	ECA MA 1+
La dosis inicial de prednisona, combinada con inmunosupresores e HCQ, puede ser inferior a 0,5 mg/kg/día. ³⁹⁰	E. cohortes 2-
MFM y CFM son similares en cuanto a la tasa de remisiones parciales y disminución de proteinuria basal. ⁴⁸⁰	MA 1+
La HCQ ejerce un efecto adyuvante para alcanzar la remisión en glomerulonefritis membranosa lúpica. ⁴⁸¹	E. cohortes 2+

La CsA combinada con prednisona obtiene unas tasas de respuesta superiores a la prednisona sola y similares a la combinación prednisona+CFM, con mayor tasa de recidivas que esta última combinación.^{478,482}

ECC
1+

Tac y MFM combinados con prednisona obtienen tasas de respuesta similares.⁴⁸³

ECA
1-

La AZA (2mg/kg) en combinación con glucocorticoides orales a dosis altas de 1mg/kg/día ha mostrado eficacia en un estudio observacional con similar porcentaje de recidivas que los fármacos clásicos.^{463,484}

E. cohortes
2+

El tratamiento de inducción con RTX asociado a MFM y pulsos de MPred (pauta “RITUXILUP”) parece eficaz y especialmente útil en el ahorro de glucocorticoides orales.⁴⁸⁵

E. cohortes
2+

Recomendaciones

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

C	Se sugiere utilizar rituximab asociado a micofenolato y pulsos de metil-prednisolona cuando se considere particularmente importante evitar los glucocorticoides orales.
---	---

4.2. Manifestaciones hematológicas

4.2.1. Objetivos terapéuticos específicos para cada citopenia

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos específicos para cada citopenia?

No existen estudios específicos para establecer los objetivos terapéuticos en las distintas citopenias que pueden aparecer en el LES. No hay consenso formal en las definiciones de remisión parcial, remisión completa o refractariedad. Las recomendaciones se basan en la experiencia acumulada.

El objetivo no es necesariamente recuperar los valores normales. Lo que interesa desde el punto de vista clínico es alcanzar un nivel que se considere seguro. Según la citopenia, se consideran diferentes puntos de corte.

En trombocitopenia, los recuentos clínicamente relevantes son:^{486,487}

- $20 \times 10^9/L$: Por encima de este nivel no suele haber hemorragia espontánea y permite actividades de la vida cotidiana no excesivamente traumáticas. Es insuficiente para la cirugía o procedimientos invasivos, potencialmente sangrantes.
- $50 \times 10^9/L$: Por encima de este nivel es posible practicar intervenciones quirúrgicas en general (excepto neurocirugía)
- $100 \times 10^9/L$: Por encima de este nivel se puede practicar neurocirugía y se considera seguro a todos los efectos.

En cuanto a la neutropenia, los valores clínicamente relevantes son:^{488,489}

- $500/mm^3$: Por debajo de este nivel, el riesgo infeccioso es elevado, se considera neutropenia grave. Por encima de este nivel, el riesgo infeccioso es algo mayor que el de la población general pero se considera neutropenia moderada.

- $\geq 1000/\text{mm}^3$: El riesgo infeccioso es prácticamente idéntico al de la población general.

En lo que se refiere a la anemia, depende de la tasa de hemoglobina:⁴⁹⁰

- Por debajo de 7 g/dL, suele indicarse la transfusión sanguínea.
- Por encima de 10 g/dL, no suele indicarse la transfusión y si es estable, y asintomática no requiere tratamiento específico
- Entre 7 y 10, la clínica y las circunstancias del paciente son muy importantes para decidir si se transfunde o no.

4.2.2. Tratamiento inmunosupresor

4.2.2.1. Tratamiento de primera línea para las citopenias graves

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el tratamiento inmunosupresor de primera línea para las citopenias graves?

Las manifestaciones hematológicas son frecuentes en el LES. Las principales manifestaciones son las citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenia) y el SAF. Además, las manifestaciones hematológicas pueden ser una forma de presentación del LES, así como signos de actividad de la enfermedad. Mención especial merece la trombocitopenia. Aunque hay varias causas potenciales de trombocitopenia en el LES, la más frecuente es la de mecanismo inmune, similar a la trombocitopenia inmune primaria. De hecho, la trombocitopenia inmune primaria puede ser el primer signo de LES incluso con años de antelación. El tratamiento de la trombocitopenia inmune en particular y de las citopenias autoinmunes en general en los pacientes con LES es muy similar al de los pacientes sin LES.

Por lo general, los estudios disponibles sobre las diversas opciones terapéuticas no son específicos de pacientes con LES, sino que se han llevado a cabo en pacientes de trombocitopenia inmune primaria.

Resumen de la evidencia

El tratamiento inmunosupresor de primera línea para las citopenias graves del LES es la corticoterapia, del mismo modo que en las citopenias inmunes primarias, pero no está establecida la estrategia terapéutica más apropiada, en cuanto a dosis inicial y duración del tratamiento, ya que no hay estudios controlados que determinen la dosis óptima de glucocorticoides.^{289,491}

E. cohorte
2-

Los glucocorticoides son la primera modalidad de tratamiento en la trombocitopenia asociada al LES y alrededor del 20% de los pacientes consiguen remisión a largo plazo. Cuando se combina inicialmente con glucocorticoides, la HCQ o danazol muestra un efecto aditivo y reductor de la dosis de glucocorticoides en el tratamiento de la trombocitopenia.²⁸⁹

E. cohorte
2-

Los glucocorticoides, 1 mg/kg/día o más de prednisona o equivalente, siguen siendo la base del tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune, con un alto porcentaje de respuestas (superior al 80-90%).⁴⁹¹

E. cohorte
2-

Un ciclo de cuatro días de dexametasona a altas dosis (40 mg) es una terapia inicial efectiva en adultos con PTI.^{275,492-494}

E. cohorte
ECA
Casos-
controles
2++

En pacientes sintomáticos, en situación de gravedad, se prefiere inicialmente la administración de glucocorticoides por vía intravenosa. El cambio a la vía oral tras la mejoría inicial es una práctica de rutina.⁴⁹³

ECA
1-

La combinación de RTX + dexametasona induce mayor tasa de respuesta y de mayor duración que la dexametasona sola^{495,496} o el tratamiento estándar con prednisona.⁴⁹⁴

ECA
1+

Recomendaciones

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

4.2.2.2. Tratamiento de la trombocitopenia

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo se debe tratar una trombocitopenia?

La trombocitopenia es una manifestación frecuente del LES relacionada con morbilidad y mortalidad.^{497,498}

La mayoría de las veces la trombocitopenia es leve o moderada y no requiere tratamiento específico. En general, el seguimiento estrecho puede bastar en pacientes con trombocitopenia estable con plaquetas por encima de $50 \times 10^9/L$.⁴⁸⁷ Siempre debe considerarse suspender o ajustar los fármacos que puedan ser responsables de la alteración hematológica. Sin embargo, la trombocitopenia grave se suele dar en el contexto de actividad de la enfermedad y exige una actuación urgente.

Cabe resaltar que en la era de la medicina basada en la evidencia el tratamiento de la trombocitopenia en general y en pacientes con LES en particular todavía se basa esencialmente en la experiencia. No hay estudios aleatorizados y sólo se dispone de estudios históricos, pequeñas series de pacientes (probablemente seleccionados) o casos aislados.

Dadas la ausencia de evidencia en el LES y la similitud de la trombocitopenia en el LES y la trombocitopenia inmune primaria, se puede establecer como referencia para el tratamiento el documento de adaptación a España de las recomendaciones para pacientes con trombocitopenia inmune primaria de los documentos de consenso internacional, llevada a cabo por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.⁴⁸⁷

Resumen de la evidencia

No hay estudios que determinen cuándo se debe tratar la trombocitopenia en pacientes con LES

Recomendaciones

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

4.2.3. Tratamiento con agentes trombopoyéticos

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son las indicaciones de los agentes trombopoyéticos?

Los agentes trombopoyéticos no se han estudiado específicamente en pacientes con LES; los estudios se centran en pacientes con PTI. Actualmente, hay dos agentes trombopoyéticos disponibles para uso clínico: eltrombopag y romiplostim.

El eltrombopag es un agonista del receptor de la trombopoyetina que activa el receptor de la trombopoyetina en la superficie de los megacariocitos lo que resulta en un incremento de la producción de plaquetas. Está aprobado para el tratamiento de la PTI. Se ha usado con éxito en pacientes con LES y trombocitopenia inmune refractaria y parece ser efectivo como terapia de acción rápida en lugar de los glucocorticoides. Una revisión de tres pacientes con PTI asociada a LES refractaria al tratamiento con glucocorticoides y otros inmunosupresores que fueron tratados con eltrombopag a una dosis de 50 mg/día, mostró que mantenían recuentos de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ durante >6 meses tras la suspensión de la corticoterapia. El fármaco fue bien tolerado y no hubo acontecimientos adversos.⁴⁹⁹

El romiplostim es otro agonista del receptor de la trombopoyetina aprobado para el tratamiento de la PTI crónica refractaria. Se administra mediante inyección subcutánea semanal y la respuesta es dependiente de la dosis, con un pico a los 12-15 días.^{500,501} La dosis inicial es de 1 mcg/kg e incrementándose en 1 mcg/kg/semana si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/L$, sin exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg. La máxima respuesta se alcanza a las dos semanas de la primera dosis. Si la cifra de plaquetas en dos semanas consecutivas es $> 150 \times 10^9/L$, debe bajarse la dosis en 1 mcg/kg. Si la cifra de plaquetas es $> 250 \times 10^9/L$, debe suspenderse el tratamiento temporalmente, para volver a iniciarlo con una dosis inferior en 1 mcg/kg cuando la cifra de plaquetas sea $< 150 \times 10^9/L$.

La revisión de la literatura reveló un caso de tratamiento con éxito de una paciente con LES gestante de 27 semanas que presentó trombocitopenia grave con hemorragia por múltiples sitios. La trombocitopenia era resistente a la mayoría de modalidades terapéuticas, incluyendo glucocorticoides, Ig intravenosas, inmunosupresores y RTX. La adición de romiplostim resultó en una respuesta adecuada del recuento de plaquetas y control de la hemorragia con mejoría de la trombocitopenia.⁵⁰²

Resumen de la evidencia

No existen estudios que avalen el uso rutinario de estos agentes en pacientes con LES. La experiencia con estos agentes en el LES es anecdótica.

El tratamiento con eltrombopag es efectivo en la trombocitopenia de la PTI crónica.⁵⁰³ ECA
1+

El romiplostim incrementa el recuento de plaquetas, disminuye los eventos hemorrágicos y las transfusiones, y mejora de la CVRS de pacientes con PTI.⁵⁰⁴ ECA
1+

El uso de romiplostim en la práctica clínica es efectivo y seguro para la PTI crónica grave.⁵⁰⁵ 2-

El romiplostim reduce el uso de glucocorticoides en adultos con PTI. Esta reducción de glucocorticoides puede estar asociada a una mejora de la CVRS de los pacientes.⁵⁰⁶ Análisis post hoc
2+

Recomendaciones

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

4.3. Lupus neuropsiquiátrico

4.3.1. Diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas

4.3.1.1. Utilidad de determinados autoanticuerpos

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la utilidad de determinados autoanticuerpos para el diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas?

No existe, a día de hoy, una prueba que se pueda calificar de *gold standard* para el diagnóstico del LES neuropsiquiátrico (LES-NP). Se conocen, no obstante, una serie de factores que se asocian de forma consistente a una mayor incidencia/prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes diagnosticados de LES y que, por tanto, pueden resultar de utilidad a la hora de guiar el diagnóstico. Entre éstos se incluyen una serie de autoanticuerpos, especialmente los AAF (IgG e IgM anticardiolipina o anti-β2-glucoproteína-I), anticuerpos anti-RibP, anticuerpos antigangliósido y los denominados *brain-reactive-autoantibodies* (BRAA) o anticuerpos antineuronales, término que agrupa diversos autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos neuronales.⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹

La evidencia disponible acerca de la asociación entre cada uno de estos cuatro tipos de autoanticuerpos y el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en el LES se describe a continuación:

Resumen de la evidencia

La positividad persistente con títulos entre moderados y altos para aCL o anti beta2-glucoproteína-I (anti-beta2-GPI) se asocia a un mayor riesgo de diversos eventos neuropsiquiátricos en el LES.⁵⁰⁸

RS con consenso expertos 1+

Se ha hallado asociación entre la presencia de anticuerpos anti-RibP en suero o en líquido cefalorraquídeo y el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con LES. Pese a ello, la determinación de estos anticuerpos tiene una utilidad diagnóstica limitada.⁵⁰⁷

MA de E.
observacionales
2++

Aunque algunos estudios han hallado incrementos estadísticamente significativos en la concentración sérica de anticuerpos anti-MAP2 en pacientes con LES-NP respecto a pacientes con trastornos neurológicos en ausencia de LES,^{510,511} la utilidad de estos anticuerpos para el diagnóstico de LES-NP no está establecida.⁵⁰⁸

RS con
consenso
expertos
1+

Los anticuerpos contra el receptor del glutamato (de N-metil-D-aspartato) están presentes en pacientes con LES-NP difusa.⁵¹²

E.
observacional
2-

Los anticuerpos anti-RibP se asocian con la psicosis lúpica.¹⁴²

E.
observacional
2-

La determinación de anticuerpos anti-NMO constituye una determinación fundamental ante la sospecha diagnóstica de una neuromielitis óptica.⁵⁰⁸

RS con
consenso
expertos
1+

Recomendaciones

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

4.3.1.2. Técnicas de imagen

Preguntas a responder:

- ¿Cuales son las técnicas de imagen de elección en el proceso diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico?

Los resultados de las pruebas de imagen no sustentan por sí solas el diagnóstico de LES-NP sino que complementan la sospecha clínica y los resultados de laboratorio. Su función principal, así como la de otras pruebas diagnósticas no invasivas (electroencefalograma, estudios de conducción nerviosa, etc.) o invasivas (punción lumbar, biopsias, etc.), es la de descartar otras posibles causas que puedan provocar manifestaciones clínicas similares al LES-NP.⁵¹³

La respuesta a esta pregunta está basada en las recomendaciones del grupo de trabajo de la EULAR,⁵⁰⁸ tres estudios de pruebas diagnósticas⁵¹⁴⁻⁵¹⁶ y un estudio de cohortes.⁵¹⁷

Resumen de la evidencia

La RM en sus diferentes modalidades es la técnica de imagen de uso más extendido en la actualidad en el LES-NP. ⁵⁰⁸	RS con consenso expertos 1+
Las secuencias en T2 de la RM aumentan la sensibilidad de la prueba. ⁵⁰⁸	RS con consenso expertos 1+
Se ha experimentado con otros tipos de pruebas de imagen como la angio-RM, PET y SPECT pero su papel en el diagnóstico del LES-NP está por determinar. ⁵⁰⁸	RS con consenso expertos 1+
Se ha encontrado relación entre los infartos, atrofia cerebral y lesiones en sustancia blanca	E. prueba diagnóstica III

identificados por RM en pacientes con LES-NP y el deterioro cognitivo que presentan.⁵¹⁶

Las RM potenciadas en difusión y angio-RM pueden ayudar al diagnóstico etiopatogénico más preciso, pero su importancia hoy en día es aún limitada.⁵¹⁴ E. prueba diagnóstica III

La RM en manifestaciones como los estados confusionales o psicosis lúpica tiene indicación cuando existe alguna focalidad neurológica para descartar complicaciones u otras etiologías y siempre está indicada en casos con sospecha o evidencia de mielopatía.⁵⁰⁸ RS con consenso expertos 1+

En psicosis grave en pacientes con LES-NP, el déficit de perfusión identificado por SPECT en fase de remisión puede ser predictor de recaídas.⁵¹⁷ E. observacional 2-

Recomendaciones

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

4.3.1.3. Indicación de test neuropsicológicos

Preguntas a responder:

- ¿Se deben realizar test neuropsicológicos a todo paciente con sospecha de lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico?

El deterioro cognitivo es una de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES más frecuentes y de aparición más temprana.⁵⁰⁸

No hay duda de que las baterías de pruebas neuropsicológicas integrales son necesarias para una correcta evaluación, pero requieren mucho tiempo y supone un esfuerzo importante para el paciente y el profesional sanitario. Por este motivo en los últimos años se ha tratado de crear baterías de pruebas que mantengan su utilidad diagnóstica pero precisen de un menor tiempo para llevarse a cabo.⁵¹⁸

La respuesta a esta pregunta se fundamenta en las recomendaciones del grupo de trabajo EULAR⁵⁰⁸ y en cuatro ensayos clínicos.⁵¹⁸⁻⁵²¹

Resumen de la evidencia

La entrevista estructurada, por parte de profesionales de salud mental, continúa siendo la herramienta principal y de mayor validez para evaluar el estado neuropsicológico y el deterioro cognitivo de las personas con LES.⁵¹⁹ ECnA 1-

La batería de test neuropsicológicos propuesta por el ACR es una prueba sensible y específica a la hora de valorar las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, especialmente para el deterioro cognitivo.^{508,518} Consenso expertos ECnA 4/1-

Existen diversos test neuropsicológicos que pueden ser útiles para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo.⁵¹⁹ ECnA 1-

El ANAM es una batería más novedosa y útil por su coste-efectividad favorable y por requerir menor tiempo para su realización. Parece ser útil a la hora de realizar diagnóstico precoz y monitorizar el funcionamiento ECnA 1-

cognitivo posterior gracias a sus niveles de sensibilidad y especificidad.⁵²⁰

El ANAM no es capaz de identificar los dominios cognitivos específicos que se ven afectados.⁵²¹ ECnA
1-

No se ha localizado evidencia científica sobre si debe realizarse este tipo de test a todo paciente con sospecha de LES-NP

Recomendaciones

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

4.3.2. Indicación de los inmunosupresores de alta intensidad

Preguntas a responder:

- ¿Cuándo están indicados los inmunosupresores de alta intensidad en pacientes con lupus neuropsiquiátrico?

La terapia con glucocorticoides a altas dosis o en pulsos continúa siendo a día de hoy parte fundamental del tratamiento del LES, y ha demostrado repetidamente su eficacia en las fases de actividad de la enfermedad. Sin embargo, existen casos en los que este tratamiento no consigue una respuesta suficiente.^{522,523} Por otra parte, su empleo a largo plazo se ve seriamente limitado por los excesivos efectos adversos y potenciales complicaciones, lo que hace que el uso concomitante de inmunosupresores

(p.ej. CFM, AZA, MFM, etc.) sea necesario para el tratamiento en casos graves.⁵²⁴

Resumen de la evidencia

Se sugiere el tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores en el LES-NP cuando se considera que la clínica se produce como resultado de un proceso inflamatorio (síndrome confusional agudo, meningitis aséptica, mielitis, neuropatías craneales y periféricas y psicosis) una vez excluidas otras causas no relacionadas con el LES.⁵⁰⁸

Consenso
expertos
4

El tratamiento con CFM debería tenerse en cuenta para los casos más graves.²⁴⁰

ECA
1++

La CFM intravenosa es uno de los fármacos más frecuentemente empleados para el tratamiento del LES-NP grave, donde ha demostrado mayor eficacia que la MPred ev.²⁴⁰

ECA
1+

No existen evidencias sólidas acerca de la eficacia del MFM para el tratamiento del LES-NP, pero los escasos datos disponibles apuntan a una eficacia modesta.⁵²⁵

RS
2+

La AZA parece ser eficaz como tratamiento de mantenimiento para la psicosis secundaria a LES, aunque la falta de ECA al respecto impide extraer conclusiones sólidas.⁵²⁶

Serie de
casos
3

El RTX como terapia de inducción muestra una eficacia razonable para el tratamiento del LES-NP cuando los inmunosupresores convencionales han fracasado.^{527,528}

RS
Serie de
casos
2+/3

Recomendaciones

D	Se sugiere restringir el tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores para el LES neuropsiquiátrico a aquellos síndromes que son manifestación de un proceso inflamatorio subyacente (síndrome orgánico cerebral, meningitis aséptica,
---	---

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

4.4. Artritis lúpica

4.4.1. Herramientas para la valoración

Preguntas a responder:

- ¿Se debe usar una herramienta estandarizada para la valoración del estado de la artritis? Si es así, ¿cuál sería la más aconsejable?

No existe ningún índice de actividad articular específicamente diseñado para medir la artritis en pacientes con LES, si bien, los índices globales de actividad del LES (SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI, BILAG, ECLAM, etc.) incluyen la artritis como uno de sus parámetros.

En la práctica clínica actual, se suele emplear el índice de actividad DAS-28, medida agrupada a partir de los recuentos articulares desarrollada específicamente para evaluar la actividad inflamatoria de los pacientes con AR.⁵²⁹ Sin embargo, el DAS-28 no está validado para los pacientes con LES ni se han localizado estudios donde se haya estudiado la evolución de la artritis aplicando esta escala en estos pacientes. Además, teniendo en cuenta las siguientes diferencias entre la artritis de la AR y del LES, se puede dudar de que esta herramienta sea útil para los pacientes con LES de manera generalizada:

- 1- La artritis de la AR es el síntoma principal de la enfermedad y del que depende el pronóstico en términos de actividad y de daño estructural. En la AR, medir la artritis es medir la enfermedad. Esto no es así en el LES. La artritis del LES suele ser una manifestación menor y su impacto sobre

la actividad y el daño estructural es mucho menor que en las manifestaciones neurológicas, renales o cardiopulmonares.

- 2- Por definición, la artritis de la AR es crónica, poliarticular y con frecuencia erosiva y deformante. En LES, la artritis puede ser muy poco expresiva e incluye
- a. Artralgias inflamatorias con exploración aparentemente normal y ecografía articular con señal Doppler positiva
 - b. Artritis aguda migratoria intermitente
 - c. Artritis de menos de seis semanas (agudas/subagudas) de evolución, oligo-poliarticular (depende si la evaluamos mediante la exploración física o mediante ecografía Doppler), que a su vez pueden ser:
 - i. No erosivas (es lo habitual)
 - ii. Erosivas (es raro):
 1. Con erosiones tipo AR
 2. Con erosiones atípicas
 - d. Artritis de más de seis semanas de evolución (crónicas), que a su vez pueden ser:
 - i. No deformantes y no erosivas
 - ii. Deformantes y no erosivas o con erosiones atípicas (artropatía de Jaccoud)
 - iii. Deformantes y erosivas tipo AR (con o sin criterios de AR). Hay que tener en cuenta que se han descrito nódulos reumatoides y pueden detectarse factor reumatoide y anticuerpos anti-péptidos citrulinados en pacientes con LES, con o sin artritis (como hay AR sin factor reumatoide ni anticuerpos anti-péptidos citrulinados)

Dada la no existencia de evidencia disponible, las recomendaciones emitidas para esta pregunta se basan en el juicio razonado y el consenso del grupo de elaboración de la guía y del grupo de expertos.

Recomendaciones

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

4.4.2. Tratamiento

Preguntas a responder:

- ¿Qué tratamientos son eficaces y seguros para la artritis lúpica?

No se han localizado estudios donde se evalúe un tratamiento específico para la artritis lúpica. La evidencia disponible procede únicamente de resultados en subgrupos pequeños de pacientes con artritis en estudios con muestras más amplias de pacientes con LES, en su mayoría observacionales históricos y en los que se prueban una gran variedad de fármacos.

La respuesta se fundamenta en varios estudios primarios que, de una manera tangencial, presentan la eficacia de diferentes fármacos sobre las manifestaciones articulares asociadas al LES.^{243–245,273,277,279,285,313,530–534}

Resumen de la evidencia

El MTX reduce la actividad del LES, la artralgia y la artritis.²⁴³ ECA
1++

La adición de MTX permite una reducción de glucocorticoides y de la actividad lúpica global en pacientes con LES activo de predominio articular.^{243,244} ECA
1++

La CQ previene los brotes en pacientes con LES y afectación articular.³¹³ ECA
1+

Tanto el MTX como la CQ reducen el número de articulaciones inflamadas, el índice de inflamación articular, el número de articulaciones dolorosas, el índice de sensibilidad articular, la rigidez matutina y el dolor.⁵³² ECA
1+

La LEF disminuye la actividad de la enfermedad, incluido en pacientes con LES cuya manifestación predominante es la artritis.²⁴⁵ ECA
1-

<p>La AZA y la CsA son similarmente efectivas en reducir la dosis de glucocorticoides y la actividad en lupus con participación articular.⁵³⁵</p>	<p>Análisis post-hoc de ECA 1-</p>
<p>El MFM y la CFM pueden mejorar la afección articular acompañante en pacientes con NL activa.⁵³⁵</p>	<p>Análisis post-hoc de ECA 1-</p>
<p>El belimumab, tanto a dosis de 1 mg/kg como de 10 mg/kg produce mejoría de la clínica articular.²⁷³</p>	<p>Análisis post-hoc de 2 ECA 1+</p>
<p>El abatacept podría tener un efecto beneficiosos en pacientes con poliartritis como la manifestación primaria del LES.⁵³⁶</p>	<p>Análisis post-hoc de ECA 1+</p>
<p>El uso del RTX se asocia a una reducción en la actividad de la enfermedad, especialmente, en pacientes con artritis.²⁷⁹</p>	<p>E. cohorte 2-</p>
<p>El etanercept puede mejorar la artritis lúpica refractaria sin efectos adversos graves.²⁸⁴</p>	<p>E. cohorte 2-</p>
<p>El tocilizumab disminuye la actividad del lupus, principalmente debido a la mejora en la artritis y erupción cutánea.²⁸⁵</p>	<p>E. cohorte 3</p>
<p>El anakinra podría mejorar la artritis lúpica <small>533,534</small></p>	<p>Serie de casos 3</p>

Recomendaciones

A	El metotrexato y los antipalúdicos son los fármacos de elección en las manifestaciones articulares del LES.
C	Existe escasa evidencia en el uso de otros fármacos para el tratamiento específico de la artritis lúpica. La indicación concreta de cada uno de ellos, por tanto, dependerá de la clínica

	acompañante, la potencial toxicidad (incluyendo la posibilidad de embarazo) y consideraciones económicas.
√	Se recomienda hidroxiclороquina con o sin dosis bajas de glucocorticoides (o pulsos de 125 a 250 mg de metil-prednisolona) en pacientes con: artralgias inflamatorias, artritis intermitente o artritis de menos de seis semanas de evolución.
√	<p>Los pacientes que no responden al tratamiento, precisan > 5mg de prednisona (o equivalente) para su control, con síntomas que duran más de seis semanas o en los que aparecen erosiones o deformidades, deben tratarse como crónicos. El tratamiento en la artritis crónica se recomiendan las siguientes pautas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metotrexato como fármaco de elección - Si a dosis plenas y subcutáneas no se obtiene respuesta satisfactoria en tres meses, añadir (o cambiar) a otro fármaco modificador de la enfermedad sintético (leflunomida, azatioprina, ciclosporina A o micofenolato) teniendo en cuenta las demás manifestaciones del LES y la toxicidad de cada fármaco modificador de la enfermedad sintético <p>Si no responde en tres meses, se recomienda añadir terapia biológica, en concreto, debería empezarse por belimumab. Si en seis meses no se logra la remisión, podrían utilizarse rituximab, abatacept, etanercept, tocilizumab u otros fármaco modificador de la enfermedad biológicos, si bien, a diferencia del belimumab, ninguno de ellos tiene indicación autorizada en LES</p>

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

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

Para más información consulte:

https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DHPC_Tocilizumab_27062019.pdf

4.5. Manifestaciones muco-cutáneas

4.5.1. Herramientas para la valoración del lupus cutáneo

Preguntas a responder:

- ¿Se debe usar una herramienta estandarizada para la valoración del status de enfermedad? Si es así, ¿cuál sería la más aconsejable?

Poco se conoce acerca del curso de las lesiones cutáneas en el LES y el tiempo necesario para que los pacientes presenten respuesta al tratamiento.

Los índices de actividad SLEDAI, BILAG y SLAM son sensibles en la detección de la presencia de manifestaciones mucocutáneas en el LES, pero no permiten conocer adecuadamente el impacto del tratamiento sobre la actividad de las mismas.

Resumen de la evidencia

Los índices utilizados para evaluar la actividad del LES (SLEDAI, BILAG, SLAM) no permiten identificar las secuelas cutáneas y el impacto del tratamiento.

El índice de actividad y severidad del LEC (CLASI) es una herramienta útil para evaluar la actividad y las secuelas de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso.⁵³⁷ Opinión expertos 4

La actividad del CLASI se correlaciona con la evaluación global realizada por el especialista y el paciente.⁵³⁸ E. observacional 2-

El CLASI permite realizar estudios comparativos y su estandarización puede ser útil en investigación clínica.⁵³⁹ E. observacional 3

El CLASI del daño se correlaciona con la duración de la enfermedad.⁵⁴⁰ E. observacional 2+

El CLASI permite clasificar la afectación cutánea del LES en leve moderada y grave. ⁵⁴¹	E. cohortes 2-
El CLASI permite identificar los pacientes cuyas lesiones cutáneas van a responder al tratamiento. ⁵⁴¹	E. cohortes 2-
El CLASI parece un instrumento fiable para su uso por reumatólogos. ⁵³⁹	E. observacional 2-
El CLASI se correlaciona con las escalas de medición de actividad global y daño del LES (SELENA-SLEDAI, SLICC/ACR DI). ⁵⁴²	E. observacional 3
El CLASI revisado es un instrumento valioso para la evaluación clínica de la actividad y el daño en diferentes subtipos de la enfermedad. ⁵⁴³	E. cohortes 2-

Recomendaciones

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

4.5.2. Tratamiento tópico

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la efectividad, seguridad y coste-efectividad de las terapias tópicas en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico con manifestaciones cutáneas? ¿En qué situaciones estarían indicadas?

Resumen de la evidencia

Los glucocorticoides tópicos de alta/media potencia son eficaces reduciendo el eritema y la descamación de las lesiones de lupus cutáneo agudo, subagudo y crónico.⁵⁴⁴ ECA
1+

Existe cierta evidencia de que el tacrolimus tópico puede ser eficaz reduciendo el eritema y el edema de las lesiones cutáneas de lupus localizadas en la cara.⁵⁴⁵ ECA
1+

La crema con pimecrolimus para el LED parece ser una opción segura y clínicamente eficaz.⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁸ ECA
E. de casos
2-

El tacrolimus al 0,1% puede ser una alternativa eficaz en pacientes con manifestaciones cutáneas resistentes en el lupus^{549,545} y en las lesiones cutáneas de otras enfermedades del colágeno.^{546,550} E. de casos
2-
ECA

El tacrolimus tópico produce menos efectos secundarios locales (telangiectasias) que el propionato de clobetasol.^{551,546} RS
1-
ECA

No existen análisis de coste-efectividad de las terapias tópicas para las manifestaciones cutáneas del LES.

Recomendaciones

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

4.6. Síndrome antifosfolípido

4.6.1. Anticuerpos antifosfolípido

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son los tipos y combinaciones de anticuerpos antifosfolípido que aumentan el riesgo de trombosis en personas con lupus eritematoso sistémico?

Los AAF se consideran un factor de riesgo de trombosis, tanto en presencia como en ausencia de una enfermedad autoinmune concomitante como el LES.⁵⁵² Sin embargo, la frecuencia real de tromboembolismo puede variar dependiendo del tipo, nivel sérico y persistencia en el tiempo de cada uno de los AAF individuales.

Resumen de la evidencia

El AL confiere un aumento del riesgo de trombosis en pacientes con LES.^{553,554} E. cohortes
RS
2+

Los aCL aumentan el riesgo de trombosis en pacientes con LES solo si se combinan con AL o, en el caso de detectarse de forma aislada, estar presentes a títulos medio-altos de forma persistente (positivos en más determinaciones que negativos).⁵⁵³ E. cohortes
2+

Las combinaciones de AAF aumentan en general el riesgo de trombosis, siendo la positividad para AL, aCL y anti- β 2-GPI la que se asocia a una mayor probabilidad de eventos tromboembólicos asociados.^{151,249} E. cohortes
2+

Los anticuerpos aPS/PT pueden ser en el futuro marcadores de riesgo trombótico en pacientes con LES, particularmente si se combinan con otros AAF.¹⁵⁹ E. cohortes
2+

Recomendaciones

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

4.6.2. Prevención y tratamiento de las complicaciones trombóticas

Preguntas a responder:

- ¿Cuáles son las medidas preventivas y de tratamiento para las complicaciones trombóticas en personas con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolípido?

Los pacientes con LES tienen mayor riesgo de trombosis. Se ha estimado que hasta una cuarta parte de los pacientes con LES fallecen por complicaciones trombóticas.¹⁷ La edad de aparición de la trombosis en el LES es menor que en la población general. Si bien los factores de riesgo cardiovascular clásico juegan, un papel importante en el desarrollo de ECV, otros elementos diferentes se añaden para explicar la alta incidencia de trombosis en pacientes con LES.⁵⁵⁵ Entre ellos, el más importante es la presencia de AAF, siendo los más relevantes los aCL y el AL.

La mayoría de estudios centrados en la prevención y tratamiento de las trombosis en pacientes con AAF incluyen individuos tanto con como sin lupus, por lo que no es fácil discriminar medidas específicas para pacientes con LES y AAF. En general, se aplican las recomendaciones generales para pacientes con SAF, considerándose que el diagnóstico concomitante de lupus implica, per se, un incremento del riesgo de trombosis.⁵⁵⁶

Tras producirse una trombosis en pacientes portadores de AAF, las preguntas que surgen son básicamente dos: ¿el tratamiento a largo plazo debe ser más intenso que en pacientes con clínica similar y sin AAF?; ¿implica la presencia de AAF una diferencia en la duración del tratamiento? Para responder ambas preguntas disponemos de una serie de estudios, observacionales y ensayos clínicos, recogidos y analizados en una reciente RS por parte de la Task Force en el 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Sin embargo, muchas de las conclusiones están limitadas de forma importante por cuestiones como el exceso de representación en de pacientes con trombosis venosas y, sobre todo, por la

dificultad en los ensayos clínicos para mantener de forma efectiva la anticoagulación de alta intensidad. No existen es este capítulo estudios específicos en pacientes con LES, por lo que las conclusiones están basadas en estudios que combinan pacientes con SAF primario y secundario.

Resumen de la evidencia

Los antipalúdicos disminuyen el riesgo de trombosis en pacientes con LES, con y sin AAF. ^{249,556,557}	Estudio de cohortes RS 2+
La aspirina a dosis bajas disminuye el riesgo de trombosis en pacientes con AAF, con una reducción del riesgo a la mitad en pacientes con LES y AAF. ^{556,558}	RS MA 2+
La anticoagulación con un INR diana entre 2,0 y 3,0 es suficiente en SAF con eventos trombóticos sólo venosos. ⁵⁵⁶	RS 1+
Los pacientes con SAF y trombosis arteriales se podrían beneficiar de anticoagulación con un INR diana >3,0 o la combinación anticoagulantes con INR 2,0-3,0 + aspirina a dosis bajas. ⁵⁵⁶	RS 2+
Los pacientes con SAF y trombosis se benefician de anticoagulación de forma indefinida ⁵⁵⁶ .	RS 2+
No existen hasta la fecha estudios en los que se evalúe el impacto del control de los factores de riesgo vascular sobre el riesgo de trombosis, inicial o recurrente, en pacientes con LES y AAF.	

Recomendaciones

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

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

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

Para más información consulte:

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

Comentario de los coordinadores clínicos de la GPC:

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

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

5. Salud sexual y reproductiva

5.1. Embarazo

5.1.1. Planificación del embarazo

Preguntas a responder:

- ¿Cuál sería la planificación del embarazo en mujeres con lupus eritematoso sistémico que maximice las posibilidades de éxito?

El LES es una enfermedad multisistémica autoinmune que afecta principalmente a mujeres en edad fértil, por lo que el embarazo es una situación potencialmente frecuente en este grupo de pacientes. Existe un elevado número de complicaciones médicas y obstétricas que pueden complicar la gestación en mujeres con LES. Sin embargo, una adecuada planificación y manejo del embarazo en unidades multidisciplinarias especializadas aumenta de forma muy significativa las probabilidades de éxito.⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹

Resumen de la evidencia

La presencia de AAF se asocia con pérdidas fetales, prematuridad y trastornos hipertensivos del embarazo.⁵⁶² RS+MA
1+

La nefritis activa se asocia con prematuridad y la historia de nefritis se relaciona con preeclampsia. Ambas se asocian con hipertensión arterial gestacional.⁵⁶² RS+MA
1+

La actividad del LES durante la gestación, la hipertensión materna y el tratamiento con prednisona con una dosis mayor de 20mg/día durante el embarazo se asocian con prematuridad.⁵⁶²⁻⁵⁶⁴ RS+MA
E.
observacional
1+/2+

La actividad del LES y la historia de proteinuria > 0,5 g/día se asocian con pérdidas fetales. ^{563,564}	E. observacional 2+
El retraso en el crecimiento intrauterino se relaciona con niveles bajos de C3 o C4, con la hipertensión materna y con la ausencia de anticuerpos anti-Ro. ⁵⁶³	E. observacional 2+
Las madres con anticuerpos anti-Ro tienen un riesgo en torno al 2% de que sus hijos sufran bloqueo cardíaco congénito. ⁵⁶⁵	E. observacional 2+
Los expertos recomiendan la planificación del embarazo en una consulta preconcepcional para determinar el perfil de riesgo y ajustar el tratamiento de cara a la gestación. ^{561,566,567}	Opinión de expertos 4

Recomendaciones

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

B	Se recomienda desaconsejar el embarazo a mujeres con LES con hipertensión pulmonar o con daño orgánico grave (renal, cardíaco o pulmonar) por grave riesgo vital para la madre y el feto.
---	---

5.1.2. Seguimiento del embarazo

Preguntas a responder:

- ¿Qué monitorización específica y con qué frecuencia se debería llevar a cabo en pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico?

El LES es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres en edad fértil y, es bien conocido que tanto la enfermedad como algunos de los fármacos utilizados para su manejo son un factor de riesgo para determinadas complicaciones durante la gestación como abortos de repetición, retraso del crecimiento, prematuridad o la preeclampsia. Por otra parte, la gestación en si supone un riesgo de exacerbación de la enfermedad.^{561,566-568}

Una atención de calidad para este tipo de pacientes durante la gestación depende, en primer lugar, de un manejo controlado por un equipo multidisciplinar durante el curso de la misma. Las pacientes con LES requieren ser controladas en el contexto de una unidad de embarazo de alto riesgo, de la cual forme parte personal experto en enfermedades autoinmunes. En segundo lugar, requiere del establecimiento de un protocolo de seguimiento individualizado y bien definido. Por último, es muy importante la existencia de una Unidad de Neonatología. Sin embargo, aunque todos los autores coinciden en este concepto, el número de publicaciones en las que se describan protocolos específicos de monitorización es muy escaso, y en ningún caso se analiza comparativamente cuál de estos patrones de seguimiento es el mejor. La mayoría de los trabajos son revisiones narrativas, observaciones clínicas o series de casos.^{561,566-568}

Resumen de la evidencia

No hay estudios disponibles donde se evalúen los efectos de protocolos específicos de monitorización de la embarazada con LES.

La gestación en las pacientes con LES no debe considerarse como una condición de riesgo inaceptable para la madre y/o el feto siempre y cuando se planifique y las pacientes sean manejadas por un equipo multidisciplinar. El protocolo de seguimiento debe incluir una serie de parámetros clínicos, de laboratorio, ecográficos maternos y fetales, y ecocardiográficos fetales a realizar en cada trimestre del embarazo. Este cuidado planificado durante el embarazo puede reducir la morbimortalidad de madres y fetos.^{569,570}

E.
observacional
Casos-
controles
2+

Los resultados de la ecografía Doppler placentaria del segundo trimestre son los mejores predictores de la evolución a largo plazo del embarazo.⁵⁷¹

E.
observacional
2++

Recomendaciones

C	Se sugiere un manejo multidisciplinar de la embarazada con LES por parte del obstetra y el especialista en enfermedades autoinmunes, con la participación de otros especialistas si se considera necesario.
√	Desde el punto de vista médico, se sugiere realizar una visita en el primer trimestre, cada 4-6 semanas hasta la semana 26 de gestación y cada dos semanas desde la semana 27 hasta el parto, todo ello sujeto a modificaciones según criterios obstétricos y médicos.
√	En cada visita, se sugiere monitorizar el peso, la tensión arterial y la presencia de proteinuria, especialmente en mujeres con riesgo de nefritis lúpica y/o preeclampsia.
√	Se sugiere la determinación de C3 y C4 para monitorizar la actividad lúpica, si bien sus niveles se ven alterados por el propio embarazo.

√	No se recomienda la determinación repetida de anticuerpos antinucleares, anti-ENA y anticuerpos antifosfolípido.
√	Se sugiere que los anti-ADN se soliciten en función de la sospecha clínica de brote.
√	Se recomienda un esquema de exploraciones ecográficas similar al siguiente, siempre sujeto al criterio del obstetra: <ul style="list-style-type: none"> – Semana 8-9: ecografía de confirmación de embarazo. – Semana 12: ecografía para triple cribado de cromosopatías. En esta semana se puede hacer un primer estudio Doppler de arterias uterinas para estimar la probabilidad de preeclampsia en mujeres de riesgo (las que son anticuerpos antifosfolípido positivo, con historia de nefritis, preeclampsia y/o hipertensión arterial). – Semana 20: ecografía de malformaciones. Si no se ha hecho el Doppler de arterias uterinas en la semana 12 o si era anormal, se recomienda hacerlo en esta semana. – Semana 24: se puede repetir el Doppler de arterias uterinas por última vez si era anormal, para ver si se ha normalizado. Si no, se da definitivamente como patológico. – A partir de la semana 24, ecografías de crecimiento y Doppler umbilicales según el criterio del obstetra.
√	Cuando la embarazada tenga anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos, se sugiere monitorización regular del corazón fetal con cálculo del intervalo PR ecográfico entre la semana 16 y 34, siempre de acuerdo a los criterios del obstetra y del especialista en cardiología fetal.

5.1.3. Tratamiento con antipalúdicos

Preguntas a responder:

- ¿Se deben mantener los antipalúdicos si se produce un embarazo?
¿Cuál sería el de elección?

Las reagudizaciones durante el embarazo en las mujeres con LES han sido asociadas con daños irreversibles tanto para la madre, especialmente si afecta a órganos internos tales como el SNC o el riñón,²⁴⁸ como para el embrión-feto, en primer lugar porque podría estar expuesto a un mayor

número de medicamentos potencialmente peligrosos y, en segundo lugar, porque se ha demostrado que la actividad en sí misma es un predictor de resultados obstétricos adversos.⁵⁶¹

Los antipalúdicos, la HCQ y la CQ, han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo de brotes de la enfermedad y mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con LES. Sin embargo, durante años se ha especulado con su potencial efecto nocivo sobre el feto en desarrollo.

Resumen de la evidencia

El tratamiento con HCQ de pacientes con LES embarazadas disminuye la actividad de la enfermedad.²⁴⁸ RS
2++

La suspensión de HCQ en el primer trimestre del embarazo aumenta los brotes de la enfermedad.⁵⁷² E.
observacional
2+

El tratamiento con HCQ o CQ durante el embarazo en pacientes con LES no se relaciona con anomalías visuales o auditivas ni con un mayor riesgo de desarrollar anomalías/malformaciones congénitas en los recién nacidos. No obstante, la evidencia disponible para la CQ es menor (menor número de pacientes estudiados) que para la HCQ.^{557,573-575} RS
E. cohortes
2++/2+

No existe información sobre la seguridad de la mepacrina en el embarazo

Recomendaciones

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

5.1.4. Prevención de complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la prevención de las complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido?

Los AAF se asocian con trombosis arteriales y/o venosas y morbilidad obstétrica. Estos anticuerpos están presentes en un tercio de los pacientes con LES y su presencia se asocia a un peor resultado del embarazo en pacientes con LES.^{576,577}

La evidencia identificada para la prevención de las complicaciones obstétricas en pacientes con AAF proviene de estudios observacionales muy heterogéneos.

Resumen de la evidencia

El tratamiento de mujeres con SAF obstétrico con HBPM y AAS durante un nuevo embarazo reduce la frecuencia de abortos y muertes fetales a cifras similares a las de pacientes con mala historia obstétrica sin SAF. Sin embargo, siguen presentando una mayor tasa que los controles de complicaciones como preeclampsia, desprendimiento de placenta y retraso del crecimiento intrauterino.⁵⁷⁸ 2++

La combinación AAS + heparina es más eficaz que AAS en monoterapia en reducir el número de abortos y muertes fetales en mujeres con AAF e historia obstétrica adversa, sin embargo, esta mayor eficacia se limita al primer trimestre.⁵⁷⁹⁻⁵⁸¹ RS
MA
1-

Dadas las limitaciones de los ensayos clínicos y la ausencia de estudios enfocados a las muertes fetales, las recomendaciones de tratamiento en mujeres con SAF obstétrico siguen marcadas en gran medida por recomendaciones de expertos.⁵⁸² Opinión de expertos
4

El tratamiento con AAS preconcepcional es un factor independiente de buen pronóstico fetal en mujeres con SAF.⁵⁸³ E. observacional 2+

Las Ig intravenosas no son un tratamiento útil de las manifestaciones obstétricas del SAF.⁵⁸⁴ RS 1+

La prednisona a dosis de 10 mg/día hasta la semana 14 de embarazo puede aumentar las tasas de éxito en mujeres con SAF obstétrico refractario a tratamiento con AAS y heparina.⁵⁸⁵ Serie de casos 3

El tratamiento del SAF obstétrico y de las mujeres portadoras asintomáticas de AAF durante el embarazo se basa en la AAS y la heparina, sin embargo no existe evidencia suficiente para establecer pautas específicas.

Recomendaciones

√	Se sugiere que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico e historia de abortos precoces (≤ 10 semanas) de repetición sean tratadas con aspirina, con o sin heparina asociada.
√	Se sugiere que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico e historia de muerte fetal (> 10 semanas) o preeclampsia grave con insuficiencia placentaria sean tratadas con aspirina y heparina a dosis profilácticas.
√	Se sugiere que las portadoras asintomáticas de anticuerpos antifosfolípido sean tratadas con aspirina.
C	Se sugiere que la aspirina se inicie de manera preconcepcional.
√	Por su disponibilidad en España y su comodidad, se sugiere utilizar heparina de bajo peso molecular sobre heparina no fraccionada.
A	No se recomienda utilizar inmunoglobulinas intravenosas para el tratamiento de las manifestaciones obstétricas del síndrome antifosfolípido.

√	En casos refractarios, se puede utilizar prednisona a dosis ≤ 10 mg/día hasta la semana 14, si bien es una medida no exenta de riesgo.
---	---

5.2. Fertilidad y anticoncepción

5.2.1. Técnicas de reproducción asistida

Preguntas a responder:

- ¿Son los procedimientos de reproducción asistida seguros y eficaces en el lupus eritematoso sistémico? ¿Es segura la estimulación ovárica en mujeres con lupus eritematoso sistémico?

Las recomendaciones que se hacen sobre la seguridad y eficacia de los procedimientos de reproducción asistida, incluyendo la estimulación ovárica, en pacientes con LES se han obtenido solo de cuatro estudios observacionales y ninguno de ellos tiene como objetivo principal responder a las preguntas planteadas. Todos incluyen no solo pacientes con LES sino también pacientes con SAF.

Resumen de la evidencia

La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los procedimientos de reproducción asistida en el LES es muy escasa y de muy baja calidad metodológica.

Los brotes graves de LES y el síndrome de hiperestimulación ovárica no parecen ser frecuentes en mujeres sometidas a tratamientos de estimulación ovárica.^{586,587}

E.
observacional
2-

La reactivación de la enfermedad es menor si las pacientes se encuentran en remisión.⁵⁸⁷

E.
observacional
2-

La multigestación es común. La prematuridad puede alcanzar hasta el 50 % de los nacidos y más de un tercio de ellos pueden presentar complicaciones asociadas a esta prematuridad.⁵⁸⁶ E. observacional 2-

Recomendaciones

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

5.2.2. Métodos anticonceptivos

Preguntas a responder:

- ¿Qué métodos anticonceptivos son seguros en mujeres con lupus eritematoso sistémico?

En la elección de un método anticonceptivo en pacientes con LES se deben de tener en cuenta los efectos secundarios de estos fármacos. Potencialmente, los estrógenos pueden incrementar el riesgo de trombosis y de reactivación del LES.

Según un estudio observacional publicado en 2011, el 78% de las pacientes con LES menores de 45 años con riesgo de embarazo no deseado había usado contracepción en los últimos tres meses, sin embargo, sólo el 41% habían recibido consejo sobre contracepción en el año anterior.⁵⁸⁸

Resumen de la evidencia

<p>El uso de contraceptivos hormonales combinados no conducen a un aumento de los brotes ni de la actividad de la enfermedad en las pacientes con LES estable o inactivo, sin antecedentes de eventos tromboembólicos, sin AAF, sin ECV o del hígado, no fumadoras y con edades inferiores a 35 años.⁵⁸⁹</p>	<p>ECA 1++</p>
<p>Los compuestos con progesterona son efectivos, bien tolerados y no aumentan la incidencia de exacerbaciones.^{589,590}</p>	<p>RS E cohortes 2++/2-</p>
<p>Las mujeres con LES tienen mayor riesgo de tromboembolismo, particularmente las que tienen AAF positivo. Hay una tendencia a la asociación entre historia de uso de anticonceptivos hormonales y tromboembolismos.⁵⁸⁹</p>	<p>RS 2++</p>
<p>Los DIU no provocan la aparición de brotes ni parecen aumentar las infecciones del tracto genital. Sin embargo la evidencia disponible es más escasa.⁵⁸⁹</p>	<p>RS 2++</p>

Recomendaciones

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

6. Comorbilidad

6.1. Riesgo cardiovascular

6.1.1. Nivel de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular

Preguntas a responder:

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

La ECV es una causa común e importante de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con LES.⁵⁹¹ Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular aparecen precozmente en el curso de la enfermedad y en pacientes más jóvenes, comparativamente con la población general. Adicionalmente, los pacientes con LES presentan otros factores de riesgo en el desarrollo de la ECV, entre los que cabe citar el uso de glucocorticoides, la actividad y el daño asociados al LES.⁵⁹²

Resumen de la evidencia

Los pacientes con LES presentan un aumento del riesgo de eventos cardiacos^{251,593} y de enfermedad coronaria respecto al resto de la población.⁵⁹⁴ En concreto, los pacientes con LES presentan un riesgo de IAM entre dos y 10 veces superior^{595,596} y entre una y tres veces más probabilidad de ser ingresado con insuficiencia cardiaca congestiva que sus controles emparejados por sexo y edad.⁵⁹⁵

Los pacientes con LES presentan una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas y un espesor íntima-media aórtico anormal de forma más frecuente.⁵⁹⁷ La tasa de aterosclerosis es entre 2,4⁵⁹⁸ y 4,7 veces

E.
transversal
E. cohorte
E. casos-
controles
RS
2+

mayor⁵⁹⁹ y la tasa de aterosclerosis subclínica llega a ser hasta 18,8 veces mayor que la población general.⁶⁰⁰

El RR de sufrir un ACV se encuentra incrementado,^{595,596,601} llega a ser hasta siete veces superior a lo que cabría esperar, en función de los factores de riesgo vasculares.⁶⁰² Sin embargo, no se han observado diferencias con la población general en las tasas de enfermedad vascular periférica.⁵⁹⁵

Entre los factores de riesgo asociados a la ECV se encuentran:

- Colesterol elevado.^{603,594,604,605,598,600}
- Tabaquismo.^{603,606,607}
- Hipertensión.^{603,605,598,600}
- Diabetes.⁶⁰⁸
- Sexo varón.^{603,609,593,610,611,599}
- Edad: la edad avanzada es predictor independiente de ECV en LES,^{612,603,594,609,604,610,611,605,613,598,599,614,607,608} así como la edad en el momento del diagnóstico.^{614,597}
- La propia enfermedad.⁵⁹⁴
- Actividad de la enfermedad.^{603,607}
- Duración de la enfermedad.^{610,613,614}
- Daño acumulado.^{609,611,613,600}
- AAF.^{603,601,610,606,607}
- Proteína C reactiva.^{611,606,613,615}
- Leptina y HDL proinflamatoria.⁶⁰⁸
- Homocisteína, C3 y C5a.⁶¹⁴

E. cohorte
E. casos-
controles
E.
transversal
2+

El efecto de diferentes fármacos sobre el riesgo de ECV es variable. De los que existe más información son:

- Glucocorticoides: disminuyen la inflamación sistémica y la aterogénesis pero exacerba múltiples factores de riesgo tradicionales.⁵⁹⁵ En pacientes con un uso al momento del estudio de 20 mg/día o más de glucocorticoides se presenta un aumento sustancial en el riesgo de eventos cardíacos.⁵⁹³ El uso de prednisona se ha asociado a la calcificación de la válvula aórtica.⁶¹⁵

RS
E. cohorte
E. casos-
controles
2+

- Antipalúdicos: mejoran el perfil lipídico y glucémico y disminuyen el 50-60% de los eventos ECV.^{595,613}

En relación a la probabilidad de sufrir eventos cardiacos en función de la etnia, el riesgo es superior en pacientes afroamericanos, que tienen mayor número de factores de riesgo, frente a sus iguales caucásicos.^{616,617,606} También se han hallado diferencias en el riesgo que presentan los pacientes caucásicos e hispanos, con una menor probabilidad de aparición en estos últimos.^{611,606} Sin embargo, no se han observado diferencias étnicas en el riesgo de eventos trombóticos arteriales ni venosos.⁶¹⁰

E.
transversal
E. casos-
controles
E. cohorte
2+

La frecuencia con la que se debe evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes con LES no ha sido establecida ni analizada en ningún estudio.⁶¹⁹

GPC
4

No existen escalas específicas consolidadas que nos ayuden en la valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con LES.⁶²⁰

Casos-
controles
2-

Recomendaciones

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

6.1.3. Prevención de eventos cardiovasculares

Preguntas a responder:

- ¿Existen evidencias sobre dianas específicas de cifras de colesterol o solo podemos trasladar las recomendadas para otras patologías de alto riesgo cardiovascular como la diabetes?

Varios estudios han demostrado la asociación entre el LES y la arterioesclerosis prematura y está ampliamente aceptado que estos

pacientes tienen un riesgo alto de sufrir enfermedades cardiovasculares, lo cual no puede ser explicado completamente por los factores de riesgo clásicos, sino que también pueden verse implicados otros relacionados con la propia enfermedad como la inflamación sistémica crónica o el tratamiento con glucocorticoides.^{251,621}

Varios estudios observacionales, realizados la mayoría en poblaciones caucásicas, han mostrado una prevalencia significativamente mayor de dislipemia en enfermos de LES comparada con controles sanos y algunos autores hacen referencia a un “patrón de dislipemia del LES” caracterizado principalmente por niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad, y disminuidos de HDL.⁶²¹ Diversos autores sugieren que la dislipoproteinemia en estos enfermos puede tener un origen multifactorial en el que intervienen factores como el tratamiento esteroideo, la actividad de la enfermedad o la afectación renal.⁶²²⁻⁶²⁴ La hipercolesterolemia se ha identificado en varios estudios como factor de riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes con LES.^{622,623}

No se han identificado estudios que aporten datos reveladores en relación a la cifra óptima de colesterolemia en los pacientes con LES.

Actualmente, las recomendaciones para la prevención del riesgo cardiovascular en la población general establecen unos valores óptimos de colesterol en sangre en función de los factores de riesgo de los sujetos. Según la guía para prevención del riesgo cardiovascular del 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología,⁶²⁵ para personas con bajo riesgo cardiovascular el nivel de colesterol total recomendado es menor 5 mmol/l (aproximadamente 190 mg/dl) y el LDL menor de 3 mmol/l (115 mg/dl), mientras que para individuos con alto riesgo se recomienda un LDL por debajo de 2,5 mmol/l (96,5 mg/dl), y 1,8 mmol/l (69,5 mg/dl) si se trata de muy alto riesgo. Aunque no hay recomendaciones específicas establecidas para pacientes con LES, sí incluyen a ésta patología en el grupo de enfermedades con riesgo cardiovascular aumentado.

Por su parte, la Asociación Americana de Cardiología, en sus recomendaciones del 2013⁶²⁶ se centra en el tratamiento hipolipemiente y hace referencia a los valores previamente establecidos por el NCEP (*National Cholesterol Education Program*), que establece como nivel de colesterol deseable una concentración menor de 200 mg/dl (que no óptimo), y un LDL entre 100 y 129, siendo menor de 100 mg/dl el óptimo.⁶²⁷

Resumen de la evidencia

La evidencia existente sugiere que los enfermos de LES tienen mayor prevalencia de hipercolesterolemia y un perfil lipídico más aterogénico que la población general.^{624,626-629}

E.
observacio-
nales
3

La hipercolesterolemia está presente en los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares con mayor frecuencia que en los que no los tuvieron.^{604,623,630,631}

E.
transversa-
les
E. cohortes
3

No hay evidencia disponible sobre cifras diana de colesterol específicas para los pacientes con LES.

La Sociedad Europea de Cardiología incluye al LES en el grupo de población con riesgo aumentado de sufrir eventos cardiovasculares, para los que recomienda un nivel de LDL menor de 2,5 mmol/l; esta cifra es la recomendada para los pacientes diabéticos tipo II sin enfermedad arterioesclerótica instaurada, así como una cifra de colesterol total de 4,5 mmol/l (175 mg/dl).⁶²⁵

4

Recomendaciones

√

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

6.1.4. Indicación de aspirina

Preguntas a responder:

- ¿En qué personas con lupus eritematoso sistémico está indicado el uso de aspirina?

El tratamiento antiagregante con este fármaco a una dosis entre 75 y 150 mg/día en pacientes con ECV previa produce una reducción de la mortalidad cardiovascular y de episodios vasculares mayores.⁶³²

En los pacientes con LES, se suele indicar el tratamiento con aspirina cuando existen otros factores de riesgo tales como la presencia de alguna ECV o hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, presencia de AAF y/o en pacientes fumadores.⁶³³⁻⁶³⁵

Resumen de la evidencia

El tratamiento profiláctico con bajas dosis de aspirina (75-100 mg/día) reduce el riesgo de padecer eventos trombóticos en pacientes con LES y AAF. ^{558,636}	RS con MA ECA 1+
Pacientes con LES y tratamiento continuado con aspirina pueden desarrollar resistencia al tratamiento. ^{633,634}	E. caso-control 2++/2+

Recomendaciones

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

6.1.5. Indicación de antihipertensivos

Preguntas a responder:

- ¿Hay evidencias que favorezcan el uso de determinados antihipertensivos como los bloqueantes de la angiotensina en personas con lupus eritematoso sistémico?

La escasa evidencia científica identificada relacionada con el uso de antihipertensivos en pacientes con LES se limita al uso de los IECA y de los ARA II.

Se encontraron tres estudios observacionales que estudiaron los efectos del uso de IECA y/o ARA II sobre la afectación renal, proteinuria, actividad clínica y otras medidas en los pacientes con LES.^{400,637,638}

Resumen de la evidencia

En pacientes con LES pero sin afectación renal, el uso de los IECA se asocia a una menor probabilidad de sufrir afectación renal a los 10 años y a un menor riesgo de actividad clínica de la enfermedad.⁴⁰⁰ E. observacional 2+

En pacientes con NL, el uso de IECA o ARA II se ha asociado a una reducción de proteinuria.^{637,638} E. observacional 2-

En NL con proteinuria refractaria a pesar del tratamiento inmunosupresor estándar y del uso de IECA la adición de ARA II puede tener un valor añadido.^{637,638} E. observacional 2-

Recomendaciones

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

6.2. Infección

6.2.1. Cribado de infección latente

Preguntas a responder:

- ¿Cuál debe ser el protocolo de cribado de infección latente para las personas con lupus eritematoso sistémico (tuberculosis, VHC, VHB, citomegalovirus...)?

Los pacientes con LES tienen un alto riesgo de infecciones y estas son una causa importante de mortalidad y morbilidad.⁶³⁹

La descripción de los protocolos de cribado de infecciones latentes como la tuberculosis, la hepatitis B o C, el citomegalovirus, etc., se ha basado en la revisión del documento de consenso de EULAR para el seguimiento de los pacientes con LES en la práctica clínica¹⁰ y el estudio de Yilmaz *et al*.⁶⁴⁰

Resumen de la evidencia

Parece que hay una menor concordancia entre las pruebas en pacientes con LES con infección por tuberculosis latentes, en los valores de corte del TST <5. Simultáneamente, el QFT-G parece estar menos influenciado por la vacunación previa y por la inmunosupresión. Por lo tanto, podría ser una prueba más fiable para la detección de infección latente tanto en las poblaciones vacunadas, como en enfermos inmunodeprimidos.⁶⁴⁰

ECnA
1-

Los pacientes con LES no tienen una mayor incidencia de la infección por VIH, VHB o VHC. Sin embargo, debido a los riesgos de reactivación de las infecciones latentes después de la terapia inmunosupresora, especialmente con glucocorticoides a dosis altas, los pacientes con algún factor de riesgo deben ser examinados para VIH, VHB y VHC antes de administrar estos medicamentos. Adicionalmente, el citomegalovirus podría ser considerado durante el tratamiento inmunosupresor.¹⁰

GPC
4

Recomendaciones

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

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

6.2.2. Vacuna antineumocócica

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la seguridad y eficacia de la vacunación antineumocócica en las personas con lupus eritematoso sistémico? ¿Se debe administrar esta vacuna a todos los pacientes?

Las infecciones (especialmente las respiratorias) junto con la ECV son las mayores causas de muerte entre los pacientes con LES.^{641,642}

Según las recomendaciones del Comité de Prácticas de Inmunización de Estados Unidos (*Advisory Committee on Immunization Practices*), los pacientes con enfermedades crónicas deberían recibir vacunación antineumocócica y antigripal.⁶⁴³ En esta misma línea, las recomendaciones EULAR, instan a la vacunación antineumocócica a los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes, incluso cuando son tratados con fármacos inmunosupresores.⁶⁴³⁻⁶⁴⁵ Sin embargo, su seguridad e inmunogenicidad en pacientes reumatológicos ha sido discutida.⁶⁴² Las bacterias encapsuladas como el neumococo, haemophilus influenzae, y meningococo son los principales agentes infecciosos en pacientes con respuesta inmunológica anormal, como son los pacientes con LES.⁶⁴⁶

Resumen de la evidencia

<p>Los pacientes con LES pueden ser inmunizados de forma segura y con éxito contra el neumococo aunque parecen presentar una tasa menor de seroconversión que los sujetos sanos.⁶⁴⁷⁻⁶⁵⁰</p>	<p>ECA ECnA 1+/2+</p>
<p>Los fármacos inmunosupresores no se asociaron de manera significativa con la respuesta a la vacuna.⁶⁴⁸⁻⁶⁵²</p>	<p>ECA ECnA E. observacional 1+/2+/2-</p>
<p>La administración simultánea de múltiples vacunas no parece afectar a la seguridad y la terapia no influye significativamente en la inmunogenicidad.⁶⁵²</p>	<p>E. observacional 2-</p>
<p>La actividad de la enfermedad (incidencia de brotes, SLEDAI) no cambia tras la inmunización con la vacunación antineumocócica,^{647,651,653,652} si bien los estudios excluyeron de forma sistemática a pacientes en brote o con enfermedad grave.</p>	<p>ECA ECnA E. observacional 1+/1-/2-</p>
<p>No se ha encontrado evidencia sobre la inmunización de pacientes con LES durante el embarazo.</p>	

Recomendaciones

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

6.3. Cáncer

Preguntas a responder:

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

La asociación entre cáncer y LES se ha investigado durante años. Desde la década de 1970 han ido surgiendo múltiples informes que sugieren un riesgo incrementado de padecer cáncer en pacientes con LES.⁶⁵⁴

Según diversos estudios realizados en diferentes cohortes parece que los pacientes con LES tienen hasta un 25 % más de riesgo de desarrollar alguna neoplasia (RR: 1,15-1,25), especialmente en el caso del linfoma no-Hodgkin, en el que la prevalencia parece que llega a ser tres veces mayor a la de la población general. Otras neoplasias de mayor representación en pacientes con LES son el cáncer pulmonar, cáncer hepatobiliar y el cáncer cervicouterino.⁶⁵⁵

Además, parece que la exposición a medicamentos citotóxicos e inmunosupresores puede aumentar la susceptibilidad de estos pacientes.⁶⁵⁴

Resumen de la evidencia

Se estima solo un pequeño aumento del riesgo de cáncer en general en el LES en comparación con la población general. Sin embargo, se presenta un mayor riesgo de cáncer de tipo hematológico (linfomas y leucemias),⁶⁵⁶ especialmente, para el linfoma no Hodgkin.⁶⁵⁶⁻⁶⁵⁹ Otros tipos de cáncer en los que aparece un mayor riesgo son el cáncer de pulmón,⁶⁵⁶ el cáncer hepatobiliar,⁶⁵⁶ el cáncer de vulva,⁶⁵⁶ el cáncer de cérvix,⁶⁵⁹ cáncer de próstata,⁶⁶⁰ el cáncer de tiroides,⁶⁵⁶ y cáncer de vejiga.⁶⁵⁷

E.
observacional
E. casos-
controles
2+

En relación al riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes con LES, se ha observado que es ligeramente inferior,⁶⁵⁶ cuando no similar al de la población general, excepto cuando presentan una expresión positiva del receptor de estrógeno.⁶⁵⁵

Finalmente, parece que el riesgo de padecer cáncer se ve aumentado en pacientes con LES con una duración de la enfermedad superior a 10 años, con daño orgánico, participación hematológica y altas dosis acumuladas de CFM.⁶⁵⁷

Aunque algunos estudios muestran que la recepción global de procedimientos de detección del cáncer en pacientes con LES es relativamente alta y comparable a la población general;⁶⁶¹ otros estudios revelan que las mamografías, la detección del cáncer colorrectal y las pruebas de Papanicolaou pueden ser pasadas por alto dentro de la rutina de seguimiento del LES.⁶⁶²

En este sentido, existe evidencia de que las pacientes con LES presentan una prevalencia más alta de infección por VPH, que es aún mayor con el uso de inmunosupresores, una historia de cuatro o más parejas sexuales y/o un historial de infección previa por VPH.⁶⁶³ Además, el tratamiento con CFM intravenosa y el aumento de la dosis de ésta se ha asociado con el desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial.⁶⁶⁴

E. transversal
E.
observacional
2+

Recomendaciones

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

6.4. Osteoporosis

6.4.1. Indicación de densitometría ósea

Preguntas a responder:

- ¿Se debe realizar densitometría ósea a todas las personas con lupus eritematoso sistémico? Si es así, ¿cuál debería ser la periodicidad?

La prevalencia de la osteopenia y la osteoporosis en pacientes con LES oscila entre el 25-46 % y 4-23 %, respectivamente.^{665,666} El propio LES supone un factor de riesgo independiente para la baja DMO, pero existen factores de riesgo adicionales que pueden concurrir, como son la terapia con glucocorticoides y la alta prevalencia de déficit de vitamina D, entre otros.^{665,666}

La determinación de la DMO mediante densitometría ósea permite detectar osteoporosis y, de esta manera, poner en marcha tratamientos y medidas preventivas eficaces, incrementando la masa ósea y/o evitando ulteriores pérdidas y reduciendo el riesgo de fractura.⁶⁶⁶

Resumen de la evidencia

Aunque algunos autores sugieren que la osteoporosis grave es poco común en los pacientes con LES,⁶⁶⁷ otros revelan tasas entre el 39% y el 41,8% para la osteopenia y entre el 3,9% y el 14,6% para la osteoporosis.⁶⁶⁸ Parece que en el LES está relacionada no solo con disminución de la DMO, sino también con cambios en la geometría del hueso, con un incremento de la fragilidad ósea y, por tanto, del riesgo de fractura.⁶⁶⁹

Casos-
cotroles
2+

La heterogeneidad de la reducción de la DMO entre los diferentes pacientes con LES, pone de relieve en la necesidad del uso selectivo de la DMO en pacientes con LES, especialmente, aquellos tratados con glucocorticoides.⁶⁶⁷

Casos-
cotroles
2+

Las pacientes con LES sufren una pérdida ósea trabecular y cortical, independiente del tratamiento con glucocorticoides e indicativa de mayor riesgo de fractura.^{667,670}

Casos-
controles
2+

La relación entre el tratamiento con glucocorticoides y la baja DMO,^{667,670,671,668} acorde a la dosis,⁶⁷² la dosis acumulada del fármaco⁶⁷³ y la duración del tratamiento⁶⁷⁴, sugiere que las mujeres con LES en tratamiento con glucocorticoides podrían beneficiarse de la monitorización regular de la DMO.

Casos-
controles
2+

Otros factores de riesgo de DMO baja en pacientes con LES son bajos IMC,⁶⁷² estado posmenopáusico,⁶⁷⁵ la deficiencia de vitamina D,⁶⁷² la duración de la enfermedad^{671,674} y el uso de antipalúdicos.⁶⁷² Estos resultados subrayan la importancia de la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la osteoporosis en el LES, especialmente en pacientes posmenopáusicas en tratamiento con glucocorticoides.⁶⁷²

E.
observacional
E. casos-
controles
2+

El riesgo de fractura en pacientes con LES se incrementa con la edad, la duración del LES, la disminución de la DMO de la cadera, la duración del uso de glucocorticoides y las dosis acumuladas.^{673,674}

E. casos-
controles
E. cohorte
2+

Recomendaciones

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

6.4.2. Prevención de la osteoporosis esteroidea

Preguntas a responder:

- ¿Qué medidas se deben tomar para prevenir la osteoporosis esteroidea en personas con lupus eritematoso sistémico?

Desde hace décadas, los glucocorticoides han sido ampliamente utilizados como tratamiento de pacientes con LES para el control de la enfermedad. Sin embargo, el uso de estos fármacos, unido a la propia patología, ha demostrado ser un factor importante en la disminución de la DMO y en el aumento del riesgo de fracturas.⁶⁶⁶ A pesar de que la patogenia de la osteoporosis esteroidea es compleja, podría resumirse de la siguiente manera.^{666,676}

- *Alteración de la homeostasis del calcio.* Los glucocorticoides causan una disminución de la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal, además de un aumento en su excreción renal. En caso de no corregirse, esta alteración del metabolismo cálcico puede estimular la hormona paratiroidea, originando un aumento en el remodelado óseo y la consiguiente pérdida de hueso.
- *Reducción en la formación ósea.* Los glucocorticoides inhiben la producción, proliferación, maduración y actividad de los osteoblastos, que son las células productoras de matriz ósea, a la vez que incrementan la apoptosis de osteoblastos maduros y osteocitos. La inhibición de la formación ósea también puede ser debida a la disminución en la producción y acción de diferentes factores de crecimiento y diversas citocinas.
- *Hipogonadismo.* La disminución de la producción de hormonas sexuales, a través de múltiples mecanismos, también juega un papel importante en la pérdida ósea producida por glucocorticoides, contribuyendo al aumento de resorción ósea, tanto en el hombre como en la mujer y a cualquier edad.

El efecto de los glucocorticoides sobre el hueso se desarrolla en dos etapas: inicialmente ocasionan una fase rápida en la que se incrementa la reabsorción ósea,^{672,677,678} seguida por una fase más lenta y progresiva en la que la formación de hueso queda reducida.^{676,679} La tasa más rápida de pérdida ósea ocurre entre el 6º y el 12º mes de tratamiento, siendo similar en la columna lumbar y el cuello femoral. La velocidad de dicha disminución se duplica o triplica en pacientes tratados con glucocorticoides a largo plazo, condicionando un mayor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.⁶⁷⁹

Por todo ello, y teniendo en cuenta que una prevención efectiva podría reducir significativamente la morbilidad y mortalidad relacionadas con la osteoporosis esteroidea,⁶⁸⁰ es preciso considerar la protección ósea en pacientes con LES tratados con glucocorticoides.

Resumen de la evidencia

El uso combinado de calcio (1200 mg/día) y calcitriol (0,5 µg/día) y el uso exclusivo de calcio mostraron un efecto protector, aunque no significativo frente a placebo, sobre la DMO en mujeres premenopáusicas con LES en tratamiento con glucocorticoides ($\geq 7,5$ mg/día de prednisona).⁶⁸¹

ECA
1+

La combinación de raloxifeno (60 mg/día) y calcio (1200 mg/día) mantiene estable la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con glucocorticoides (≤ 10 mg/día de prednisona).⁶⁸²

ECA
1+

El tratamiento con calcitriol (0,5 µg/día) y calcio (1 g/día) estabilizó la DMO de la columna lumbar en mujeres premenopáusicas con LES en tratamiento prolongado con glucocorticoides (prednisona $\geq 7,5$ mg/día), mientras que el alendronato (70 mg/semana) administrado con calcio incrementó la DMO en la columna lumbar y la cadera.⁶⁷⁹

ECA
1-

La administración de calcitriol (0,5 µg/día) y calcio (1 g/día) en mujeres con hipogonadismo en tratamiento con prednisona (≥ 10 mg/día), no protegió de la reducción de la DMO a nivel lumbar y distal del radio. Sin embargo, la DMO lumbar mejoró con el uso de estrógenos equinos (0,625 mg/día durante tres semanas), medroxiprogesterona (5 mg/día durante 12 días) y calcio combinados.

ECA
1-

Tanto la TRH como el calcitriol incrementaron el nivel sérico de osteocalcina, indicando la existencia de formación ósea.⁶⁸³

El uso de suplementos de vitamina D (25000 unidades/mes) y calcio (500 mg/día) en mujeres fértiles no protegió de la disminución de la DMO en la columna lumbar. En un estudio. Por el contrario, la adicción de pamidronato disódico (100 mg/día) preservó la DMO al mismo nivel.⁶⁸⁴

ECA
1-

Dosis de prednisona $\geq 7,5$ mg/día provocaron pérdida de DMO a nivel lumbar, aunque no en la cadera. Por otro lado, bajos niveles séricos de calcidiol (25-hidroxitamina-D) se relacionaron con disminución de la DMO, mientras que altos niveles presentaron un aumento en ésta, tanto a nivel lumbar como en la cadera. El uso basal de agentes inmunosupresores (exceptuando glucocorticoides y antipalúdicos) también estuvo asociado con incremento de la DMO en la columna lumbar.⁶⁷²

E. cohortes
2+

Existen GPC en las que se recomiendan medidas concretas de prevención y tratamiento de la osteoporosis esteroidea en función de la dosis diaria de prednisona y la presencia de otros factores de riesgo que son aplicables al LES.⁶⁸⁵

GPC

Recomendaciones

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

Anexos

Anexo 1. Criterios clasificatorios de LES

Criterios de clasificación para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), revisados en 1997.¹¹⁶

1. Eritema malar	Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Eritema discoide	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad	Eritema como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. Úlceras (aftas) orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
5. Artritis	No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón o derrame articular
6. Serositis	a) Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico, roce pleural o derrame pleural o b) Pericarditis: documentada mediante ECG, roce pericárdico o derrame pericárdico
7. Afectación renal	a) Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/24 h o mayor de 3+ si no se cuantifica o b) Presencia de cilindros en el sedimento de orina (hemáticos, granulares, tubulares o mixtos)
8. Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de toxicidad medicamentosa y trastornos metabólicos (uremia, cetoacidosis, alteraciones electrolíticas)
9. Afectación hematológica	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis o b) Leucopenia menor de 4.000/mm ³ en 2 o más ocasiones o c) Linfopenia menor de 1.500/mm ³ en 2 o más ocasiones o

	d) Plaquetopenia menor de 100.000/mm ³ en 2 o más ocasiones en ausencia de toxicidad medicamentosa
10. Trastornos inmunológicos	a) Títulos elevados de anticuerpos anti-ADN nativo o b) Presencia de anticuerpos anti-Sm o c) Presencia de AAF objetivados en base a: - Niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM - Presencia de anticoagulante lúpico demostrada mediante métodos estandarizados - Pruebas falsamente positivas para sífilis en 2 ocasiones separadas al menos por 6 meses, confirmadas mediante la prueba de inmovilización del treponema o por la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS)
11. ANA	Presencia de un título anormal de ANA determinado mediante inmunofluorescencia o una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos asociados al síndrome "lupus inducido por fármacos"

Nota: Para clasificar a un sujeto como paciente con LES debe cumplir 4 o más de los 11 criterios durante cualquier intervalo de la historia de la enfermedad. AAF: anticuerpos antifosfolípido.

Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES), revisados en 1982.

Todos los criterios son los mismos que los revisados en 1997, excepto en criterio 10 (trastornos inmunológicos)	
Criterios revisados en 1982	Criterios revisados en 1997
a) Fenómeno LE positivo o b) Títulos elevados de anticuerpos anti-ADN nativo o c) Presencia de anticuerpos anti-Sm o d) Pruebas falsamente positivas para sífilis en 2 ocasiones separadas al menos por 6 meses, confirmadas mediante la prueba de inmovilización del treponema o por la FTA-ABS	a) Títulos elevados de anticuerpos anti-ADN nativo o b) Presencia de anticuerpos anti-Sm o c) Presencia de AAF objetivados en base a: - Niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM - Presencia de anticoagulante lúpico demostrada mediante métodos estandarizados - Pruebas falsamente positivas para sífilis en 2 ocasiones separadas al menos por 6 meses, confirmadas

mediante la prueba de inmovilización del treponema o por la FTA-ABS

Para clasificar a un sujeto como paciente con LES debe cumplir 4 o más de los 11 criterios durante cualquier intervalo de la historia de la enfermedad.

Criterios de clasificación del LES propuestos por el grupo SLICC.⁶⁸⁶

A. Criterios clínicos	
1. Lupus cutáneo agudo o lupus cutáneo subagudo	Eritema malar (no cuenta si es discoide), lupus bulloso, necrosis epidérmica tóxica (variante del LES), eritema lúpico maculopapular, eritema lúpico fotosensible, todo ello en ausencia de dermatomiositis. o Lupus cutáneo subagudo: lesiones psoriaformes no induradas y/o lesiones policíclicas anulares, que se resuelven sin dejar cicatriz aunque en ocasiones pueden dejar telangiectasias o despigmentación tras la inflamación.
2. Lupus cutáneo crónico	Eritema discoide clásico por encima del cuello (localizado) o por encima y por debajo del cuello (generalizado), lupus cutáneo hipertrófico (verrugoso), paniculitis lúpica (lupus profundus), lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, <i>chilblains</i> , solapamiento de lupus discoide/liquen plano.
3. Úlceras (aftas) orales	En cavidad oral o lengua o nasales, en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behçet, infección (herpes virus), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos.
4. Alopecia no cicatricial	Adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con pelos rotos visibles, en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, déficit de hierro y alopecia androgénica.
5. Afectación articular	a) Sinovitis en 2 o más articulaciones, caracterizada por inflamación o derrame articular. o b) sensibilidad dolorosa en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matinal.
6. Serositis	a) Pleuritis: dolor pleurítico típico durante al menos un día o roce pleural o derrame pleural. o b) Pericarditis: dolor pericárdico típico (dolor en decúbito que mejora al inclinarse hacia delante) durante al menos un día, o derrame pericárdico o roce pericárdico o pericarditis demostrada mediante ECG, todo ello en ausencia de otras causas como infección, uremia o pericarditis de Dressler.

7. Afectación renal	a) Proporción proteínas/creatinina en orina (o proteinuria de 24 h) mayor de 500 mg/día. o b) Presencia de cilindros hemáticos en el sedimento de orina.
8. Afectación neurológica	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas incluyendo tóxico/metabólicas, uremia y fármacos).
9. Anemia hemolítica	
10. Leucopenia	a) Leucopenia menor de 4.000/mm ³ al menos en una ocasión, en ausencia de otras causas conocidas como el síndrome de Felty, fármacos e hipertensión portal. o b) Linfopenia menor de 1.000/mm ³ al menos en una ocasión, en ausencia de otras causas como corticoides, otros fármacos e infección.
11. Plaquetopenia	Menor de 100.000/mm ³ al menos en una ocasión, en ausencia de otras causas conocidas como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica.

B. Criterios inmunológicos

ANA	Títulos por encima del rango de referencia del laboratorio
Anti-ADNn	Títulos por encima del rango de referencia del laboratorio (o más del doble del rango de referencia si se determinan mediante ELISA)
Anticuerpos anti-Sm	
Anticuerpos antifosfolípidos	a) Anticoagulante lúpico b) Prueba de reagina rápida positiva falsa c) Títulos medios o altos de anticuerpos anti-cardiolipina (IgA, IgG o IgM) d) Presencia de anticuerpos anti-β ₂ -glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)
Complemento	Niveles bajos de C3, C4 o CH50
Test de Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

Anti-ADNn: anticuerpos anti-ADN nativo; ANA: Anticuerpos antinucleares; ELISA: prueba inmunoabsorbente ligado a enzimas; LES: lupus eritematoso sistémico

Los criterios son acumulativos y no tienen que estar presentes al mismo tiempo. Para que un sujeto pueda ser clasificado como LES: a) debe cumplir al menos cuatro criterios, incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico o, b) tener una NL demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o anticuerpos anti-ADN nativo.

Anexo 2. Otras manifestaciones mayores en pacientes con LES

Otras manifestaciones mayores frecuentes en pacientes con LES y cómo detectarlas^{177,508,687-689}

Manifestación	Detección/manejo
Neumonitis aguda (1-9%)	Cuadro grave similar neumonía infecciosa Descartar infección Rx/TC torácico Broncofibroscopia
Hemorragia Alveolar (2%)	Tos+disnea+hemoptisis TC torácico Broncofibroscopia con lavado broncoalveolar (siderofagos) Descartar infección asociada
EPID (3%)	Disnea progresiva Rx/TC torácico (alta resolución) PFR completas Biopsia en casos dudosos
Pulmón Encogido (0,5%)	Disnea Rx+PFR completas Estudios de estimulación del n. Frénico
Miocarditis (≈7%)	Síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva Descartar toxicidad por HCQ o cardiopatía isquémica Rx+Ecocordio+ECG+patrón enzimático
Endocarditis (50% subclínica, 4% clínica)	Disnea, soplo cardíaco, fenómenos trombóticos Ecocordio (transesofágico) Descartar SAF 2°
Mielopatía (1%)	Instauración aguda RM y LCR Descartar origen isquémico (SAF 2°)
Psicosis (8%)	Dx clínico RM y LCR Descartar secundaria a fármacos
Convulsiones (6%)	Dx clínico RM + electroencefalograma
Ictus (5-18%)	Déficit focal

	Descartar: SAF 2°, arterioesclerosis, PTT, vasculitis, endocarditis, RM y LCR
Meningitis aséptica	Síndrome meníngeo Descartar origen infeccioso o por drogas (AZA, ibuprofeno) LCR
Estado confusional agudo (4,7%)	Desatar causas infecciosas y/o metabólicas, drogas y PTT RM + LCR
Neuropatía craneal (3-16%) (incluye neuritis óptica, NO)	RM Potenciales evocados (NO)
Neuropatía periférica (2-3%)	Patrones clínicos: PNP, moneuritis, poliradiculopatía EMG LCR (si poliradiculoneuritis) y biopsia de nervio (casos seleccionados)
Encefalopatía posterior reversible	Confusión+crisis+ceguera Relación con hipertensión arterial, inmunosupresión RM
Peritonitis (hasta 67% en autopsias)	Paracentesis
Enteropatía lúpica	Posibilidades: Vasculitis, trombosis (SAF), E. pierde-proteínas TC con contraste, arteriografía, angioRM Albúmina marcada / -1 anti-tripsina en heces
Pancreatitis lúpica	Posibilidad de ser inducida por drogas (AZA, diuréticos, esteroide) Analítica: amilasa, lipase ECO/TC
Hepatitis lúpica	Aumento de transaminasas hepáticas sin otra causa Biopsia hepática si persistentes

EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas; LCR: líquido cefalorraquídeo; PFR: pruebas funcionales respiratorias

Anexo 3. Autoanticuerpos como marcadores serológicos en el LES: técnicas de detección y significado clínico

- Anticuerpos anti-nucleares.

La técnica de elección para su detección es la IFI sobre células HEp-2. No específico del LES. Se presenta en otras EAS.

- Anticuerpo anti-ds-ADN

Anticuerpo marcador específico de LES. 40-70% en enfermedad activa y nefropatía lúpica. Patrón de IFI nuclear homogéneo con refuerzo periférico.

- Anticuerpo anti-U1-RNP

30-40% de todos los casos de lupus. Se asocia a fenómeno de Raynaud y enfermedad mixta de tejido conectivo.

Patrón de IFI nuclear moteado grueso.

- Anticuerpo anti-Sm

Anticuerpo marcador específico de LES. 15-30% de todos los casos.

Patrón de IFI nuclear moteado grueso

- Anticuerpo anti-SSa (Ro)

24-60%. Se asocia a LCSA (70-90%), fotosensibilidad, lupus neonatal (>90%), deficiencias de C2 y C4 (90%) y en la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren asociado a LES.

Patrón de IFI nuclear moteado fino, en ocasiones lo ANA pueden ser negativos o presentar un patrón citoplasmático en la célula HEp-2.

- Anticuerpo anti-SSb (La)

9-35%; síndrome de lupus neonatal (75%).

Patrón de IFI nuclear moteado fino.

- Anticuerpo anti-Histonas

95% en Lupus inducido por fármacos; 50-70% resto lupus; bajo título en AR (5-14%); Patrón de IFI nuclear homogéneo.

- Anticuerpo anti-Ribosoma P

Posible asociación con psicosis y hepatitis lúpica; 10% de todos los casos de lupus. Específico de LES.

Patrón de IFI difuso citoplasmático en la célula HEp-2.

- Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM y anti-beta2 glicoproteína I de clase IgG e IgM

25-30%; asociados a trombosis, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia, livedo reticularis y anemia hemolítica. No se determinan por IFI.

Anexo 4. Clasificaciones histopatológicas de la nefritis lúpica y su repercusión clínica

A4.1. Clasificación NEFRITIS LUPICA (NL) según consenso de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal ISN/RPS (2003) (adaptación de Mittal 2005)^{380,690}

CLASE I	NL Mínima Mesangial (Glomérulos normales en MO, pero con depósitos en IF)
CLASE II	NL Proliferativa Mesangial (Cualquier grado de hiper celularidad puramente mesangial o expansión de la matriz mesangial con MO, con depósitos inmunes positivos. Algún/os depósitos subendoteliales o subepiteliales pueden verse por IF o ME, pero no por MO)
CLASE III	NL Focal (glomerulonefritis extra o endocapilar que afecta <50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales sin/con alteraciones mesangiales)
CLASE III (A)	Lesiones activas: NL proliferativa focal
CLASE III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa focal y esclerosis
CLASE III (C)	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: NL focal con esclerosis
CLASE IV	NL Difusa (glomerulonefritis extra o endocapilar que engloba a ≥50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales difusos con/sin alteraciones mesangiales)
CLASE IV-S (A)	Segmentaria (<50% del glomérulo) y con lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria
CLASE IV-G (A)	Global (≥50% del glomérulo) y con lesiones activas: NL proliferativa difusa global
CLASE IV-S (A/C)	Segmentaria y con lesiones activas y crónica/esclerosantes: NL proliferativa difusa segmentaria y esclerosis
CLASE IV-G (A/C)	Global y con lesiones activas y crónicas/esclerosantes: NL proliferativa difusa global y esclerosis
CLASE IV-S (C)	Segmentaria y con lesiones crónicas inactivas cicatriciales esclerosantes: NL difusa con esclerosis segmentaria

CLASE IV-G (C)	Global y con lesiones crónicas inactivas cicatriciales esclerosantes: NL difusa con esclerosis global
CLASE V	NL Membranosa (depósitos inmunes subepiteliales global/segmentaria) o sus secuelas morfológicas por MO y IF/ME, con/sin alteraciones mesangiales) Puede combinarse con clase III o IV, en cuyo caso se diagnosticará de ambas (clase V y III o V y IV)
CLASE VI	NL con esclerosis avanzada ($\geq 90\%$ glomérulos con lesiones residuales inactivas esclerosantes globales)

Condiciones muestra:

Microscopia Óptica con un mínimo 6 glomérulos

Estudio IF con 1-2 glomérulos.

A4.2. Índices de actividad y de cronicidad³⁸⁸

Índice	Cualidad	Puntos
ACTIVIDAD (0-24)	Hiper celularidad endocapilar	0-3
	Infiltración leucocitaria	0-3
	Depósitos hialinos subendoteliales	0-3
	Necrosis fibrinoide/kariórresis	(0-3) x 2
	Semilunas epiteliales	(0-3) x 2
	Inflamación Intersticial	0-3
CRONICIDAD (0-12)	Esclerosis glomerular	0-3
	Semilunar fibrosas	0-3
	Atrofia tubular	0-3
	Fibrosis intersticial	0-3

A4.3. Correlación clínico-patológica y pronóstico según la clase histológica predominante en la primera biopsia renal^{381,385,691,692}

Clase	Incidencia	Clínica	Pronóstico
I	<5%	Ninguna microhematuria, proteinuria leves	Muy bueno
II	10-15%	Proteinuria leve-moderada. Microhematuria. No IRC ni hipertensión arterial	Bueno
III	10-30%	Proteinuria moderada. Microhematuria. Síndrome nefrítico ≤20%.	Bueno en ausencia IR, excepto si evoluciona a clase IV
IV	40-60%	Síndrome nefrítico. Sedimento activo. IR+hipertensión arterial 40-50% (Síndrome nefrítico-nefrítico)	Puede progresar a IRC, principalmente en casos refractarios
V	10-30%	Síndrome nefrítico. Sedimento inactivo.	Puede evolucionar a IRC en pacientes con persistencia de proteinuria nefrótica
VI	<5%	IRC. Proteinuria residual.	Evoluciona ERCA, TRS

IR: insuficiencia renal; IRC: insuficiencia renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4-5); TRS: tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante); SRA: Sistema Renina Angiotensina.

Nota: Las lesiones vasculares no se recogen en la clasificación OMS-ISN/RPS: 1. Vasculopatía lúpica (depósitos inmunes en pequeñas arterias y arteriolas, no inflamatoria): asintomática o leve. 2. MAT (Microangiopatía Trombótica: sola o acompañando a cualquier clase): peor pronóstico. 3. Vasculitis necrotizante (más raramente, pero puede acompañar sobre todo a las proliferativas): peor pronóstico.

A4.4. Indicaciones sugeridas para biopsias renales repetidas en pacientes con LES

Situación
- Aumento inexplicado de la creatinina sérica en cualquier momento.
- Refractoriedad a los 3-6 meses de tratamiento inducción o en fase de mantenimiento, tras 12 meses sin alcanzar remisión completa para clases III y IV.
- Incertidumbre sobre el grado de cronicidad de las lesiones renales.
- Incremento o reaparición de proteinuria nefrótica o sedimento activo.
- Sospecha nefropatía <i>de novo</i> no relacionada con el Lupus (ej.: diabetes, microangiopatía trombótica, etc).

Anexo 5. Herramientas disponibles más empleadas para evaluar el estatus de la enfermedad

Formulario del índice de actividad SELENA-SLEDAI

Ponderación	Presencia	Descriptor	Definición
8		Convulsión	Reciente (últimos 10 días). Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco. Excluir convulsión debida a daño irreversible del SNC.
8		Psicosis	Capacidad alterada para desarrollar una actividad normal debido a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcadas asociaciones desorganizadas, pobre contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y por fármacos.
8		Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función inteligente, con rápido establecimiento de manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución de conciencia con capacidad de concentración reducida e incapacidad para mantener la atención al entorno y al menos 2 de los siguientes: trastorno de la percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o actividad

			psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco.
8		Trastorno visual	Cambios retinianos de LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado seroso o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o por fármaco.
8		Trastorno de par craneal	Neuropatía sensorial o motora nueva, afectando a pares craneales. Incluye vértigo atribuible a LES.
8		Cefalea lúpica	Cefalea grave persistente: puede ser migrañosa, pero debe ser refractaria a opiáceos.
8		ACVA	Accidente(s) cerebrovascular(es) nuevo(s). Excluir aterosclerosis o causado por hipertensión arterial.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía demostrativa de vasculitis.
4		Artritis	> 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor a la palpación, tumefacción o derrame).
4		Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, con CPK/aldolasa elevadas o cambios EMG o una biopsia mostrando miositis.
4		Cilindros urinarios	Cilindros granulares pigmentados o celulares de hematíes.
4		Hematuria	>5 hematíes/campo. Excluir cálculo, infección u otra causa.

4		Proteinuria	Establecimiento nuevo o reciente aumento de más de 0,5g/24h.
4		Piuria	>5 leucocitos/campo. Excluir infección.
2		Erupción	Erupción inflamatoria en curso.
2		Alopecia	Pérdida anormal de cabello, parcheada o difusa, en curso.
2		Úlceras mucosas	Ulceraciones orales o nasales en curso, debidas a LES activo.
2		Pleuritis	Dolor torácico pleurítico típico, grave o roce pleural o derrame o engrosamiento pleural nuevo por el LES.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico típico, severo, o roce o derrame o confirmación ECG.
2		Complemento bajo	Descenso de CH50, C3 o C4 por debajo del límite bajo de la normalidad para el test de laboratorio.
2		ADN elevado	>25% por ensayo Farr o por encima de la normalidad para el test de laboratorio.
1		Fiebre	>38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	<100.000 plaquetas/mm ³ .
1		Leucopenia	<3.000 leucocitos/mm ³ . Excluir por fármacos.
		TOTAL	
Nota: CPK: Creatinfosfoquinasa			

Formulario del índice de actividad BILAG 2004

Indicar hallazgos que están presentes:

- 1 Mejorando
- 2 Igual
- 3 Peor
- 4 Nuevos

Sí / No o valor (donde se indique)

Indicar si no es secundario a actividad del LES

0 No presente

CONSTITUCIONALES

1. Temperatura - documentada > 37.5°C ()
2. Pérdida de peso - inintencionada > 5% ()
3. Linfadenopatía / esplenomegalia ()
4. Anorexia ()

MUCOCUTÁNEAS

5. Erupción cutánea - severa ()
6. Erupción cutánea - leve ()
7. Angioedema - severo ()
8. Angioedema - leve ()
9. Úlceras mucosas - severas ()
10. Úlceras mucosas - leves ()
11. Lupus paniculitis / bulloso - severo ()
12. Lupus paniculitis / bulloso - leve ()
13. Vasculitis / trombosis cutáneas extensas ()
14. Infartos digitales o vasculitis nodular ()
15. Alopecia - severa ()
16. Alopecia - leve ()
17. Eritema periungueal / sabañones ()
18. Hemorragias en astilla ()

NEUROPSIQUIÁTRICAS

19. Meningitis aséptica ()
20. Vasculitis cerebral ()
21. Síndrome desmielinizante ()
22. Mielopatía ()
23. Estado confusional agudo ()
24. Psicosis ()
25. Poliradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante ()
26. Mononeuropatía (simple / múltiple) ()
27. Neuropatía craneal ()
28. Plexopatía ()
29. Polineuropatía ()
30. Convulsiones ()
31. Status epiléptico ()
32. Enfermedad cerebrovascular (no debida a vasculitis) ()
33. Disfunción cognitiva ()
34. Trastorno del movimiento ()
35. Trastorno autonómico ()
36. Ataxia cerebelosa (aislada) ()
37. Cefalea lúpica - severa persistente ()
38. Cefalea por hipertensión intracraneal ()

MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

39. Miositis - severa ()
40. Miositis - leve ()

41. Artritis (severa) ()
42. Artritis (moderada)/Tendonitis/Tenosinovitis()
43. Artritis (leve) / Artralgia / Mialgia ()

CARDIO-RESPIRATORIAS

44. Miocarditis - leve ()
45. Miocarditis/Endocarditis + Fallo cardíaco()
46. Arritmia ()
47. Nueva disfunción valvular ()
48. Pleuritis / Pericarditis ()
49. Taponamiento cardíaco ()
50. Derrame pleural con disnea ()
51. Hemorragia / vasculitis pulmonar ()
52. Alveolitis / neumonitis intersticial ()
53. Síndrome del "pulmón encogido" ()
54. Aortitis ()
55. Vasculitis coronaria ()

GASTROINTESTINALES

56. Peritonitis lúpica ()
57. Serositis abdominal o ascitis ()
58. Enteritis / colitis lúpica ()
59. Malabsorción ()
60. Enteropatía pierde proteínas ()
61. Pseudo-obstrucción intestinal ()
62. Hepatitis lúpica ()
63. Colecistitis lúpica aguda ()
64. Pancreatitis lúpica aguda ()

OFTÁLMICAS

65. Inflamación / miositis / proptosis orbitaria()
66. Queratitis - severa ()
67. Queratitis - leve ()
68. Uveítis anterior ()
69. Uveítis posterior / vasculitis retiniana - severa ()
70. Uveítis posterior / vasculitis retiniana - leve ()
71. Epiescleritis ()
72. Escleritis - severa ()
73. Escleritis - leve ()
74. Enfermedad vaso-oclusiva retiniana / Coroidea ()
75. Exudados algodonosos (cuerpos citoides)()
76. Neuritis óptica ()
77. Neuropatía óptica anterior isquémica ()

RENALES

78. Tensión arterial sistólica (mm Hg) valor ()
79. Tensión arterial diastólica (mm Hg) valor ()
80. Hipertensión acelerada Sí / No ()
81. Proteínas en tira de orina (+ =1, ++ =2, +++ =3)()
82. Ratio albúmina/creatinina en orina mg/mmol()
83. Ratio proteínas/creatinina en orina mg/mmol()
84. Proteínas en orina de 24 h (g)valor()
85. Síndrome nefrótico Sí / No ()
86. Creatinina (plasma / suero) µmol/l()
87. Aclaramiento de creatinina (calculado) ml/min/1.73 m2 ()
88. Sedimento urinario activo Sí / No ()

Peso (kg):

Urea sérica (mmol/l):

Ascendencia africana: Sí / No

Albúmina sérica (g/l):

Formulario del índice de daño SLICC/ACR DI

	Puntos	Fecha
OCULAR Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo (documentada con oftalmoscopia) Cambios en la retina o atrofia óptica (documentados con oftalmoscopia)	1 1	
NEUROPSIQUIÁTRICO Deterioro cognitivo (por ejemplo: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito...) o psicosis mayor Convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses Accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (por causa no maligna) (<i>puntuar 2 si > 1</i>) Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica) Mielitis transversa	1 1 1 2 1 1	
RENAL Aclaramiento de creatinina (estimado / medido) < 50% Proteinuria ≥ 3,5g/24 horas o Fallo renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante renal)	1 1 3	
PULMONAR Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono) Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía) "Pulmón encogido" (radiografía) Fibrosis pleural (radiografía) Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica (por causa no maligna)	1 1 1 1 1	
CARDIOVASCULAR Angina o bypass coronario Infarto de miocardio (<i>puntuar 2 si > 1</i>) Cardiomiopatía (disfunción ventricular) Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6) Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1 1 2 1 1 1	
VASCULAR PERIFÉRICO Claudicación durante 6 meses Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos) Pérdida tisular importante (dedo o extremidad) (<i>puntuar 2 si > 1</i>) Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa	1 1 1 2 1	
GASTROINTESTINAL Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa (<i>puntuar 2 si > 1</i>) Insuficiencia mesentérica Peritonitis crónica Estenosis o cirugía gastrointestinal alta Insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática	1 2 1 1 1 1	
MÚSCULOESQUELÉTICO Atrofia muscular o debilidad Artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye necrosis avascular) Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluye necrosis avascular)	1 1 1 1 2 1	

Necrosis avascular (diagnosticada con técnica de imagen) (puntuar 2 si > 1) Osteomielitis (con evidencia microbiológica) Rotura tendinosa	1	
CUTÁNEO Alopecia crónica cicatricial Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo cuero cabelludo o pulpejos) Ulceración cutánea durante > 6 meses (excluyendo trombosis)	1 1 1	
FALLO GONADAL PREMATURO (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1	
DIABETES MELLITUS (independientemente del tratamiento)	1	
MALIGNIDAD (excluyendo displasia) (puntuar 2 si > 1 sitio)	1 2	

Fechas de Evaluación:

Formulario de la escala de gravedad de la fatiga (FSS, *Fatigue Severity Scale*)

Declaración	Grado de acuerdo						
	1	2	3	4	5	6	7
1. Mi motivación es más baja cuando me siento fatigada	<input type="checkbox"/>						
2. El ejercicio me fatiga	<input type="checkbox"/>						
3. Me fatigo con facilidad	<input type="checkbox"/>						
4. La fatiga interfiere con mi función física	<input type="checkbox"/>						
5. La fatiga me causa problemas con frecuencia	<input type="checkbox"/>						
6. La fatiga me impide el funcionamiento físico sostenido	<input type="checkbox"/>						
7. La fatiga me dificulta llevar a cabo tareas o responsabilidades	<input type="checkbox"/>						
8. La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan	<input type="checkbox"/>						
9. La fatiga interfiere con mi trabajo, mi vida familiar o social	<input type="checkbox"/>						
Puntuación total							<input type="text"/>

La escala del 1 al 7 representa el grado de acuerdo: desde 1, indicando completamente de acuerdo, hasta 7, indicando total desacuerdo.

Formulario del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud específico del LES: Lupus QoL (McElhone y cols)
(Versión adaptada y validada por Peralta-Ramírez y cols.)

Nombre _____ Edad: _____ Fecha _____

Este cuestionario está diseñado para averiguar como el lupus afecta a su vida. Lea cada pregunta y luego haga un círculo en la respuesta, que será la que más se acerque a como usted se siente. Por favor, intente contestar todas las preguntas de la forma más honesta que pueda.

Con que frecuencia le ocurrió en las últimas 4 semanas

1. **A causa de mi lupus necesito ayuda para hacer trabajos físicos duros como cavar en el jardín, pintar y/o decorar, mover muebles...**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
2. **A causa de mi lupus necesito ayuda para hacer trabajos físicos moderados como pasar la aspiradora, planchar, ir de compras, limpiar el baño...**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
3. **A causa de mi lupus necesito ayuda para trabajos físicos leves como cocinar o preparar la comida, abrir un bote, limpiar el polvo, peinarme o atender a mi higiene personal...**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
4. **A causa de mi lupus soy incapaz de realizar las tareas diarias así como mi trabajo, el cuidado de los niños o las tareas de la casa tan bien como a mí me gustaría.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
5. **A causa de mi lupus tengo dificultades para subir las escaleras.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
6. **A causa de mi lupus he perdido en parte mi independencia y soy más dependiente de otros.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
7. **Tengo que hacer las cosas a un ritmo más lento por causa de mi lupus.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
8. **A causa de mi lupus mi patrón de sueño está alterado.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Con que frecuencia le ocurrió en las últimas 4 semanas

9. **Me he visto impedido para realizar tareas que me gustan por causa del dolor producido por el lupus.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
10. **A causa de mi lupus, el dolor que experimento interfiere con la calidad de mi sueño.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
11. **El dolor que me produce el lupus es tan severo que limita mi movilidad.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
12. **A causa de mi lupus evito planear asistir a eventos futuros.**
Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

- 13. A causa de la impredecibilidad de mi lupus soy incapaz de organizar mi vida eficazmente.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 14. Mi lupus va cambiando de un día a otro lo cual me hace difícil comprometerme con situaciones sociales.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 15. A causa del dolor que sufro por el lupus estoy menos interesado en las relaciones sexuales.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 16. Por causa del lupus no estoy interesado en el sexo.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 17. Me preocupa que mi lupus sea estresante para las personas cercanas a mí.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 18. A causa de mi lupus estoy preocupado de que yo cause molestias a quienes están cerca de mí.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 19. A causa de mi lupus siento que soy una carga para mis amigos y/o mi familia.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Durante las últimas 4 semanas he encontrado que mi lupus me hace

- 20. Resentido.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 21. Harto y que nada puede animarme.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 22. Triste.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 23. Ansioso.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 24. Preocupado.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 25. Con pérdida de autoconfianza.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Con que frecuencia le ocurrió en las últimas 4 semanas

- 26. La apariencia física que me produce el lupus interfiere con mi forma de disfrutar la vida.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 27. A causa de mi lupus, mi apariencia (ej. erupciones, pérdida o ganancia de peso) hace que evite situaciones sociales.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca
- 28. Las erupciones en la piel provocadas por el lupus hacen que me sienta menos atractivo.**
 Todo el tiempo La mayoría del tiempo Algunas veces Ocasionalmente Nunca

Con que frecuencia le ocurrió en las últimas 4 semanas

- 29. La pérdida de pelo que yo he experimentado por causa de mi lupus me hace sentirme menos atractivo.**

- | | | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
| | Todo el tiempo | La mayoría del tiempo | Algunas veces | Ocasionalmente | Nunca |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
- 30. El aumento de peso que he experimentado por causa del tratamiento del lupus me hace sentirme menos atractivo.**
- | | | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
| | Todo el tiempo | La mayoría del tiempo | Algunas veces | Ocasionalmente | Nunca |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
- 31. A causa de mi lupus no puedo concentrarme durante largos periodos de tiempo.**
- | | | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
| | Todo el tiempo | La mayoría del tiempo | Algunas veces | Ocasionalmente | Nunca |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
- 32. A causa de mi lupus me siento agotado y lento.**
- | | | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
| | Todo el tiempo | La mayoría del tiempo | Algunas veces | Ocasionalmente | Nunca |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
- 33. A causa de mi lupus necesito irme a la cama temprano.**
- | | | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
| | Todo el tiempo | La mayoría del tiempo | Algunas veces | Ocasionalmente | Nunca |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
- 34. A causa de mi lupus a menudo por las mañanas me encuentro exhausto.**
- | | | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|
| | Todo el tiempo | La mayoría del tiempo | Algunas veces | Ocasionalmente | Nunca |
|--|----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------|

Por favor, siéntase libre para hacer algún comentario adicional

**Por favor, compruebe que ha contestado cada una de las preguntas
Muchas gracias por rellenar este cuestionario.**

Anexo 6. Medidas de prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con LES

Tipos de medidas:

1. Clase I: Apoyadas por evidencia científica
2. Clase II: Recomendadas pero sin suficiente evidencia científica
3. Clase III: No recomendadas

MEDIDAS CLASE I

1. Medidas generales:
 - a. Dejar de fumar
 - b. Dieta equilibrada
 - c. Ejercicio físico
 - d. Evitar sobrepeso
2. Tensión arterial: Intervención terapéutica si:
 - a. $> 149/90$
 - b. $> 130/80$ si enfermedad renal o diabetes mellitus
3. LDL: Intervención terapéutica si:
 - a. ≥ 130 mg/dl
 - b. > 100 mg/dl (diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, enfermedad renal crónica)
4. Antiagregación si:
 - a. Enfermedad cerebro-vascular (>65 años)
 - b. Enfermedad cardíaca
 - c. Fibrilación auricular
 - d. Antifosfolípidos positivos

MEDIDAS CLASE II

1. Tratamiento con omega-3 (1800 mg/24h)
2. Conseguir LDL <70 mg/dl (mujeres con factores de riesgo)
3. Tratamiento con niacina y/o fibratos para conseguir HDL >50 mg/dl
4. Control glicémico (HbA <7)

MEDIDAS CLASE III

1. Tratamiento hormonal sustitutivo o SERMs (como tratamiento protector frente al riesgo cardiovascular)
2. Utilización de anti-oxidantes
3. Ácido fólico
4. Antiagregación rutinaria en < 65 años

Anexo 7. Clasificación, propiedades y efectos secundarios de los filtros solares

CLASIFICACIÓN DE LOS FILTROS SOLARES

- 1) **Filtros orgánicos:** Absorben la RADIACIÓN UV de una determinada longitud de onda dependiendo de su estructura química.
 - a. Filtros UVB:
 - i. Ácido para-aminobenzoico (PABA) y derivados (Padimato O)
 - ii. Cinamatos (Octinoxato, Cinoxato)
 - iii. Salicilatos (Octisalato, Homosalato, Salicilato de trolamina)
 - iv. Otros: Octocrileno, Ensulizol
 - b. Filtros UVA:
 - i. Benzofenonas (Oxibenzona, Sulisobenzona, Dioxibenzona)
 - ii. Avobenzona
 - iii. Meradimato
 - c. Fotoprotectores de amplio espectro (UVA + UVB):
 - i. Ecamsule (Mexoryl SX)
 - ii. Silatriazol (Mexoryl XL)
 - iii. Bemotrizinol (Tinosob S)
 - iv. Bisotrizol (Tinosorb M)
- 2) **Filtros inorgánicos:** Funcionan reflejando, dispersando o absorbiendo la radiación UV. Los más utilizados son el óxido de zinc y el dióxido de titanio.

Los filtros orgánicos actúan absorbiendo la radiación UV y convirtiéndola en calor. El PABA es el filtro UVB más potente y resistente al agua, pero ha sido sustituido por derivados con menor capacidad de producir alergia de contacto y sin la propiedad del PABA de teñir la piel, como el Padimato O.^{693,694} Los cinamatos son menos sensibilizantes y no tiñen pero son menos resistentes al agua y requieren de reaplicaciones frecuentes.^{694,695} Los salicilatos son menos potentes pero más seguros y se emplean a altas concentraciones para incrementar la fotoestabilidad de otros ingredientes,

como también lo hace el octocrileno. El ensulizol tiene la ventaja de ser hidrosoluble y puede incorporarse en cremas para la hidratación diaria.⁶⁹⁵

Las benzofenonas proporcionan un amplio espectro de protección frente a UVA y UVB, pero son fotolábiles, y requieren ser formulado con otros ingredientes que confieran mayor estabilidad.⁶⁹⁵

El Mexoryl SX es un filtro de amplio espectro, capaz de reducir la pigmentación, la formación de dímeros de pirimidina, la acumulación de p53, la alteración de la densidad de las células de Langerhans y las fotodermatosis.⁶⁹⁶

Los agentes inorgánicos actúan reflejando la luz UV y la radiación IR. El óxido de zinc ofrece mayor protección frente a la radiación UVA, mientras que el dióxido de titanio lo hace frente a la radiación UVB.⁶⁹⁷ Debido a su reducida cosmetividad, estos filtros fueron poco populares hasta que aparecieron nuevas formulaciones en forma de nanopartículas (10-50 nm).⁶⁹⁴ Por su fotoestabilidad son los filtros de elección en niños y en personas predispuestas a dermatitis de contacto.⁶⁹⁵ Además son capaces de proteger frente a la luz visible en enfermedades que cursen con fotosensibilidad.⁶⁹⁸

Además de los filtros orgánicos e inorgánicos (denominados también químicos y físicos respectivamente), la fotoprotección secundaria consiste en añadir agentes activos que interfieran o interactúen en el proceso fotoquímico que puede inducir el daño en el ADN. Son los antioxidantes (Vitaminas C y E, polifenoles), osmolitos (taurina¹³, ectoína¹⁴) y enzimas reparadoras del ADN.⁶⁹⁹

PROPIEDADES DE LOS FILTROS SOLARES

Cuando se aplican en cantidad suficiente ($2\text{mg}/\text{cm}^2$), los fotoprotectores son eficaces en prevenir la quemadura solar aguda y el bronceado; además se ha demostrado que pueden disminuir la inmunosupresión, la fotocarcinogénesis y el fotoenvejecimiento.¹

Índices de fotoprotección⁷⁰⁰

1) Factor de Protección Solar (FPS) o Índice de Protección (IP)

Nos indica el número de veces que el fotoprotector aumenta la capacidad de defensa natural de la piel frente al eritema o enrojecimiento previo a la quemadura, por lo que nos está dando información sobre la protección frente al UVB.

La industria cosmética utiliza diferentes metodologías para determinar el FPS, por lo que dependiendo de la procedencia de los cosméticos podemos encontrar diferentes índices no comparables entre sí:

- FDA o americano, vigente en Estados Unidos
- DIN o alemán. Índice de protección cuyo valor es la mitad del valor anterior. Actualmente no se utiliza.
- SAA o australiano, resultante de la combinación del FDA y el DIN
- COLIPA o método europeo, que es el más ampliamente utilizado en la actualidad.

Para calcular el FPS, se valora la dosis mínima de radiación UV que produce la primera reacción eritemática perceptible en la piel humana (MED). La MED se determina con y sin fotoprotección. La relación entre ambas es el FPS.

Las tendencias actuales, utilizando el método COLIPA, clasifican los productos en varios tipos o categorías, en función del FPS.

TIPO DE FOTOPROTECTOR	FPS
Bajo	2-4-6
Medio	8-10-12
Alto	15-20-25
Muy Alto	30-40-50
Ultra	50 +

2) Protección UVA

Existen varios métodos para valorar los índices de protección frente al UVA, aunque no hay un método de valoración oficial o recomendado. Se utilizan métodos in vivo o basados en la capacidad de producir una pigmentación inmediata (PPI o IPD) o duradera (PPD). También existen métodos in vitro basados en la capacidad de transmisividad de la radiación sobre el producto (DIFFEY).

3) Protección IR

No existen métodos oficiales o recomendados para evaluar este índice de protección.

Resistencia al agua

Existen dos menciones que recogen la capacidad protectora sobre la piel al entrar en contacto con un medio húmedo.

Water resistant: Cuando el fotoprotector no ha perdido su capacidad protectora después de 40 minutos de inmersión en el agua.

Waterproof: Cuando el fotoprotector no ha perdido su capacidad protectora después de 80 minutos de inmersión en el agua.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FILTROS SOLARES

- 1) Dermatitis de contacto: Aunque la sensación de prurito suele ser un síntoma subjetivo relativamente frecuente,⁷⁰¹ las dermatitis de contacto verdaderas son infrecuentes o tal vez infradiagnosticadas. El PABA y la oxibenzona son los fotoalergenos más implicados, seguidos de la avobenzona, sulisobenzona, octinoxato y padimato O.⁷⁰² Los salicilatos, Mexoryl SX y los agentes inorgánicos al no poder penetrar el estrato córneo, raramente actúan como fotosensibilizantes.^{53,695}
Existen opiniones contrapuestas en cuanto a la capacidad de penetración de las partículas nanosomadas. Algunos autores postulan que incrementan la producción de radicales libres,⁷⁰³ mientras que para otros dichas partículas permanecen en la superficie de la piel.⁷⁰⁴
- 2) Efectos sobre la síntesis de Vitamina D: El 90% de la Vitamina D requerida es sintetizada a través de la exposición a radiación UVB.⁷⁰⁵
El uso adecuado de un filtro solar SPF 15 puede reducir la síntesis de Vitamina D en un 98%. Algunos autores sugieren que el uso regular de fotoprotectores altos puede causar insuficiencia de vitamina D; sin embargo, otros consideran que no afecta a los niveles séricos probablemente porque parte de la vitamina D es ingerida en la dieta, porque habitualmente no se usa la cantidad suficiente de fotoprotector y porque parte de la radiación UVB es capaz de penetrar en la piel a pesar del uso del fotoprotector.^{706,707} No obstante, en aquellos individuos de riesgo es recomendable medir los niveles de Vitamina D y suplementarlos en caso necesario.⁷⁰⁸
- 3) Efectos hormonales: Algunos fotoprotectores (oxibenzona, avobenzona, octinoxato, padimato O) han presentado efectos estrogénicos/antiandrogénicos en modelos animales. Se requieren más estudios en humanos para poder constatar dichos efectos.⁷⁰³

Anexo 8. Corticoides tópicos

POTENCIA DE LOS CORTICOSTEROIDES⁷⁰⁹	
<p>CLASE 1: Superpotente</p> <ul style="list-style-type: none"> → Dipropionato de betametasona al 0,05%, vehículo optimizado → Propionato de clobetasol al 0,05% → Diaceato de diflorasona al 0,05% → Fluocinonida al 0,1%, vehículo optimizado → Flurandrenolida, 4mg/cm² → Propionato de halobetasol al 0,05% 	<p>CLASE 4: Potencia intermedia</p> <ul style="list-style-type: none"> → Valerato de betametasona al 0,12% → Pivalato de clocortolona al 0,1% → Desoximetasona al 0,05% → Acetonida de fluocinolona al 0,025% → Flurandrenolida al 0,05% → Probutato de hidrocortisona al 0,1% → Valerato de hidrocortisona al 0,2% → Prednicarbato al 0,1% → Acetonida de triamcinolona al 0,1%
<p>CLASE 2: Potente</p> <p>Amcinonida al 0,1%</p> <p>Dipropionato de betametasona al 0,05%</p> <p>Desoximetasona al 0,25%</p> <p>Desoximetasona al 0,5%</p> <p>Diaceato de diflorasona al 0,05%</p> <p>Fluocinonida al 0,05%</p> <p>Halcinonida al 0,1%</p> <p>Furoato de mometasona al 0,1%</p>	<p>CLASE 5: Potencia intermedia inferior</p> <p>Dipropionato de betametasona al 0,05%</p> <p>Valerato de betametasona al 0,1%</p> <p>Acetonida de fluocinolona al 0,025%</p> <p>Flurandrenolida al 0,05%</p> <p>Propionato de fluticasona al 0,05%</p> <p>Butirato de hidrocortisona al 0,1%</p> <p>Valerato de hidrocortisona al 0,2%</p> <p>Prednicarbato al 0,1%</p> <p>Acetonida de triamcinolona al 0,1%</p>
<p>CLASE 3: Potente, potencia intermedia superior</p> <p>Amcinonida al 0,1%</p> <p>Dipropionato de betametasona al 0,05%</p> <p>Valerato de betametasona al 0,1%</p> <p>Diaceato de diflorasona al 0,05%</p> <p>Fluocinonida al 0,05%</p> <p>Propionato de fluticasona al 0,005%</p>	<p>CLASE 6: POTENCIA LEVE</p> <p>Dipropionato de aclometasona al 0,01%</p> <p>Desonida al 0,05%</p> <p>Acetonida de fluocinolona al 0,01%</p>

CLASE 7: menos potencia

Agentes tópicos on dexametasona, flumetasona, hidrocortisona
Metil-prednisolona, prednisona

Anexo 9. Principales GPC, documentos de consenso, recomendaciones y posicionamientos de sociedades científicas de utilidad en el manejo de pacientes con LES

Documento	Referencia	Comentario
Evidence-Based Guidelines for the Use of Immunologic Tests: Antinuclear Antibody Testing.	Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2002; 47(4,15) :434-444	Serie de directrices del ACR basadas en la evidencia sobre autoanticuerpos, en este caso ANA, que abarca LES y otras enfermedades autoinmunes.
Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.	J Thromb Haemost 2009 ;7(10):1737-40	Directrices para la estandarización de la determinación de anticoagulante lúpico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults.	Arthritis & Rheumatism 1999;42(9):1785-1796	Directrices del ACR de manejo de LES en asistencia primaria, en el contexto de su sistema sanitario.
European League Against Rheumatism recommendations for	Ann Rheum Dis 2010;69(7):1269-74	Recomendaciones de monitorización del LES, construidas de acuerdo

monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies.		con los procedimientos EULAR, con revisión sistemática de literatura y consenso de expertos.
Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum 2012;64(8):2677-86	Artículo que comunica el trabajo del grupo SLICC para el establecimiento de nuevos criterios de clasificación del LES y su inicial validación.
EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs.	Ann Rheum Dis 2010;69(12):2074-82	Recomendaciones de manejo del LES neuropsiquiátrico, construidas de acuerdo con los procedimientos EULAR, con revisión sistemática de literatura y consenso de expertos.
European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis.	Ann Rheum Dis 2012;71(11):1771-82	Documento conjunto de EULAR y de la Sociedad Europea de Diálisis y Transplante Renal de recomendaciones de manejo de la NL, construidas de acuerdo con los procedimientos EULAR, con revisión sistemática de literatura y consenso de expertos.

Documento	Referencia	Comentario
American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis.	Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797-808 ³⁴	Documento del ACR de recomendaciones de manejo de la NL, construidas a partir de revisión sistemática de literatura y consenso de expertos.

<p>Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)</p>	<p>Nefrología 2012;32(Suppl.1): 1-35</p>	<p>Documento de consenso de la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Medicina Interna a partir de una revisión sistemática de la literatura evaluada según la metodología GRADE.</p>
<p>EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases.</p>	<p>Ann Rheum Dis 2011;70(10):1704-12.</p>	<p>Recomendaciones para vacunación de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, articulares o sistémicas, basadas en la evidencia y confeccionadas con la colaboración de infectólogos.</p>
<p>European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis.</p>	<p>Lupus 2009;18(3):257-63.</p>	<p>Consenso de expertos en nomenclatura a emplear en la comunicación concerniente a la NL, incluyendo definición de remisión ,etc.</p>
<p>American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.</p>	<p>Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:1515-1526.</p>	<p>Directrices para prevención y tratamiento de la osteoporosis esteroidea, revisadas y aprobadas por la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral.</p>
<p>American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy.</p>	<p>Ophthalmology 2011;118(2):415-22.</p>	<p>Recomendaciones actualizadas de la Academia Americana de Reumatología para cribado de retinopatía por antipalúdicos, que incluye periodicidad de la evaluación y papel de las nuevas técnicas diagnósticas disponibles.</p>

<p>Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice.</p>	<p>Ann Rheum Dis 2010;69(11):1913-9.</p>	<p>Documento EULAR de recomendaciones de monitorización de efectos adversos asociados al uso continuado de dosis bajas de glucocorticoides sea cual sea la enfermedad reumática en la que se empleen, construidas de acuerdo con los procedimientos normalizados EULAR, con revisión sistemática de literatura y consenso de expertos.</p>
<p>Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of Biological Therapies in Systemic Lupus Erythematosus.</p>	<p>Reumatol Clin 2013;9(5):281-296</p>	<p>Documento de Consenso de la SER sobre el uso de terapias biológicas, con o sin indicación aprobada, en el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico, basado en revisiones sistemáticas de literatura y metodología RAND/UCLA de Consenso de expertos.</p>
<p>Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI</p>	<p>Rev Clin Esp 2013;213:42-58.</p>	<p>Documento de consenso mediante revisión sistemática de la literatura del grupo GEAS de la SEMI para la utilización práctica de belimumab en pacientes con LES.</p>

Anexo 10. Necesidades y prioridades de salud de las personas con LES

Resultado de la RS de la literatura

Con respecto a la salud física, los problemas más relevantes extraídos de las RS, fueron la fatiga intensa; los dolores musculares, articulares y cefaleas, las preocupaciones por el aspecto físico (lesiones y erupciones en la piel), la fotosensibilidad, los problemas con la exposición al frío o calor, aftas orales, la pérdida de peso y de cabello, la lumbalgia crónica y los problemas dentales.

Los problemas más importantes que afectan al bienestar psíquico, se circunscriben a los trastornos del ánimo y de forma más importante a la depresión y a la reducción de la autoestima.

En el ámbito familiar también se identifican problemas que tienen que ver principalmente con la necesidad de apoyo en todos los aspectos relacionados con la vida diaria y, especialmente, con las alteraciones de la vida sexual.

En relación a las consecuencias económicas del LES, prácticamente todos los estudios procedentes de Norteamérica y Europa, señalan importantes repercusiones económicas que tienen que ver con la utilización de servicios no cubiertos por las administraciones públicas o seguros médicos. En estos mismos estudios, llama la atención la reducida satisfacción con los servicios sanitarios que reciben los pacientes. Las razones más comúnmente aducidas, son: incompreensión y limitada sensibilidad del personal sanitario, además de la dificultad para acceder a consultas con los especialistas. El 20% de las personas con LES consultan a fisioterapeutas y a profesionales alternativos de salud como acupuntores, naturópatas o quiroprácticos.

Son muy frecuentes las demandas de información y la reducida satisfacción sobre las respuestas recibidas, especialmente cuando la información procede de los médicos especialistas. Frecuentemente, esta información resultaba insuficiente y confusa para los pacientes. Casi la mitad de los pacientes demandan más información para autogestionar la enfermedad y sobre estilos de vida saludable (ejercicios, dieta), y sobre las alternativas de tratamiento médico. Los pacientes esperan que esta información esté disponible en diferentes formatos de mayor calidad científica y accesibilidad.

Resultado de la consulta a pacientes (contexto español)

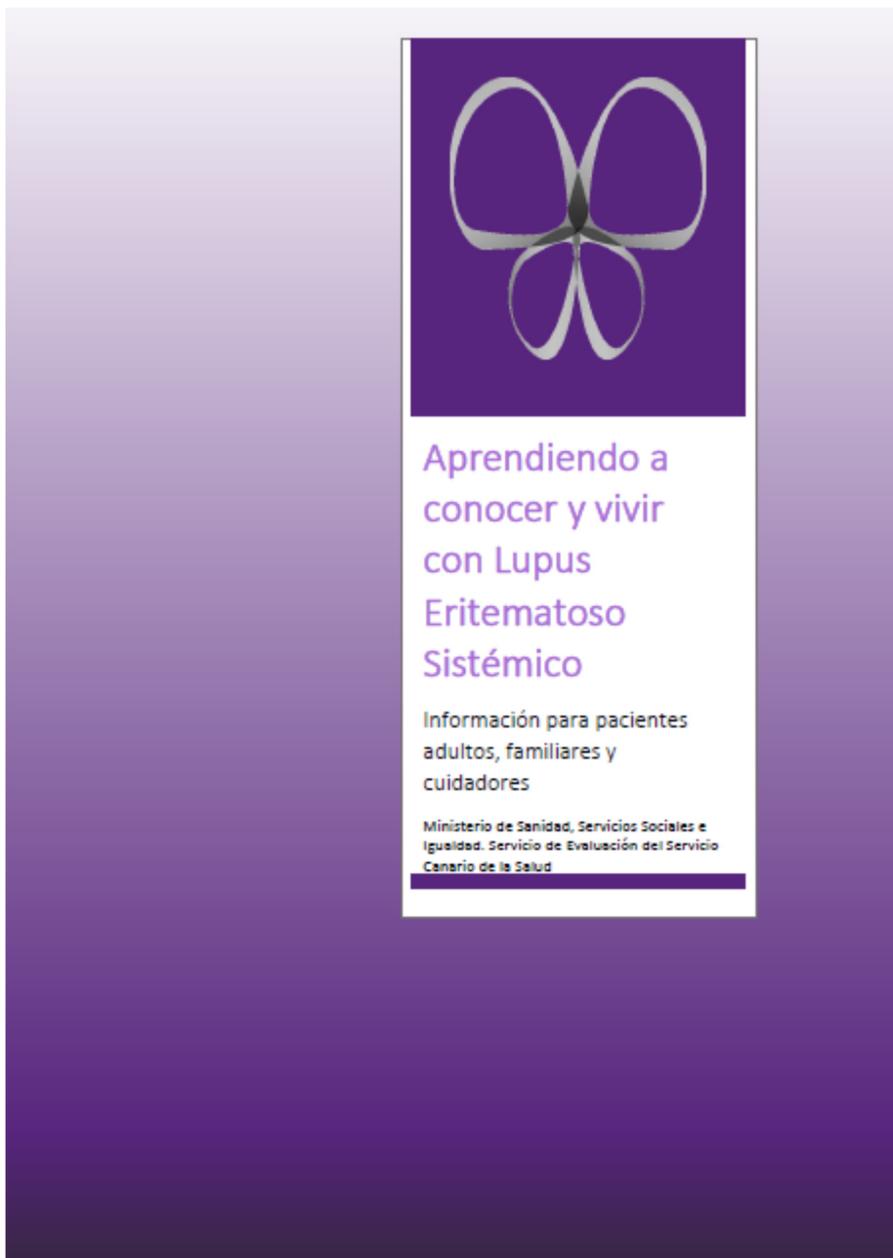
De las aportaciones de más de 100 personas afectadas por LES que completaron las tres rondas de consulta Delphi se obtuvieron los siguientes resultados finales:

Los problemas de salud priorizados fueron los dolores articulares, fatiga intensa, fotosensibilidad, trastornos del ánimo (depresión/ansiedad), daño renal, dolores generalizados y la desconcentración y pérdida de memoria.

Con respecto a la atención sanitaria ofrecida por los servicios sanitarios públicos para problemas tales como la fatiga, los dolores generalizados, los trastornos del ánimo (depresión/ansiedad), y las lesiones cutáneas derivadas de la fotosensibilidad (debido al coste de los fotoprotectores); los pacientes la consideran poco satisfactoria. Los pacientes son conscientes de que estas manifestaciones de la enfermedad no limitan la esperanza de vida, por lo que es posible que no sean de la máxima prioridad para los profesionales, sin embargo reclaman mejores respuestas asistenciales debido a la importante limitación que producen sobre su calidad de vida. Además, consideran muy necesaria que se produzcan mejoras organizativas que contribuyan a la coordinación entre los diferentes especialistas que intervienen en su cuidado, y entre estos con el médico de familia; sugiriendo la posibilidad de considerar y evaluar el posible papel de las “unidades integrales”. Otra demanda frecuente es la de incluir el tratamiento psicológico entre las prestaciones que reciben. Estas mejoras organizativas y de la oferta de servicios deberían servir para mejorar la calidad asistencial y reducir los tiempos de espera de los pacientes.

Finalmente, en relación a las alternativas terapéuticas a las que las personas con LES desearían tener mejor acceso, se enfatiza la necesidad de recibir recomendaciones claras y válidas sobre alimentación, ejercicios y otros estilos de vida saludables; así como recomendaciones claras y fiables (que no varíen entre los profesionales sanitarios) sobre el autocuidado del LES. Señalan la necesidad de mejorar el acceso a los servicios de fisioterapia y psicoterapia y desearían poder acceder a la atención homeopática.

Anexo 11. Información para pacientes





Declaración de intereses

La entidad financiadora no ha influido en el contenido y dirección de las recomendaciones de este documento.



Esta *Información para adultos con Lupus Eritematoso Sistémico, familiares y/o cuidadores* forma parte del documento:

Guía de Práctica Clínica sobre el Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Guías de Práctica Clínica en el SNS: SESCO Núm. 2012/02.

Esta guía ha sido financiada mediante el convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad y Política Social.

Esta información, así como la versión completa y versión resumida de la mencionada Guía de Práctica Clínica, está también disponible en formato electrónico en la página web de Guía-Salud (www.guiasalud.es) y del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) (www.sescs.es).



ÍNDICE

Presentación.....	6
¿Qué es el Lupus Eritematoso Sistémico?.....	7
¿Cuáles son sus síntomas?.....	8
¿Cuáles son sus causas?.....	11
¿Cómo se diagnostica?.....	12
¿Cuáles son sus complicaciones más frecuentes?.....	13
¿Qué tratamientos existen? ¿Cuáles son sus riesgos y beneficios?	14
Profesionales implicados en el Lupus	19
Embarazo y anticonceptivos	21
Estilos de vida y autocuidado.....	23
Papel del familiar y cuidador.....	25
¿Qué debo tener en cuenta cuando visite a mi médico?.....	27
¿Dónde puedo obtener más información?	29
Asociaciones de Pacientes	29
Recursos de internet.....	37



Presentación

Este documento está dirigido a personas que tienen Lupus Eritematoso Sistémico, pudiendo ser de ayuda también para sus familiares y cuidadores.

La información de esta guía ayudará a conocer mejor las cuestiones básicas sobre el Lupus Eritematoso Sistémico, contribuyendo a mejorar el conocimiento y autocuidado de las personas afectadas, con la finalidad de aumentar su calidad de vida. Este documento incluye información sobre el diagnóstico y tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico, consejos sobre cómo manejar la enfermedad el día a día, y otros recursos de utilidad como contactos de asociaciones de pacientes o recursos de Internet. Esta información no sustituye a la opinión o valoración de su médico u otros profesionales sanitarios. La información que se le proporciona tiene como objetivo complementar la ofrecida por el equipo sanitario que le atiende y será una guía para poder conocer más sobre su problema de salud a partir de la mejor evidencia científica disponible.

Las recomendaciones recogidas en esta guía se han elaborado en base a estudios científicos publicados. Tras seleccionar los estudios de mejor calidad metodológica, se ha extraído la información acordada por el grupo de trabajo que ha desarrollado la guía. Además, se ha consultado a un grupo de personas afectadas de Lupus Eritematoso Sistémico para reflejar información sobre sus necesidades y preferencias en relación con la enfermedad.



¿Qué es el Lupus Eritematoso Sistémico?

El Lupus Eritematoso Sistémico (en adelante solo Lupus) es una enfermedad inflamatoria crónica, no contagiosa, del sistema inmunitario que afecta y ataca a las células y tejidos sanos. El sistema inmunitario es el encargado de combatir las agresiones externas o sustancias extrañas en el cuerpo, como las bacterias y los virus. Cuando hay una enfermedad autoinmune, el sistema inmunitario está fuera de control y el cuerpo comienza a atacar a sus propias células. En el Lupus, en concreto, el organismo crea anticuerpos que aparecen en el torrente sanguíneo, causan inflamación y dañan los propios tejidos.

El Lupus es una enfermedad que puede afectar a muchas partes del cuerpo (prácticamente cualquier órgano o sistema), aunque las zonas más frecuentemente implicadas son las articulaciones, la piel, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso. En cada persona se manifiesta de manera diferente. Si usted tiene Lupus puede tener afectadas varias partes del cuerpo, sin embargo, es prácticamente imposible que una persona tenga afectados todos los órganos.

La enfermedad suele cursar con brotes de actividad que se pueden tratar y, en muchos casos, prevenir.

En España, se estima que 9 de cada 10.000 habitantes presentan Lupus, de los cuales el 90% son mujeres, principalmente entre 15 y 55 años de edad. En general, en nuestro entorno los pacientes con Lupus presentan una gravedad leve o moderada de la enfermedad.

En los últimos años, la supervivencia de los pacientes con Lupus se ha ido equiparando a la de la población general, por lo que el Lupus es considerado como una enfermedad autoinmune crónica.



¿Cuáles son sus síntomas?

El Lupus presenta una amplia variedad de síntomas y una evolución y pronóstico muy variables.

Por lo general, el Lupus se presenta como una mezcla de síntomas musculares, articulares, cutáneos o hematológicos y del sistema inmune, a lo que se le añaden síntomas generales como cansancio o fiebre. Hay pacientes en los que el Lupus se manifiesta a través de la afectación de determinados órganos (el riñón o el cerebro, por ejemplo). En general, los síntomas que dominan durante los primeros años de la enfermedad tienden a continuar posteriormente.

A continuación, se detallan los síntomas que pueden presentarse por el Lupus, tanto al inicio como en la evolución de la enfermedad:

▶ Síntomas generales

La fiebre, el cansancio y la pérdida de peso son los llamados "síntomas generales", que están presentes en la mayoría de los pacientes con Lupus.

▶ Síntomas de afectación orgánica o sistémica

Los más frecuentes son:

✓ **Artritis** (inflamación de las articulaciones) y **las artralgiás** (dolor articular). Más de un 90% de los pacientes presentan alguno de estos dos síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

✓ **Afectación de piel y mucosas**. Se presenta en un 60% de los pacientes al inicio de la enfermedad y hasta en un 80% en la evolución de la enfermedad.

Entre ellos y por orden de frecuencia se manifiestan:

- El **eritema malar**, que consiste en la inflamación y enrojecimiento en la nariz y las mejillas que puede causar dolor, sensación ardor y piel tirante. Suele presentarse con forma de mariposa y normalmente se relaciona con la exposición al sol. Es el síntoma más característico del Lupus.
- **Otras formas de afección cutánea** son el Lupus discoide, crónico y que deja cicatrices; el Lupus subagudo u otras erupciones cutáneas variadas.



- La alopecia o **pérdida inusual del cabello** (especialmente en el cuero cabelludo).
- Las **úlceras o aftas** (llagas abiertas y dolorosas) en la boca.
- La **púrpura** (manchas de color púrpura en la piel) y la urticaria, aunque son mucho menos frecuentes.

✓ **Fenómeno de Raynaud.** Es otro síntoma muy habitual, especialmente al inicio de la enfermedad, y se caracteriza por la presencia de **palidez, entumecimiento y frialdad en los dedos**. En ocasiones los dedos pueden pasar del blanco al azul. Una vez acabado el episodio, la sangre vuelve a circular, los dedos se ponen rojos y aparece un hormigueo y sensación de escozor o quemazón.

✓ **Enfermedad renal.** Es una manifestación importante en el Lupus y se presenta en el 50-70% de los pacientes. El riñón se inflama, pierde proteínas (proteinuria) y puede no eliminar adecuadamente los residuos del organismo, por lo que se acumulan en la sangre.

✓ **Afectación neuropsiquiátrica y manifestaciones cerebrovasculares.** Suele aparecer en los primeros años de la enfermedad (28% de los pacientes con Lupus). Los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes son los **dolores de cabeza, la depresión, las convulsiones, la ansiedad y la disminución de funciones cognitivas** (orientación, lenguaje, memoria...). Por otro lado, la **enfermedad cerebrovascular** suele presentarse, especialmente, de manera tromboembólica (presencia de un coágulo sanguíneo o «trombo», que obstruye el flujo de sangre a ciertas partes del cerebro). Solo en una de cada tres personas, la presencia de estos síntomas pueden atribuirse directamente al Lupus.

✓ **Manifestaciones pulmonares.** En el curso del Lupus se pueden presentar **pleuritis** (inflamación de la membrana que cubre los pulmones), **neumonitis intersticial** (inflamación con cicatrización de los pulmones) e **hipertensión pulmonar** (presión más alta de lo normal en la arterias de los pulmones). Las dos últimas son infrecuentes pero la pleuritis se presenta en la mitad de los pacientes con Lupus a lo largo de la enfermedad, si bien es raro que aparezca



al inicio de la enfermedad. Estos síntomas se suelen presentar como **dolor de pecho acompañado con dificultad para respirar**.

✓ **Síntomas gastrointestinales.** Son frecuentes en pacientes con Lupus, pero suelen estar más asociados al tratamiento que a la enfermedad en sí misma. Destacan la **gastritis** (inflamación o hinchazón del revestimiento del estómago) y la **úlcera péptica** (llaga en la mucosa que recubre el estómago), relacionadas con los antiinflamatorios no esteroideos y/o los glucocorticoides.

✓ **Manifestaciones hematológicas.** Se presentan al inicio de la enfermedad en un 23% de los pacientes; sin embargo, durante el curso del Lupus pueden llegar a afectar al 80% de los pacientes. Entre las manifestaciones hematológicas más frecuentes se encuentran: la **disminución del número de glóbulos blancos**, seguida de la disminución de los **glóbulos rojos** (anemia) y de las **plaquetas** (trombocitopenia).

✓ **Síndrome antifosfolípido.** Este síndrome se asocia con la presencia de **trombos** (coágulos sanguíneos) en arterias y venas. En mujeres embarazadas se suele asociar a complicaciones tales como **abortos espontáneos de repetición**, muertes fetales, partos prematuros y preeclampsia (forma grave de hipertensión inducida por el embarazo).

Los síntomas descritos tienden a aparecer y desaparecer. Cuando los síntomas aparecen se llaman "brotos". Los brotes varían de leves-moderados a fuertes. En cualquier momento pueden aparecer nuevos síntomas.

RECUERDE:

Reconocer las señales de alerta antes de que ocurra un brote, le podrá ayudar a prevenirlo o hacer que los síntomas sean menos intensos.

Visite a su médico ante la presencia de síntomas, tales como: agotamiento, dolor, lesiones en la piel, fiebre, hinchazón de articulaciones o pies, mareo...



¿Cuáles son sus causas?

Se desconoce la causa o causas del Lupus. Las investigaciones demuestran que la genética juega un papel importante, pero los genes solos no determinan quién padece de Lupus. En ocasiones, el Lupus se repite en las familias, lo que indica que existe una predisposición hereditaria. Aun así, esta predisposición no significa que se vaya a desarrollar el Lupus. Probablemente existen varios factores que contribuyen al origen de esta enfermedad, entre los que se contemplan factores hormonales, infecciosos y medioambientales (exposición al sol, medicamentos, estrés...).



¿Cómo se diagnostica?

En la práctica clínica, el diagnóstico se realiza habitualmente teniendo en cuenta la combinación de síntomas y de alteraciones inmunológicas propias del Lupus.

Las diferentes formas de presentación del Lupus y la multiplicidad de características clínicas durante su evolución hacen que su diagnóstico sea generalmente complejo.

El diagnóstico de confirmación del Lupus requerirá la presencia de síntomas sugestivos que afecten a dos o más órganos o sistemas. Tras la presencia de estos síntomas, el profesional sanitario procederá a realizar los análisis de sangre que ayudarán a confirmar o descartar esta enfermedad. Obtener un diagnóstico puede ser difícil y puede tardar meses o años. Esta dificultad se debe a que las manifestaciones necesarias para establecer el diagnóstico no suelen presentarse simultáneamente, sino que van apareciendo con el tiempo.

Para obtener un diagnóstico, su médico deberá considerar, entre otras cosas:

- ✓ Su historial clínico
- ✓ Un examen completo
- ✓ Pruebas de sangre
- ✓ Biopsia de la piel o de los riñones



¿Cuáles son sus complicaciones más frecuentes?

En el curso del Lupus pueden aparecer algunas complicaciones. Uno de estos problemas es la **aterosclerosis (obstrucción de las arterias)**. Este problema aumenta el riesgo de ataques al corazón, insuficiencia cardíaca y accidentes vasculares cerebrales. Por este motivo, debe cuidar especialmente los factores de riesgo (niveles elevados de presión arterial y colesterol, sobrepeso, sedentarismo, consumo de tabaco...) y potenciar los hábitos de vida saludables (por ejemplo, practicar ejercicio y llevar a cabo una dieta equilibrada).

El Lupus también puede ocasionar **daño en el riñón** y derivar en una insuficiencia renal (pudiendo requerir diálisis). Usted puede ayudar a prevenir estos problemas graves consultando a su médico ante los primeros síntomas, los cuales incluyen:

- ✓ Hipertensión
- ✓ Hinchazón de pies y manos
- ✓ Hinchazón alrededor de los ojos
- ✓ Cambios en la orina (presencia de sangre o espuma en la orina, necesidad de orinar más por la noche, tener dificultades o sentir dolor al orinar)

El Lupus y su tratamiento parece que también puede aumentar el riesgo de sufrir **osteoporosis (descalcificación de los huesos)**, por lo que sus huesos se vuelven menos densos y más propensos a fracturarse. Debe procurar mantener una dieta equilibrada rica en calcio y vitamina D, realizar ejercicio físico de forma regular y consultar a su médico si es candidato/a a una prueba de densidad del hueso (especialmente si tiene un tratamiento con corticoides).

Los pacientes con Lupus tienen un alto riesgo de infecciones. Determinadas vacunas pueden ayudar a disminuir los riesgos de algunas infecciones.



¿Qué tratamientos existen? ¿Cuáles son sus riesgos y beneficios?

En la actualidad, el Lupus no tiene cura, por lo que su tratamiento se centra en el control de sus manifestaciones. Como el Lupus puede afectar a diferentes órganos del cuerpo, que varían según el paciente, el tratamiento será personalizado. Hay que tener en cuenta que los tratamientos aplicados pueden llegar a ser muy agresivos y generar importantes efectos secundarios.

Los grandes objetivos del tratamiento del Lupus se pueden dividir en cinco:

1. Controlar los síntomas lo antes posible
2. Reducir los brotes
3. Evitar el daño irreversible de los órganos
4. Reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la enfermedad
5. Reducir el riesgo de efectos secundarios de los medicamentos

A la hora de tratar las manifestaciones del Lupus, éstas se pueden dividir en dos grupos:

1. **Manifestaciones menores o que no ponen en riesgo la vida del paciente.**
En este grupo se incluyen la fiebre, las inflamaciones articulares (artritis), las lesiones de la piel y las inflamaciones de las diferentes membranas.
2. **Manifestaciones mayores o que pueden comprometer la vida de la persona.** Entre ellas destacan la afectación del riñón, sistema nervioso central, células de la sangre (en forma de anemia o descenso de plaquetas), pulmón y corazón.

En función de la gravedad, el médico debe elegir entre los medicamentos que se detallan a continuación, ajustando el tratamiento y su posible toxicidad al compromiso que ocasiona la enfermedad. Es muy importante tener en cuenta que se debe evitar producir más daño con los tratamientos del que podría causar el propio Lupus.



TENGA EN CUENTA QUE:

El Lupus se manifiesta de manera diferente, por lo que el tratamiento dependerá de los síntomas, su gravedad y duración.

Entre los medicamentos que se recomiendan habitualmente para tratar el Lupus se encuentran:

▶ Los antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos son medicamentos que combaten la inflamación. Sin embargo, en el Lupus su uso está restringido a tratamientos sintomáticos cortos, básicamente en casos con afección articular, ya que en general no pueden por sí mismos controlar la enfermedad. Suelen tolerarse bastante bien, pero puede ser recomendable utilizarlos junto a protectores gástricos, particularmente si se toman junto con corticoides.

Aunque los efectos secundarios más importantes de estos medicamentos son digestivos, también existe riesgo de efectos adversos a nivel renal y cardiovascular (hipertensión e insuficiencia cardíaca en pacientes susceptibles).

RECUERDE:

Consultar con su médico antes de tomar cualquier medicamento sin receta para el tratamiento del Lupus.

▶ Los glucocorticoides

Es un grupo de medicamentos importante para controlar muchas de las manifestaciones del Lupus. Los glucocorticoides son antiinflamatorios con un efecto potente y generalmente rápido, por lo que son muy útiles en brotes agudos de la enfermedad. Sin embargo, sus efectos adversos son abundantes y muy serios, con capacidad para producir daño orgánico irreversible a varios niveles (diabetes, hipertensión, osteoporosis, infartos óseos -destrucción de parte del



hueso debido a la falta de vascularización-, etc.), producir infecciones y cambios en el aspecto físico (obesidad, aumento del vello, estrías cutáneas), que pueden condicionar la vida de los pacientes tanto o más que el propio Lupus. En los últimos años se ha establecido que se deben evitar en lo posible las dosis altas de glucocorticoides por vía oral (prednisona) y limitar al máximo el tiempo de administración, siendo desaconsejables tratamientos prolongados con más de 5 mg al día.

TENGA EN CUENTA QUE:

Existen medidas que pueden reducir el riesgo de efectos adversos de los glucocorticoides, pregunte a su médico por ellas.

RECUERDE:

Es fundamental un uso juicioso de los glucocorticoides que nos permita aprovechar su gran potencia antiinflamatoria y minimizar su importante toxicidad potencial.

► Los antipalúdicos

Como su nombre indica, se trata de medicamentos que inicialmente fueron sintetizados para el tratamiento del paludismo o malaria. Sin embargo, desde hace tiempo es bien conocido su efecto regulador sobre el sistema inmune y constituyen uno de los grupos de fármacos más usados en el Lupus, fundamentalmente la hidroxicloroquina.

Aunque durante años se ha considerado que la hidroxicloroquina estaba indicada solo en manifestaciones menores del Lupus, estudios recientes han mostrado un gran abanico de efectos beneficiosos. Hoy en día se considera que la hidroxicloroquina es el tratamiento de base fundamental para el Lupus, por lo que se recomienda su administración de forma prolongada en todos los pacientes sin contraindicaciones. Su excelente perfil de seguridad permite su



utilización también durante el embarazo, por lo que no debe suspenderse en este período.

Dentro de los efectos adversos, la toxicidad retiniana es el más serio. Afortunadamente, es muy infrecuente en pacientes tratados con hidroxiclороquina (no tanto con la cloroquina) y se puede prevenir si se detecta precozmente, motivo por el que se recomiendan exploraciones oftalmológicas anuales.

NO OLVIDE...

Acudir a sus citas con el oftalmólogo cuando esté tomando antipalúdicos.

► Los inmunodepresores

Los inmunodepresores son un grupo heterogéneo de fármacos con capacidad para inhibir la respuesta inmune y, por tanto, sirven de tratamiento para diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas el Lupus. Existen fármacos inmunodepresores antiguos (como la ciclofosfamida, la azatioprina o el metotrexato) y otros de introducción más reciente (como el micofenolato o el tacrolimus).

Se consideran fármacos alternativos, que se utilizan en casos de manifestaciones graves (por ejemplo, en la nefritis o la psicosis lúpica), pero también se emplean en formas más leves de Lupus que precisan terapia de mantenimiento con prednisona, de forma que se pueda disminuir la dosis de ésta. Si bien son fármacos considerados como potencialmente tóxicos, si se indican de forma adecuada, se controlan bien sus dosis y se monitorizan adecuadamente sus efectos adversos, su perfil de seguridad es bueno, sobre todo considerando que nos ayudan a controlar manifestaciones graves del Lupus y a minimizar la toxicidad asociada a glucocorticoides.



Muchos de ellos están contraindicados en el embarazo, sin embargo, la azatioprina y el tacrolimus se pueden usar con relativa tranquilidad en este período.

REDUERDE:

Su médico elaborará un plan de tratamiento en función de sus síntomas. Usted y su médico deberán revisar con regularidad los resultados de su plan de tratamiento.

Si aparecen nuevos síntomas, aumentan su frecuencia o intensidad, informe inmediatamente a su médico, le indicará si es necesario modificar su tratamiento.

NO OLVIDE...

Seguir el tratamiento, acudir a las vistas médicas, hacerse los análisis y seguir las instrucciones de su médico. Estas medidas ayudan a mantener controlada su enfermedad tanto como los tratamientos.



Profesionales implicados en el Lupus

El Lupus es un ejemplo de enfermedad multisistémica, por eso es importante que su manejo sea compartido por equipos multidisciplinares. Estos equipos deben estar liderados y coordinados por médicos con formación, experiencia y dedicación específica a las enfermedades autoinmunes, que en España son en su mayoría reumatólogos o internistas. Además, dependiendo del tipo de manifestaciones concretas en cada paciente, puede ser necesaria la participación de otras especialidades:

- ✓ Nefrólogos
- ✓ Dermatólogos
- ✓ Hematólogos
- ✓ Neurólogos
- ✓ Inmunólogos
- ✓ Neumólogos
- ✓ Cardiólogos
- ✓ Endocrinólogos
- ✓ Obstetras y ginecólogos
- ✓ Psiquiatras

También es muy importante la implicación de los médicos de Atención Primaria y su adecuada coordinación con los facultativos hospitalarios. Asimismo, cada vez se implica más en la atención a pacientes con Lupus a enfermeras, psicólogos, fisioterapeutas, trabajadores sociales...

Es muy importante que el trabajo de los diferentes profesionales esté coordinado, así como asegurar una fácil accesibilidad y rápida respuesta en situaciones de necesidad de los pacientes.



RECUERDE:

Visite a su médico regularmente. Estas visitas le ayudarán a usted y a su médico a:

- ✓ Detectar cambios en los síntomas
- ✓ Prevenir los brotes y las complicaciones del lupus
- ✓ Ajustar el plan de tratamiento
- ✓ Detectar los efectos secundarios del tratamiento

En muchas ocasiones deberán intervenir y actuar de forma conjunta varios especialistas en su plan de tratamiento y seguimiento.



Embarazo y anticonceptivos

Las mujeres con Lupus pueden tener bebés sanos. Es importante involucrar al equipo de atención médica durante su embarazo, en estrecha colaboración con el ginecólogo/obstetra. Existen algunas consideraciones a tener en cuenta si usted está pensando quedar embarazada:

- ✓ El embarazo en las mujeres con Lupus se considera de alto riesgo; sin embargo, la mayoría de mujeres tiene embarazos sin complicaciones.
- ✓ Si bien el embarazo es de alto riesgo, éste no es igual en todos los casos, ya que depende de la gravedad de la enfermedad, características personales o tratamiento recibido.
- ✓ Las mujeres embarazadas con Lupus deben visitar al médico más a menudo.
- ✓ Un brote de Lupus podría ocurrir en cualquier momento del embarazo pero, con una buena planificación, suelen ser leves.
- ✓ Es importante una planificación cuidadosa antes del embarazo e intentar que éste se produzca tras un período de 8 a 12 meses de enfermedad bien controlada, con bajo nivel de tratamientos.

RECUERDE:

Si está pensando quedarse embarazada, no dude consultarlo con su médico. Su médico le ayudará a planificar su embarazo y le asesorará durante la gestación.

En cuanto a las medidas anticonceptivas, debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- ✓ Las mujeres con Lupus que no desean quedar embarazadas o que toman medicamentos que pueden ser perjudiciales para el bebé tal vez deseen un método confiable para el control de la natalidad. Estudios recientes han demostrado que algunos anticonceptivos orales (píldora) son prácticamente inocuos para las mujeres con Lupus inactivo y sin otros factores de riesgo de



trombosis, como los anticuerpos antifosfolípido o el consumo de tabaco, siempre que las dosis de estrógenos que contengan sean bajas.

✓ Los beneficios de la píldora pueden superar a los riesgos en muchas pacientes. En cualquier caso, deben ser su médico habitual y su ginecólogo los que realicen una evaluación de su caso y le informen de las medidas más apropiadas para usted.

RECUERDE:

Si está pensando iniciar medidas anticonceptivas, no dude consultarlo con su médico. Su médico puede ayudarle y darle consejos valiosos respecto a la anticoncepción.



Estilos de vida y autocuidado

El estilo de vida y los hábitos de autocuidado pueden mejorar su calidad de vida y el control de su enfermedad. Tenga en cuenta los siguientes consejos:

- ✓ Practique ejercicio aeróbico (caminar, nadar, montar en bicicleta, etc.) de forma regular (2 o 3 veces por semana, en sesiones de 30 a 60 minutos, en función de sus posibilidades).
- ✓ Evite el sobrepeso y el sedentarismo.
- ✓ Evite el consumo de tabaco, de esta manera ayudará a disminuir la actividad del Lupus, aumentar la eficacia de alguno de sus tratamientos y reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.
- ✓ Si consume alcohol, hágalo con moderación y consulte a su médico si existe alguna interacción con su tratamiento habitual.
- ✓ Siga una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3 (pescado azul, marisco, almendras, nueces).
- ✓ Si decide planificar una dieta, no olvide consultar con su médico. Él podrá evaluar posibles carencias de determinados elementos como hierro, ácido fólico, vitamina B12, calcio y vitamina D.
- ✓ Evite la exposición excesiva al sol. Las exposiciones prolongadas pueden agravar la enfermedad e incluso desencadenar un brote grave. Protéjase a diario (incluyendo los días nublados) con cremas de protección solar (>SPF 50+) de calidad, y renueve la aplicación a lo largo del día (especialmente en caso de sudoración y tras cada baño de playa/piscina). Utilice ropa que cubra las zonas más sensibles. Procure no ir a la playa en las horas más cercanas al mediodía, cuando el sol puede ser más dañino. Algunos pacientes pueden ser muy sensibles al sol y requerir medidas de protección más drásticas. Consulte a su especialista habitual para individualizar estas medidas.
- ✓ Desarrolle hábitos de vida que le ayuden a reducir el estrés (adapte las actividades o sus objetivos diarios acorde a su estado físico, practique técnicas de relajación, repose a mediodía, etc.).
- ✓ Descanse lo suficiente (se recomienda dormir una media de 7-8 horas/día).



- ✓ Desarrolle un sistema de apoyo, rodeándose de personas de su confianza, capaces de comprender su proceso de salud (familiares, amigos, asociaciones de pacientes, etc.).
- ✓ Adopte una actitud participativa, activa y colaborativa en su enfermedad y no responsabilice exclusivamente a su médico, familiares o cuidador de su estado.

NO OLVIDE QUE...

Los pacientes que están informados y participan activamente en su tratamiento:

- ✓ Toman de forma más adecuada sus medicamentos
- ✓ Tienen menos dolor
- ✓ Necesitan menos visitas al médico
- ✓ Tienen más confianza en sí mismos
- ✓ Permanecen más activos



Papel del familiar y cuidador

Los pacientes con Lupus pueden vivir momentos difíciles. En ocasiones, la familia debe adaptarse a cambios en sus actividades diarias y de ocio. Los familiares deben entender bien en qué consiste la enfermedad y sus posibles limitaciones, así como el estilo de vida que le conviene llevar. Mantener un buen clima familiar es muy positivo. Para ello, puede ayudarle compartir sus temores y sentimientos.

Para los familiares, cuidadores, o personas que conviven con el paciente con Lupus, los siguientes consejos pueden ser útiles para ayudarlo:

- ✓ Trate de no ser sobreprotector. No le puede devolver la salud pero mostrar sobreprotección puede generar que la persona afectada se sienta incapaz para valerse por sí misma.
- ✓ Trate de ser positivo y controlar las anticipaciones catastróficas relacionadas con la enfermedad. Habrá días malos, pero no se desanime. Recuerde que los pensamientos negativos son sólo eso, pensamientos, no son hechos.
- ✓ Intente comprender posibles cambios bruscos de humor en la persona afectada. El Lupus, dependiendo de la gravedad, puede generar un impacto muy significativo en la vida de las personas, obligando a cambiar los hábitos cotidianos y, en muchos casos, a perder la autonomía. Ante este cambio de realidad, es frecuente que las personas con Lupus sientan frustración y expresen rabia, entre otras emociones. Muéstrese paciente y compasivo; no es algo personal con usted.
- ✓ Busque información fiable sobre el Lupus en páginas de Sociedades Médicas o Asociaciones de Pacientes (más información en [¿Dónde puedo obtener más Información?](#)). Desconfíe de páginas que ofrecen curación a su enfermedad o que no tiene el respaldo de expertos.
- ✓ Si considera que necesita orientación o información sobre otras ayudas a las que pueda optar, busque el asesoramiento de un trabajador social en su centro de salud, hospital o ayuntamiento.



✓ Podrá encontrar apoyo y asesoramiento de personas con experiencias similares en asociaciones de pacientes.

Si la persona afectada es su pareja, tenga en cuenta que:

✓ Tiene que intentar que la enfermedad no se adueñe de sus vidas. Su pareja no es una víctima, ni usted tampoco. No es responsable del Lupus de su pareja. Sea honesto con su pareja y consigo mismo.

✓ Haga una lista de las actividades con las que los dos pueden disfrutar.

✓ Saque tiempo para usted, encontrando cosas que le hagan dejar de pensar en la enfermedad de su pareja.

✓ Busque un momento para tomarse también un descanso, con alguna actividad lúdica fuera de casa. Para reemplazarle en el cuidado, pida ayuda a familiares, amigos o a alguna asociación de pacientes. Así no se agobiará por dejar a su pareja sola.



¿Qué debo tener en cuenta cuando visite a mi médico?

Durante la visita a su centro de salud u hospital, en el proceso de evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de su enfermedad va a tratar con diferentes profesionales. Para facilitar la relación y la comunicación con ellos, pueden tener en cuenta las siguientes sugerencias:

- ✓ Antes de su cita prepare lo que quiere decir. Usted es la persona que mejor conoce sus síntomas y su información puede resultarle muy valiosa al profesional que le atienda. Lo que le diga a su médico acerca de sus síntomas, problemas, actividades, familia y estilo de vida le ayudará a determinar el mejor plan a seguir.
- ✓ Le puede ayudar preparar una lista con la respuesta a preguntas como:
 - ¿Qué síntomas tiene?
 - ¿Cuándo han empezado estos síntomas y qué hace que empeoren o mejoren?
 - ¿Ha tenido antes algún tratamiento para el Lupus? Si es así, ¿cuál ha sido?
 - ¿Está recibiendo tratamiento para alguna otra enfermedad? o ¿cuáles son los medicamentos que toma normalmente?
- ✓ Recuerde que debe llevar siempre el tratamiento que está tomando y los informes clínicos disponibles.
- ✓ Advierta sobre cualquier alergia a medicamentos que pudiera tener.
- ✓ Debe informar sobre cualquier sustancia, medicamento, producto de herbolario o medicina "alternativa" que esté tomando.
- ✓ No tema preguntar por aquellas cuestiones que no le han quedado claras.
- ✓ Solicite que la información se le proporcione en un lenguaje sencillo y comprensible.
- ✓ Es posible que desee que le acompañe a su cita médica un familiar o amigo. Tome notas si esto le ayuda, o solicite la información por escrito.



RECUERDE:

Usted es la parte más importante en este proceso, por tanto es conveniente que exprese sus necesidades y preferencias tanto durante el diagnóstico como con las distintas opciones de tratamiento.



¿Dónde puedo obtener más información?

Además del centro de salud u hospital donde acude habitualmente, existen otras organizaciones, como son las asociaciones de pacientes y familiares, que pueden ofrecerle consejo y ayuda. También hay páginas web en Internet en las que puede encontrar información adicional sobre el Lupus.

Asociaciones de Pacientes

MADRID NACIONAL

Nombre:	FELUPUS (Federación Española de Lupus)
Ámbito de actuación:	Nacional
Dirección:	C/ Moreto n° 7, 5ª derecha, despacho 5
CP:	28014
Localidad:	Madrid
Provincia:	Madrid
Teléfono/s:	918 251 198 / 674 250 527/ 674 250 474 (
E-mail:	felupus@felupus.org
Web:	www.felupus.org

ANDALUCÍA

Nombre:	ALAL (Asociación de Autoinmunes y Lupus de Almería)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	Antigua Plaza de Abastos de Regiones s/n (entrada por C/ Santa Marta)
CP:	04008
Localidad:	Almería
Provincia:	Almería
Teléfono/s:	950 228 082 / 659 965 694 / 619 271 728
E-mail:	asociaciondelupusalal@hotmail.com
Web:	www.alal.es

Nombre:	ACOLU (Apoyo a la Convivencia con el Lupus en Córdoba)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	Centro cívico Norte. Avda. Cruz de Juárez, s/n
CP:	14008
Localidad:	Córdoba



Provincia: Córdoba
 Teléfono/s: 622 630 102
 E-mail: acolu@hotmail.com
 Web: No disponible

Nombre: LUPUS GRANADA (Asociación Granadina de Lupus)
 Ámbito de actuación: Provincial
 Dirección: C/ Escultor Navas Pareja, local 2
 CP: 18006
 Localidad: Granada
 Provincia: Granada
 Teléfono/s: 958 819 118
 E-mail: granadalupus@telefonica.net
 Web: facebook.com/asociacion.granadinadelupus

Nombre: HULUA (Huelva Lúpicos Asociados)
 Ámbito de actuación: Provincial
 Dirección: C/ Virgen de la Esperanza Coronada nº 8, bajo
 CP: 21001
 Localidad: Huelva
 Provincia: Huelva
 Teléfono/s: 959 280 067/ 959 253 462
 E-mail: huelvahulua@gmail.com
 Web: No disponible

Nombre: ALUJA (Asociación Jienense de Lupus)
 Ámbito de actuación: Provincial
 Dirección: C/ Virgen de la Cabeza nº 10, bajo Izq.
 CP: 23008
 Localidad: Jaén
 Provincia: Jaén
 Teléfono/s: 953 883 528 / 616 593 704
 E-mail: aluja2001@hotmail.com
 Web: www.aluja.org



Nombre: ALA (Asociación Malagueña de Lupus)
Ámbito de actuación: Provincial
Dirección: C/ Lagunillas nº 25, locales 3 y 4
CP: 29012
Localidad: Málaga
Provincia: Málaga
Teléfono/s: 952 266 504
E-mail: lupusmalaga@gmail.com
Web: No disponible

Nombre: ALUS (Asociación Autoinmunes y Lúpicos de Sevilla)
Ámbito de actuación: Provincial
Dirección: C/ Ronda de Capuchinos nº 2, local 16, E2
CP: 41003
Localidad: Sevilla
Provincia: Sevilla
Teléfono/s: 954 531 155
E-mail: alusevilla@alusevilla.org
Web: www.alusevilla.org

ARAGÓN

Nombre: ALADA (Asociación de Lupus de Aragón)
Ámbito de actuación: Autonómico
Dirección: C/ Honorio García Condoy nº 12, bajo
CP: 50007
Localidad: Zaragoza
Provincia: Zaragoza
Teléfono/s: 976 379 024 / 618 143 405 / 630 538 672
E-mail: asociaciondelupusdearagon@gmail.com
Web: alada-lupus.blogspot.com

ASTURIAS

Nombre: ALAS (Asociación de Lúpicos de Asturias)
Ámbito de actuación: Autonómico
Dirección: C/ Instituto nº 17, 2º A
CP: 33201
Localidad: Gijón



Provincia: Asturias
 Teléfono/s: 985 172 500
 E-mail: lupusasturias@telefonica.net
 Web: www.lupusasturias.org

BALEARES

Nombre: AIBLUPUS (Asociación de Lupus de Islas Baleares)
 Ámbito de actuación: Autonómico
 Dirección: C/ Sor Clara Andreu nº 55
 CP: 07010
 Localidad: Palma de Mallorca
 Provincia: Palma de Mallorca
 Teléfono/s: 971 498 777
 E-mail: aiblupus@hotmail.com
 Web: facebook.com/groups/309533659072369

CANARIAS

Nombre: CANALUP (Asociación Canaria de Lupus)
 Ámbito de actuación: Autonómico
 Dirección: C/ Dr. José Juan Megías nº 8
 CP: 35005
 Localidad: Las Palmas de Gran Canaria
 Provincia: Las Palmas de Gran Canaria
 Teléfono/s: 877 216 769
 E-mail: canariaslupus@hotmail.com
 Web: <http://www.canalup.org/>

CANTABRIA

Nombre: ALDEC (Asociación Lupus de Cantabria)
 Ámbito de actuación: Autonómico
 Dirección: C/ General Dávila nº 89, 1º
 CP: 39006
 Localidad: Santander
 Provincia: Cantabria
 Teléfono/s: 942 238 501
 E-mail: lupuscantabria@gmail.com
 Web: www.lupuscantabria.com

CATALUÑA



Nombre: ACLEG (Asociación Catalana de Lupus Eritematoso Generalizado)
Ámbito de actuación: Autonómico
Dirección: C/ Providencia nº 42. Hotel de Entidades (Barrio de Gracia)
CP: 08024
Localidad: Barcelona
Provincia: Barcelona
Teléfono/s: 626 891 221
E-mail: acleg@hotmail.com
Web: <http://acleg.entitatsbcn.net>

CASTILLA - LA MANCHA

Nombre: ALMAN (Asociación de Lupus de La Mancha)
Ámbito de actuación: Autonómico
Dirección: Apartado de Correos nº 176
CP: 13080
Localidad: Ciudad Real
Provincia: Ciudad Real
Teléfono/s: 601 275 005
E-mail: alupusmancha@gmail.com
Web: www.almanclm.es

CASTILLA LEÓN

Nombre: ALELYSA (Asociación Leonesa de Lupus y Síndrome Antifosfolípido)
Ámbito de actuación: Provincial
Dirección: C/ Fraga Iribarne nº 3 CEAS "CANSECO"
CP: 24009
Localidad: Ceas de Armunica
Provincia: León
Teléfono/s: 636 563 138
E-mail: alelysa @gmail.com
Web: www.alelysa.org

Nombre: ASALU (Asociación Salmantina de Lupus)
Ámbito de actuación: Provincial
Dirección: C/ La Bañeza nº 7



CP: 37006
Localidad: Salamanca
Provincia: Salamanca
Teléfono/s: 886 922 422
E-mail: jumar1980@eresmas.com
Web: www.asalu.org

Nombre: ASVEL (Asociación Vallisoletana de Enfermos de Lupus)
Ámbito de actuación: Provincial
Dirección: C/ Imperial nº 7, 6º dcha.
CP: 47003
Localidad: Valladolid
Provincia: Valladolid
Teléfono/s: 675 67 22 65
E-mail: anamaria.rivera70@gmail.com
Web: http://www.felupus.org

EXTREMADURA

Nombre: ALUEX (Asociación de Lupus de Extremadura)
Ámbito de actuación: Autonómico
Dirección: C/ Gerardo Ramírez Sánchez, s/n.
CP: 06011
Localidad: Badajoz
Provincia: Badajoz
Teléfono/s: 644 549 491
E-mail: agal@lupusgalicia.org
Web: http://www.aluex.es/

GALICIA

Nombre: AGAL (Asociación Gallega de Lupus)
Ámbito de actuación: Autonómico
Dirección: Rúa Solís, s/n. Eirís de Arriba (detrás del CHUAC)
CP: 15009
Localidad: La Coruña
Provincia: La Coruña
Teléfono/s: 981 240 072



E-mail: agal@lupusgalicia.org

Web: www.lupusgalicia.org

MADRID

Nombre: AMELYA (Asociación Madrileña de Lupus y Antifosfolipidico)

Ámbito de actuación: Autonómico

Dirección: C/ Martínez Izquierdo nº 40

CP: 28028

Localidad: Madrid

Provincia: Madrid

Teléfono/s: 913 558 726

E-mail: info@lupusmadrid.com / rss@lupusmadrid.com

Web: www.lupusmadrid.com

Nombre: Asociación Lúpicos Solidarios de Madrid

Ámbito de actuación: Autonómico

Dirección: C/ Canadilla nº 13, 4ªA. Las Rozas de Madrid

CP: 28231

Localidad: Madrid

Provincia: Madrid

Teléfono/s: 916 378 093/ 636 375 329

E-mail: lupicossol@gmail.com

Web: <http://www.lupicossol.blogspot.com>

MURCIA

Nombre: AMLEA (Asociación Murciana de Lupus y otras Enfermedades Afines)

Ámbito de actuación: Autonómico

Dirección: C/ Galicia nº 11. Molina de Segura

CP: 30500

Localidad: Molina de Segura

Provincia: Murcia

Teléfono/s: 896 458 177

E-mail: lupusmurcia@gmail.com

Web: No disponible

NAVARRA



Nombre:	ADELUNA (Asociación de Lupus de Navarra)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	Centro de Asociaciones San Gregorio. San Gregorio nº 28
CP:	31001
Localidad:	Pamplona
Provincia:	Navarra
Teléfono/s:	619 808 417
E-mail:	adeluna1@hotmail.com
Web:	No disponible

COMUNIDAD VALENCIANA

Nombre:	AVALUS (Asociación Valenciana de Afectados de Lupus)
Ámbito de actuación:	Autonómico
Dirección:	Avenida Ecuador nº 61, puerta 16
CP:	46025
Localidad:	Valencia
Provincia:	Valencia
Teléfono/s:	962 034 288 / 676 059 792 /645 473 939
E-mail:	lupusvalencia@gmail.com
Web:	www.lupusvalencia.org

PAÍS VASCO

Nombre:	ADELES-VIZCAYA (Asociación de Ayuda a los Enfermos de Lupus de Vizcaya)
Ámbito de actuación:	Provincial
Dirección:	Apartado de Correos 20175
CP:	48004
Localidad:	Bilbao
Provincia:	Vizcaya
Teléfono/s:	636 799 617
E-mail:	lupus_bizkaia@yahoo.es
Web:	No disponible

Nombre:	ADELES - ALAVA (Asociación de Enfermos de Lupus de Álava)
Ámbito de actuación:	Provincial



Dirección: C/ Pintor Vicente Abreu nº 7, Bajo
 CP: 01008
 Localidad: Victoria Gasteiz
 Provincia: Álava
 Teléfono/s: 945 225 454
 E-mail: lupusalava@euskalnet.net
 Web: www.adeles.es

Recursos de internet

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE LUPUS

<http://www.felupus.org/felupus.php>

CENTRO NACIONAL DE DISTRIBUCIÓN DE INFORMACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE ARTRITIS Y ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS Y DE LA PIEL (NIAMS)

http://www.niams.nih.gov/portal_en_espanol/Informacion_de_salud/Lupus/default.asp

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA

<http://www.ser.es/>

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH / INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD

<http://www.nih.gov/>

LUPUS COMPANION

<https://itunes.apple.com/us/>

THE LUPUS APP

<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.svtech.lupus&hl=es>



Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e
Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio
Canario de la Salud

Anexo 12. Glosario de términos

Aleatorización: Procedimiento por el que la selección de una muestra o la asignación a un tratamiento u otro, o a placebo, se hace por mecanismos de azar.

Análisis de coste-efectividad: Evaluación de los resultados obtenidos en términos de incremento del beneficio terapéutico que se deriva de los costes extraordinarios. Este análisis valora si los beneficios aportados compensan el coste añadido. El resultado se expresa como la razón entre el coste y la efectividad, midiéndose los costes en unidades monetarias y los beneficios en términos de unidades de efectividad, como años de vida ganados.

Análisis por intención de tratar: Análisis de los resultados de todos los pacientes incluidos en un estudio, manteniendo intacta la asignación aleatoria. De esta manera se evita el sesgo que se produce al excluir del análisis a todos aquellos pacientes que han tenido un seguimiento incompleto, o al cambiar de grupo asignado inicialmente. Los análisis por intención de tratar están recomendados en la evaluación de la efectividad, puesto que reflejan la falta de cumplimiento y los cambios en el tratamiento que probablemente ocurran cuando la intervención se utilice en la práctica clínica.

Análisis por protocolo (o de casos válidos): Análisis que se limita a incluir únicamente a los pacientes que hayan completado el estudio, de los que se disponga de todos los datos previstos y sin irregularidades ni violaciones del protocolo. Se acerca más al efecto del tratamiento en las condiciones óptimas de uso. Si este tipo de análisis llega a las mismas conclusiones que el análisis por intención de tratar, podemos considerar que los resultados del ensayo son más fiables.

Astenia: Cansancio ante mínimos esfuerzos, disminución de la capacidad funcional, debilidad definida como la sensación anticipada de incapacidad de iniciar cualquier actividad, disminución de la capacidad de concentración, alteración de la memoria y labilidad emocional.

Calidad metodológica (sinónimo: véase Validez): Grado en el que el diseño y desarrollo de un ensayo clínico han evitado probables errores sistemáticos (sesgos). La variación en la calidad de los estudios puede explicar la variación de los resultados de los ensayos clínicos incluidos en una revisión sistemática. Los ensayos clínicos diseñados de manera más

rigurosa (con mejor calidad) probablemente proporcionen resultados que están más cerca de la “verdad”.

Cegamiento (sinónimo: véase Enmascaramiento): Conservación en secreto, ante los participantes en el estudio o los investigadores, de la asignación a cada grupo (p.ej. al de tratamiento o control). El cegamiento se usa como protección frente a la posibilidad de que el conocimiento de la asignación pueda afectar la respuesta del paciente al tratamiento, el comportamiento de los profesionales sanitarios (sesgo de realización) o la valoración de los resultados (sesgo de detección). El cegamiento no siempre es posible (p.ej. cuando se compara un tratamiento quirúrgico frente a uno farmacológico). La importancia del cegamiento depende de cuán objetiva sea la medida del resultado. El cegamiento es más importante para medidas de resultado menos objetivas, tales como las de dolor o calidad de vida. (Véase también simple ciego, doble ciego y triple ciego.)

Cochrane Library: Conjunto de bases de datos producida por la Colaboración Cochrane, publicado en disco y CDROM y actualizado trimestralmente, que contiene la Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos (*Cochrane Controlled Trials Register*), la Base de datos de Resúmenes de Efectividad (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), la Base de datos Cochrane de Metodología de Revisiones (*Cochrane Review Methodology Database*), e información acerca de la Colaboración Cochrane.

Cocientes de probabilidad (positivo y negativo): Resultado combinado de la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica. El «cociente de probabilidad positivo» (CP+) expresa cuán probable es un resultado positivo entre los enfermos que entre los no enfermos. El «cociente de probabilidad negativo» (CP-) expresa cuán probable es un resultado negativo entre los enfermos que entre los no enfermos. Los cocientes de probabilidad permiten transformar la probabilidad pre-prueba, es decir, la probabilidad de que el individuo tenga la enfermedad antes de aplicar la prueba (estimada a partir de la anamnesis y de las pruebas previas), en una probabilidad post-prueba. Sin que exista una regla fija, se estima que los cambios que pueden causar estos coeficientes según su resultado son:

$CP + > 10$ o $CP - < 0,1$ = capacidad alta para confirmar y/o descartar el diagnóstico.

$5 < CP + < 10$ o $0,1 < CP - < 0,2$ = capacidad moderada.

$2 < CP + < 5$ o $0,2 < CP - < 0,5$ = capacidad baja.

$1 < CP + < 2$ o $0,5 < CP - < 1$ = capacidad insignificante.

Comorbilidad: Presencia de varias enfermedades añadidas o asociadas.

Consistencia: Se refiere al grado en que los resultados obtenidos por un procedimiento de medida pueden ser reproducidos. La falta de consistencia puede surgir de las divergencias entre los observadores o los instrumentos de medida, o bien por la inestabilidad de la variable que se mide.

Control: En los ensayos clínicos que comparan dos o más intervenciones, un control es una persona del grupo de comparación que recibe un placebo, ninguna intervención, la atención convencional o algún otro tipo de prestación.

En los estudios de casos y controles, un control es una persona en el grupo de comparación sin la enfermedad o desenlace de interés.

En estadística, controlar significa ajustar o tener en cuenta las influencias u observaciones externas.

También se denominan de control a los programas dirigidos a reducir o eliminar una enfermedad, especialmente aplicado a las enfermedades transmisibles (infecciosas).

Correlación: Grado de relación entre dos variables. La medida utilizada es el coeficiente de correlación (r) que cuantifica la relación lineal entre la exposición y la enfermedad.

Cuidador: Persona que presta apoyo desinteresado y voluntario a las personas afectadas que, o bien convive con el paciente, o bien dedica una parte de su tiempo (superior a 20 h semanales) a la atención de los pacientes.

Densidad mineral ósea (DMO): Para el diagnóstico de osteoporosis se recomienda la medición de DMO, medida por densitometría radiológica dual (DXA) central, valorando el T-score (comparación del valor del paciente, con el valor de referencia de población adulta joven del mismo sexo y de la misma raza) y aplicar los criterios de la OMS2. La comparación se establece entre la DMO individual y la DMO de adultos jóvenes (20-35 años) y sanos del mismo sexo. Se obtiene a partir del valor de la DMO del paciente menos el valor medio de la DMO en los adultos jóvenes dividido por la desviación estándar de la DMO de los adultos jóvenes del mismo sexo. Se asigna al paciente una T-score, que es el número de desviaciones estándar (DE) por encima o por debajo de la DMO media para adultos jóvenes normales, como se indica a continuación:

DMO normal: una T-score $\geq -1,0$.

Osteopenia (DMO baja): una T-score entre -1,0 y -2,4.

Osteoporosis: una T-score $\leq -2,5$.

Osteoporosis establecida (grave): describe a pacientes con una T-score inferior a -2,5 que además presenta una fractura por fragilidad.

Densitometría ósea: Se engloban en esta definición aquellas pruebas diagnósticas no invasivas que miden la masa ósea en diferentes partes del esqueleto por medio de técnicas que pueden utilizar o no la radiación ionizante. Entre las técnicas ionizantes se encuentran las que utilizan los rayos gamma, como la densitometría fotónica simple, la densitometría fotónica dual, el análisis de activación de neutrones y el recuento de radiaciones Compton; estas dos últimas todavía en fase experimental. En cambio, los rayos X son las radiaciones ionizantes que utilizan la radiogrametría y la fotodensitometría, que actualmente se encuentran obsoletas, la densitometría radiológica simple, la densitometría radiológica dual (DXA) y la tomografía computadorizada cuantitativa.

Diferencia (estandarizada) de medias: Diferencia entre dos medias dividida por una estimación de la desviación estándar interna del estudio. Cuando un resultado (como puede ser el dolor) se mide de una manera diferente en los diferentes estudios (utilizando diferentes escalas) puede no ser posible comparar directamente o combinar los resultados de los estudios de una revisión sistemática. Si se expresan los efectos como un valor estandarizado, los resultados sí pueden combinarse puesto que entonces no tienen unidades. Las diferencias estandarizadas de medias a veces se denominan índice d.

Doble ciego: Ensayo clínico en el que ni los participantes ni los investigadores son conscientes de qué intervención ha sido administrada a los participantes. El propósito de cegar a los participantes (tanto a los receptores como a los proveedores de la asistencia) es prevenir el sesgo de realización (performance bias). El objetivo de cegar a los investigadores (los evaluadores del resultado, que pueden ser los proveedores de la asistencia) es prevenir el sesgo de detección. (Véase también cegamiento, simple ciego, triple ciego y ocultación de la asignación).

Efectividad: Grado en el que una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en la práctica habitual, en condiciones no experimentales, consigue un resultado beneficioso. Por este motivo, aquello que resulta eficaz para los participantes de un ensayo clínico, puede no ser efectivo en la población

general, debido a condicionantes como el cumplimiento terapéutico o las características propias de la población.

Los ensayos clínicos que valoran la efectividad son denominados a veces ensayos clínicos de gestión (Management trials). (Véase también el término “intención de tratar”).

Eficacia: Grado en el que una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica produce un resultado beneficioso bajo condiciones ideales, condiciones experimentales y/o controladas, como puede ser en el marco de un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos que valoran la eficacia se denominan a veces ensayos explicativos y se restringe su participación a las personas que cooperan completamente.

Eficiencia: Grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en relación con el esfuerzo empleado en términos de recursos humanos, materiales y costes. En general, se refiere a la utilización de los recursos estrictamente necesarios que produzcan la máxima efectividad.

Ejercicio físico: Actividad física recreativa, que se realiza en momentos de ocio o de tiempo libre, es decir fuera del trabajo o actividad laboral. Es una afición que obtiene una vivencia placentera, comunicativa, creativa y social de nuestras prácticas corporales. El ejercicio físico implica la realización de movimientos corporales planificados y diseñados específicamente para estar en forma física y gozar de buena salud. El término de ejercicio físico incluye gimnasia, baile, deporte y educación física.

Embase: Base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Enmascaramiento: Condición impuesta en un individuo o grupo de individuos con el propósito de que no conozcan o aprendan algún hecho de observación, como puede ser la asignación del tratamiento.

Ensayo clínico (sinónimos: ensayo terapéutico, estudio de intervención): Estudio experimental para valorar la eficacia y la seguridad de un tratamiento u otra intervención. Este término general incluye los ensayos clínicos controlados aleatorizados y los ensayos clínicos controlados.

Ensayo clínico aleatorizado: Ensayo clínico en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control)

recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Ensayo clínico controlado: Se refiere a un estudio que compara uno o más grupos de intervención con uno o más grupos de comparación (de control). Aunque no todos los estudios controlados son de distribución aleatoria, todos los ensayos clínicos son controlados.

Ensayo clínico cruzado: Tipo de ensayo clínico aleatorizado en el que los sujetos reciben dos o más tratamientos en periodos sucesivos que han sido determinados al azar, lo que permite que cada sujeto sea su propio control. Al reducir la variabilidad, estos ensayos son más eficientes y su potencia estadística es mayor. Para evitar que los efectos del primer tratamiento de la secuencia se manifiesten en el segundo periodo, se suele incluir entre los tratamientos periodos de lavado para evitar los efectos residuales.

Ensayo clínico en paralelo: Tipo de ensayo clínico aleatorizado en el que se asigna a unos pacientes a recibir el tratamiento control, mientras que a otros pacientes se les asigna el tratamiento experimental. Así, cada paciente solo recibe 1 de los tratamientos de estudio. Es el diseño más utilizado para evaluar la eficacia comparativa de los medicamentos.

Ensayo cuasi-experimental: Ensayo que utiliza un método cuasi-aleatorio de asignación de pacientes a diferentes alternativas asistenciales. Existe un riesgo mayor de sesgo de selección en los ensayos cuasi-aleatorios donde la asignación no se encubre adecuadamente, comparado con los ensayos clínicos controlados con una ocultación de la asignación adecuada.

Ensayo pivotal: Estudio que se considera esencial para conseguir el registro de un fármaco para una indicación. Son generalmente ensayos clínicos en fase III que demuestran la eficacia del fármaco frente a un placebo o un control. Algunas autoridades aceptan el registro de un fármaco si ha demostrado su eficacia en dos ensayos clínicos controlados con gran número de pacientes.

Especificidad: Referido a las pruebas diagnósticas, probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando realmente la enfermedad está ausente. Es decir, la proporción de verdaderos negativos (una prueba altamente específica da pocos resultados falsos positivos).

Estadísticamente significativo: En un estudio, se dice que las diferencias son estadísticamente significativas si la probabilidad de que las diferencias en el efecto encontradas al comparar dos grupos es menor de un

nivel de significación previamente definido; esto es, que es muy poco probable que las diferencias observadas entre tratamientos o grupos comparados se deban al azar. Normalmente suele utilizarse un nivel de significación del 5%, y suele presentarse como $p < 0,05$. No obstante, debe tenerse en cuenta que una diferencia entre tratamientos puede ser estadísticamente significativa pero que ello no siempre implica que la diferencia encontrada sea “clínicamente significativa” o relevante.

Estimación de efecto (sinónimo: efecto terapéutico): En estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, se denomina así a la relación observada entre una intervención y un resultado expresado, por ejemplo, como el número de pacientes necesario a tratar, odds ratio, diferencia de riesgos, riesgo relativo, diferencia estandarizada de medias o diferencia ponderada de medias.

Estratificación: Técnica para controlar el efecto de las variables de confusión en el análisis de los datos. Consiste en evaluar la asociación en categorías homogéneas de la variable de confusión.

Estudio antes-después (o pre-post): Se basa en la medición y comparación de la variable respuesta antes y después de la exposición del sujeto a la intervención experimental. Los diseños antes-después con un solo grupo permiten al investigador manipular la exposición, pero no incluyen un grupo de comparación. Cada sujeto actúa como su propio control. Existe un riesgo mayor de sesgo de selección en los ensayos cuasialeatorios donde la asignación no se encubre adecuadamente, comparado con los ensayos clínicos controlados con una ocultación de la asignación adecuada.

Estudio ciego: Estudio en el que alguno de los implicados en el mismo no conoce qué persona está recibiendo uno u otro tratamiento o placebo. La ocultación del tratamiento se usa para prevenir que los resultados de una investigación resulten “influenciados” por el efecto placebo o por el sesgo del observador. Para valorar correctamente el cegamiento es necesario conocer quién en el estudio ha sido cegado (pacientes, investigadores, profesionales sanitarios, adjudicadores de resultados y/o estadísticos).

Estudio de casos y controles (sinónimos: estudio de casos-controles, case referent study): Estudio epidemiológico observacional en el que se seleccionan individuos con una determinada enfermedad o resultado de interés (casos) y se comparan con un grupo control apropiado sin la enfermedad o resultado de interés (controles) o en relación con la exposición previa de posibles factores de riesgo asociados a la enfermedad. La relación entre un factor (intervención, exposición o factor de riesgo) y el resultado de interés se examina comparando la frecuencia o nivel de dicho

factor en los casos y en los controles. La medida que se utiliza para cuantificar la asociación es la razón de probabilidades (odds ratio). Los estudios de casos y controles son retrospectivos, pues siempre se desarrollan mirando atrás en el tiempo.

Por ejemplo, para determinar si la talidomida fue la causante de defectos congénitos, un grupo de niños con estas malformaciones (casos) pudo ser comparado con un grupo de niños sin aquellos defectos (controles). Entonces ambos grupos fueron comparados con respecto a la proporción de expuestos a la talidomida en cada uno de ellos a través de la toma de aquel medicamento por parte de sus madres.

Estudio de cohortes (sinónimos: estudio de seguimiento, de incidencia, longitudinal): Estudio observacional en el cual un grupo definido de personas (la cohorte) es seguido en el tiempo y en el que los desenlaces o resultados se comparan entre los subgrupos de la cohorte que estuvieron expuestos o no expuestos (o expuestos a diferentes niveles) a una intervención o a otro factor de interés. La medida de asociación que se utiliza en estos estudios es el riesgo relativo y el riesgo absoluto. Las cohortes se pueden constituir en el momento presente y seguidas prospectivamente (un estudio de cohortes concurrente) o identificadas a partir de registros históricos y seguidas en el tiempo hacia adelante desde aquel momento hasta ahora (un estudio de cohortes históricas). Puesto que no se utiliza una distribución aleatoria, se debe utilizar un apareamiento o un ajuste estadístico para asegurar que los grupos de comparación sean tan similares como sea posible.

Estudio de cohortes retrospectivo: Tipo de estudio de cohortes en el que se comparan dos grupos respecto a la exposición en el pasado a un factor específico y a la presencia de la enfermedad en el presente. Para poder llevar este tipo de estudios es preciso disponer de un buen sistema de registro.

Estudio de pruebas diagnósticas: Los estudios sobre pruebas diagnósticas pueden cumplir dos objetivos. El primero, valorar el impacto de una o de varias estrategias diagnósticas en las decisiones clínicas o en los resultados en pacientes. Esta evaluación se realiza mediante ensayos clínicos o estudios comparativos no experimentales. Este tipo de planteamiento, aunque es el ideal, está disponible en muy pocas ocasiones. El segundo objetivo, tradicionalmente más frecuente, es conocer la capacidad diagnóstica de una prueba (capacidad para clasificar a una persona como sana o enferma). En este apartado nos referimos a este segundo objetivo. Su diseño se basa en una comparación entre la prueba que se estudia y el patrón oro (gold standard), que se aplican a un conjunto de pacientes, evaluándose

los resultados en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos o cocientes de probabilidad.

Estudio de un caso (sinónimos: anécdota, historia de un caso, información de un caso individual): Estudio observacional no controlado que incluye una intervención y un resultado en una persona individual.

Estudio observacional (sinónimo: estudio no experimental): Estudio en el que se permite a la naturaleza seguir su curso. Los cambios o diferencias en una característica (p.ej. si la población recibió o no la intervención de interés) se estudian en relación a los cambios o diferencias en otra(s) (p.ej. si fallecieron o no), sin la intervención del investigador.

Suponen un mayor riesgo de sesgo de selección que los estudios experimentales (ensayos clínicos controlados aleatorizados).

Estudio prospectivo: En las evaluaciones de los efectos de las intervenciones sanitarias, estudio en el que las personas quedan divididas en dos grupos que son expuestas o no a la intervención o intervenciones de interés antes de que los resultados se hayan producido. Los ensayos clínicos controlados son siempre estudios prospectivos y los estudios de casos y controles nunca lo son. Los estudios de cohortes concurrentes son estudios prospectivos, mientras los estudios de cohortes históricas no lo son (véase también estudio de cohortes), a pesar de que en epidemiología un estudio prospectivo es a veces utilizado como un sinónimo para los estudios de cohortes. (véase estudio retrospectivo).

Estudio retrospectivo: Estudio en el que los sucesos o resultados han ocurrido a los participantes antes de que el estudio comenzara. Los estudios de casos y controles son siempre retrospectivos, mientras que los de cohortes a veces lo son y los ensayos clínicos controlados nunca (véase estudio prospectivo).

Estudio transversal o estudio de prevalencia: Estudio que examina la relación entre las enfermedades (u otras características sanitarias) y otras variables de interés que pueden existir en una población definida en un momento determinado en el tiempo: la secuencia temporal de causa y efecto no se puede establecer necesariamente en un estudio transversal.

Estudios de fase III: Ensayo destinado a evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento experimental en una muestra de pacientes más representativa de la población general a la que se destinará el medicamento. Estos estudios son preferentemente controlados, aleatorizados y enmascarados. En general, el grupo control lo constituye un fármaco de

eficacia conocida (patrón) en esa enfermedad y es menos frecuente el uso de placebo.

Evidencia: Sinónimo de pruebas científicas. Traducción incorrecta de la voz inglesa evidence.

Exposición solar: Exposición a la radiación procedente del Sol. El sol tiene una gran importancia para la salud del hombre. Dependiendo de las características de la persona y del tiempo de exposición a sus radiaciones, va a producir sobre el organismo una serie de repercusiones que pueden ser positivas o negativas. Como aspecto positivo destaca el papel que desempeña el sol en la prevención de ciertas avitaminosis (falta o disminución de vitaminas). Concretamente, las radiaciones solares favorecen la producción de vitamina D, necesaria para metabolizar el calcio y evitar el raquitismo (enfermedad caracterizada por la deformación de los huesos, que afecta fundamentalmente a los niños). Como aspectos negativos, en la piel, la exposición solar inadecuada produce trastornos que pueden manifestarse a corto o a largo plazo.

Factor de riesgo: Es toda circunstancia (característica o estilo de vida de una persona, o de su entorno) que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.

Glucocorticoides: Compuestos químicos que se emplean como agentes farmacológicos y se utilizan con mucha frecuencia, siendo insustituibles para el tratamiento médico de muchas y muy variadas afecciones de diferentes órganos y sistemas debido a sus efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores. Su efectividad es indiscutible, pero su utilidad conlleva el riesgo de producir numerosos efectos adversos, de los cuales la osteoporosis es el más frecuente y preocupante.

Gold standard (patrón oro, patrón de referencia): Método, procedimiento o medida que queda ampliamente aceptado como el mejor disponible para servir de referencia y comparación con respecto a las nuevas intervenciones. Es de particular importancia en los estudios sobre la precisión de las pruebas diagnósticas. Por ejemplo, se utiliza a menudo la revisión manual como gold standard para la identificación de ensayos clínicos y sirve de referencia para las búsquedas electrónicas en las bases de datos, como por ejemplo MEDLINE.

Guía de práctica clínica (GPC): Conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.

GuíaSalud: Biblioteca de Guías de Práctica Clínica (GPC) del Sistema Nacional de Salud (SNS). Es un organismo del SNS en el que participan las 17 Comunidades Autónomas, para promover la elaboración y uso de GPC y otras herramientas y productos basados en la evidencia científica. Su misión es potenciar la oferta de recursos, servicios y productos basados en la evidencia científica para apoyar la toma de decisión de los profesionales y de los pacientes en el SNS, así como impulsar la creación de redes de colaboradores y la cooperación entre entidades relacionadas con las GPC y la Medicina Basada en la Evidencia.

Heterogeneidad: En el contexto de una revisión sistemática, es la variabilidad o la diferencia entre los estudios en cuanto a las estimaciones de efectos. A veces se hace una distinción entre la «heterogeneidad estadística» (diferencias en los efectos reportados), «heterogeneidad metodológica» (diferencias en el diseño de los estudios) y «heterogeneidad clínica» (diferencias entre los estudios referidas a características clave de los participantes, a intervenciones o a medidas de resultado). Los tests estadísticos de heterogeneidad se utilizan para valorar si la variabilidad clínica en los resultados de los estudios (la magnitud de los efectos) es mayor que aquella que se esperaría hubiera ocurrido por azar.

Incidencia: Número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. Nos indica la probabilidad de que un individuo, libre de enfermedad, la desarrolle en un período determinado.

Intervalo de confianza (IC): Intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) que se estima que puede estar con un determinado grado de certeza. Margen de valores dentro de los cuales cabe esperar el valor real de la población con una determinada probabilidad. La probabilidad especificada se denomina nivel de confianza, y los puntos extremos del intervalo de confianza, límites de confianza (superior e inferior). Se utilizan en general intervalos de confianza con una probabilidad del 95%, aunque a veces se utilizan del 90% o del 99%.

Nota: los intervalos de confianza representan la probabilidad de cometer errores aleatorios, pero no de cometer errores sistemáticos (sesgos).

Medicina basada en la evidencia: Medicina basada en pruebas científicas.

Medline/PubMed: Base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine que incluye citas de artículos

biomédicos extraídos de la base de datos de Medline y revistas científicas adicionales de acceso libre.

Meta-análisis: Técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohorte, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes. Permite en ocasiones establecer la eficacia de un tratamiento cuando los ensayos clínicos individuales tienen pocos pacientes, o los resultados son contradictorios. Pueden usarse directamente los resultados de los estudios publicados o bien partir de los datos individuales. Esta técnica también puede aplicarse con los estudios observacionales. También se utiliza para referirse a las revisiones sistemáticas que utilizan meta-análisis.

Método Delphi: Técnica de investigación cualitativa y de consenso, orientada hacia la explicación, comprensiva, dinámica, y el análisis de determinados fenómenos con el propósito de generar ideas, compartir experiencias e intuir tendencias para el futuro. Pretende analizar una realidad, alcanzando acuerdos sobre los que no se dispone de información concluyente. Es especialmente útil cuando se trabaja con elementos muy subjetivos, en los que resulta difícil determinar su valor intrínseco. El método se aplica por fases. Se procede a la formulación del problema y se selecciona un panel de expertos capacitados para contribuir al estudio con sus conocimientos y experiencias. Se determinan las preguntas que se someterán a estudio y se plantean éstas a los panelistas. Cuestionario anónimo que se pregunta a los panelistas en rondas sucesivas hasta alcanzar consenso. El estudio concluye con la elaboración de un informe que contiene los resultados finales de la encuesta.

Morbilidad: Proporción de personas que enferman en un lugar durante un periodo de tiempo determinado en relación con la población total de ese lugar.

Niveles asistenciales: Diferentes modalidades de atención clínica que se imparten a las personas dependiendo del tipo de atención y del lugar en que se realice dicha atención.

Osteopenia: Véase Densidad mineral ósea.

Osteoporosis: Enfermedad esquelética caracterizada por deterioro de la resistencia ósea, que predispone a una persona a un mayor riesgo de fractura según la definición de consenso del NIH de Estados Unidos. Véase Densidad mineral ósea.

Osteoporosis primaria: Osteoporosis explicada por los cambios involutivos del envejecimiento, así como por los cambios hormonales de la menopausia.

Osteoporosis secundaria: Osteoporosis causada o exacerbada por otras patologías o medicaciones. No siempre se puede hablar de una causa aislada sino que es relativamente frecuente que nos encontremos ante un conjunto de ellas implicadas. Las causas son múltiples: enfermedades genéticas, endocrinas, gastrointestinales, hematológicas, reumatológicas, nutricionales, farmacológicas, etc. La administración de glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria, suponiendo el 25% de casos de osteoporosis, y es causada por dichos agentes independientemente de la enfermedad tratada y del sexo y la edad del paciente.

Osteoporosis secundaria inducida por glucocorticoides: Es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. Es multifactorial, debido a la acción directa de los glucocorticoides sobre el metabolismo óseo y mineral, a lo que se añade el efecto catabólico sobre el músculo, que origina deterioro de la masa, fuerza y resistencia muscular y pérdida del efecto trófico sobre el hueso, con incremento además de la inestabilidad y el riesgo de caídas. En la pérdida ósea influyen la dosis diaria y el tiempo de administración (dosis acumulada). En los adultos, dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona o equivalentes, administradas durante períodos prolongados disminuyen la DMO en la columna vertebral y en la cadera. No se puede establecer con exactitud la dosis mínima por debajo de la cual no se produce pérdida ósea. Para algunos, las dosis inferiores a 10 mg/día no aumentan la pérdida ósea fisiológica, pero otros han constatado que con una dosis promedio de 7,5 mg ya se produce disminución anormal de la DMO. Esta disminución se produce sobre todo en los seis primeros meses de tratamiento.

Placebo: Sustancia o intervención administrada a un paciente que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si este la recibe convencido de que esa sustancia o intervención posee realmente tal acción. En ensayos clínicos se utiliza con el objeto de discernir los efectos farmacológicos reales de las expectativas asociadas al tratamiento o de las fluctuaciones de la enfermedad.

Plasmaféresis: Técnica de purificación sanguínea extracorpórea diseñada para eliminar del plasma sustancias de alto peso molecular. Se realiza la extracción de grandes cantidades de plasma (usualmente entre 5 y 2 L) del paciente y su reemplazo por plasma recién congelado o almacenado.

Precisión: Grado en el que una medida se realiza sin error aleatorio y también grado de concordancia entre los valores medidos y los verdaderos. Sinónimo de repetibilidad, fiabilidad y confiabilidad. Se refiere a si un instrumento está midiendo algo de forma reproducible. La falta de precisión es debida a un error aleatorio y esencialmente atribuible a la variación muestral, que depende del tamaño de muestra y de las características estadísticas del estimador.

Prevalencia: Proporción de individuos de una población que presentan una enfermedad o una característica en un momento, o período de tiempo determinado. Nos indica la probabilidad de que un individuo de una determinada población tenga una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado.

Reducción absoluta del riesgo: Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención, que resulta de restar la incidencia de la enfermedad o efecto observado del grupo control (tratamiento estándar, placebo o no intervención) de la incidencia de la enfermedad o efecto observado del grupo con intervención.

Reducción relativa del riesgo: Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención, que resulta de restar la incidencia de la enfermedad en el grupo control de la incidencia de la enfermedad en el grupo con la nueva intervención, y dividirlo por la incidencia de la enfermedad en el grupo control. Expresa la reducción de riesgo respecto al grupo control.

Revisión Cochrane: Resumen sistemático y actualizado de la evidencia científica más fiable acerca de los beneficios y riesgos de la atención sanitaria. Las revisiones Cochrane intentan ayudar a tomar decisiones prácticas. También se denomina así a una revisión sistemática realizada según la metodología de la Colaboración Cochrane y publicada en la Biblioteca Cochrane. Para que una revisión sea llamada «revisión Cochrane» debe estar incluida en la Parent database mantenida por la Colaboración Cochrane. La Parent database (Base de datos de Referencia) se compone de módulos de revisiones enviados por los Grupos Colaboradores de Revisión que están registrados en la Colaboración Cochrane. Las revisiones incluidas en uno de los módulos que componen la Parent database son revisadas por el equipo editorial de los Grupos Colaboradores de Revisión, tal como se describe en los diferentes módulos de cada uno de los grupos. Los revisores siguen las orientaciones publicadas en el Manual Cochrane para Revisores. Los métodos específicos utilizados en una revisión se describen en el texto. Las revisiones Cochrane se

preparan utilizando el software Review Manager (Revman) proporcionado por la Colaboración y que se ajusta a un formato estructurado.

Revisión sistemática (RS): Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Se trata de un método utilizado para analizar una cuestión formulada claramente, y que utiliza una sistemática explícita para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, así como para obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión. Se pueden utilizar o no métodos estadísticos (meta-análisis) para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos. Véase también Revisión Cochrane.

Riesgo relativo (RR) (también cociente de riesgos): Medida epidemiológica de asociación obtenida de los estudios de cohortes que resulta de dividir la incidencia de enfermedad de la población expuesta por la incidencia en la población no expuesta, indicando la probabilidad de desarrollar una enfermedad en el grupo expuesto relativo a los no expuestos. Se determina por el cociente del riesgo en el grupo de intervención dividido por el riesgo en el grupo control. El riesgo (proporción, probabilidad o tasa de eventos) es el cociente del número de personas con una característica en un grupo dividido por el total de miembros del grupo.

RR = 1 indica que no hay diferencia entre los grupos que se comparan. Para resultados indeseables, un riesgo relativo menor de 1 indica que la intervención fue eficaz al reducir el riesgo de aquel evento.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Agencia escocesa multidisciplinar que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas. Tiene como objetivos mejorar la calidad de la atención sanitaria para los pacientes escoceses con el fin de reducir la variabilidad en la práctica clínica habitual y en los resultados a partir del desarrollo y diseminación de GPC de ámbito nacional que contienen recomendaciones para la práctica efectiva basada en la evidencia actual.

Sensibilidad: Proporción de individuos realmente enfermos que han sido clasificados como tales mediante la utilización de una prueba diagnóstica, con lo que una prueba altamente sensible daría pocos resultados falsos negativos. Se calcula mediante el cociente entre los pacientes correctamente diagnosticados y el total de pacientes que presentan la enfermedad ($a / a + c$).

Serie clínica (también serie de casos): Estudio observacional no controlado que incluye una intervención y un resultado para más de una

persona, donde se describe la experiencia con un grupo de pacientes con un diagnóstico similar, sin grupo de comparación.

Sesgo: Es un error o desviación sistemática en los resultados o inferencias de un estudio debido a factores que dependen de la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos, y que pueden conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la verdad o incorrectas acerca de los objetivos de una investigación. En los estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, los sesgos pueden surgir de las diferencias sistemáticas en las características de los grupos que se comparan (sesgo de selección), en la asistencia prestada o la exposición a otros factores, a parte de la intervención de interés (sesgo de realización), en los abandonos o exclusiones de las personas incluidas inicialmente en el estudio (sesgo de desgaste) o en la evaluación de las variables de resultado (sesgo de detección). Los sesgos no necesariamente suponen una imputación de prejuicio, como podría ser las preferencias de los investigadores por unos resultados concretos, lo cual difiere del uso convencional de esta palabra para hacer referencia a un punto de vista partidario. Se han descrito muchas variedades de sesgos. (Ver también calidad metodológica, validez).

Significación estadística: Estimación de la probabilidad de que un efecto tan amplio o más que el que es observado en un estudio haya ocurrido a causa del azar. Define el riesgo de equivocarse asumido por el investigador al rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad esta es verdadera (probabilidad de cometer el error de tipo I). Habitualmente se expresa como el valor P . Así, por ejemplo un valor P de 0,049 para una diferencia de riesgo del 10% significa que hay menos de una sobre 20 probabilidades (0,05) de que un efecto o una asociación tan grande o más como este haya ocurrido por azar y, por tanto podría decirse que los resultados son estadísticamente significativos al nivel de una $P= 0,05$.

El punto de corte para la significación estadística se sitúa habitualmente en el 0,05, pero a veces en el 0,01 o 0,10. Estos puntos de corte son arbitrarios y no tienen importancia específica. A pesar de que a menudo se hace, no es apropiado interpretar los resultados de un estudio de manera distinta en función del valor P , si este valor P es, por ejemplo, 0,055 o 0,045 (que son valores muy similares, no opuestos). Por convención se acepta habitualmente un riesgo inferior al 5% ($P < 0,05$).

Simple ciego (sinónimo: enmascaramiento simple): Método en el que el investigador es conocedor del tratamiento o intervención que el participante recibe, pero no así el participante.

Véase cegamiento, doble ciego, triple ciego.

Validez (sinónimo: validez interna): Grado en que un resultado (o una medida o un estudio) se acerca probablemente a la verdad y está libre de sesgos (errores sistemáticos). La validez tiene algunos otros significados. Habitualmente va acompañada por una palabra o una frase que la califica; por ejemplo, en el contexto de la realización de una medición, se utilizan expresiones tales como validez de construcción, validez de contenido y validez de criterio. La expresión validez interna se utiliza a veces para distinguir este tipo de validez (el grado en el que los efectos observados son verdaderos para las personas del estudio) de la validez externa o generabilidad (el grado en el que los efectos observados en un estudio reflejan realmente lo que se espera encontrar en una población diana más amplia que las personas incluidas en el estudio).

Valor *P*: Probabilidad (cuyo valor oscila entre cero y uno) de que los resultados observados en un estudio o los resultados más extremos que los observados puedan haber ocurrido por azar. En un meta-análisis, el valor *P* para el efecto global evalúa la significación estadística global de la diferencia entre los grupos tratamiento y control, mientras que el valor *P* para los estudios de heterogeneidad objetiva la significación estadística de las diferencias entre los efectos observados en cada estudio.

Valor predictivo negativo: Referido a pruebas diagnósticas, probabilidad de que una persona con un resultado negativo no padezca la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba negativa y que no presentan la enfermedad (*d*) y la suma de todos los que tienen la prueba negativa (*c* + *d*).

Valor predictivo positivo: En las pruebas de diagnóstico, probabilidad de que una persona con un resultado positivo padezca realmente la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba positiva correctamente diagnosticados como poseedores de la enfermedad (*a*) y la suma de todos los que tienen la prueba positiva (*a* + *b*).

Anexo 13. Abreviaturas, siglas y acrónimos

AAF:	Anticuerpos antifosfolípidos
AAS:	Ácido acetilsalicílico
aCL:	Anticuerpos anticardiolipina
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
ACV:	Accidente cerebrovascular
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ADNdc:	Ácido desoxirribonucleico de doble cadena
AGREE II:	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II</i>
AINE:	Antiinflamatorio no esteroideo
AL:	Anticoagulante lúpico
ANA:	Anticuerpos antinucleares
ANAM:	<i>Automated Neuropsychological Assessment Metrics</i>
ANCA:	Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (del inglés: <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>)
aPS:	Anti-fosfatidilserina
AR:	Artritis reumatoide
ARA:	Antagonista de los receptores de la angiotensina
ARN:	Ácido ribonucleico
AZA:	Azatioprina
BDI-II:	<i>Beck Depression Inventory-II</i>
BILAG:	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
BILD:	<i>Brief Index of Lupus Damage</i>
CFM:	Ciclofosfamida
CLASI:	<i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index</i>
CIE:	Contrainmunolectroforesis
CQ:	Cloroquina
CsA:	Ciclosporina A

CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
DAS:	<i>Disease Activity Score</i>
DHA:	Ácido docosahexaenoico (del inglés: <i>docosahexaenoic acid</i>)
DHEA:	Dehidroepiandrosterona
DI:	<i>Damage Index</i>
DIU:	Dispositivo intrauterino
DMO:	Densidad mineral ósea
EAS:	Enfermedad autoinmune sistémica
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECC:	Ensayo clínico controlado
ECLAM:	<i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i>
ECnA:	Ensayo clínico no aleatorizado
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EEG:	Electroencefalograma
ELISA:	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ELNT:	<i>Eurolupus Nephritis Trial</i>
ENA:	Antígenos nucleares extraíbles (del inglés: <i>extractable nuclear antigens</i>)
EPA:	Ácido eicosapentaenoico (del inglés: <i>eicosapentaenoic acid</i>)
ERC:	Enfermedad renal crónica
ERCA:	Enfermedad renal crónica avanzada
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
EUSCLE:	Sociedad Europea del Lupus Eritematoso Cutáneo (del inglés: <i>European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus</i>)
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FELUPUS:	Federación Española de Lupus
FSS:	<i>Fatigue Severity Scale</i>
FPS:	Factor de protección solar

FUNCIS:	Fundación Canaria de Investigación y Salud
GEAS:	Grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas
GLADEL:	Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso
GP:	Glucoproteína
GPC:	Guía de práctica clínica
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular
HCQ:	Hidroxiclороquina
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad (del inglés: <i>high density lipoprotein</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IAM:	Infarto agudo de miocardio
IB:	Inmunoblotting
IC:	Intervalo de confianza
IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFI:	Inmunofluorescencia indirecta
Ig:	Inmunoglobulina
IMC:	Índice de masa corporal
INR:	<i>International Normalized Ratio</i>
IR:	Radiación infrarroja (del inglés: <i>infrared radiation</i>)
IRA:	Insuficiencia renal aguda
ISN/RPS:	<i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>
LAI:	<i>Lupus Activity Index</i>
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad (del inglés: <i>low density lipoprotein</i>)
LEC:	Lupus eritematoso cutáneo
LED:	Lupus eritematoso discoide
LEF:	Leflunomida
LES:	Lupus eritematoso sistémico
LES-NP:	Lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico

LDIQ:	<i>Lupus Damage Index Questionnaire</i>
MA:	Meta-análisis
MAT:	Microangiopatía trombótica
MFM:	Micofenolato de mofetilo
MIA:	microsphere-based immunoassays
MPred:	Metil-prednisolona
MTX:	Metotrexato
n:	Tamaño de muestra
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH:	<i>National Institutes of Health</i>
NL:	Nefritis lúpica
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
25(OH) D:	25-hidroxivitamina D
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	<i>Odds ratio</i>
PCR:	Proteína C reactiva
PET:	Tomografía por emisión de positrones (del inglés: <i>positron emission tomography</i>)
PGA:	<i>Physician Global Assessment</i>
PT:	Protrombina
PTI:	Púrpura trombocitopénica idiopática
QFT-G:	<i>QuantiFERON Gold test</i>
RC:	Respuesta completa
RP:	Respuesta parcial
RIA:	Radioinmunoensayo
RIFLE:	<i>Responder Index for Lupus Erythematosus</i>
RM:	Resonancia magnética
RNP:	Ribonucleoproteínas
RPN:	Razón de probabilidad negativa
RPP:	Razón de probabilidad positiva

RR:	Riesgo relativo
RS:	Revisión sistemática
RTX:	Rituximab
SAF:	Síndrome antifosfolípido
SELENA:	<i>Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment</i>
SLEDAI:	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SEMI:	Sociedad Española de Medicina Interna
SEN:	Sociedad Española de Neurología
SER:	Sociedad Española de Reumatología
SF-36:	<i>36-item Short-Form Health Survey</i>
SIGN:	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIR:	Razón de incidencia estandarizada (del inglés: <i>Standardized Incidence Ratio</i>)
SLAM:	<i>Systemic Lupus Activity Measure</i>
SLAM-R:	SLAM revisado
SLAQ:	<i>Systemic Lupus Activity Questionnaire</i>
SLE:	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SLEDAI:	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLEDAI-2K:	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
SLICC:	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SMR:	Standardized mortality ratio
SNC:	Sistema nervioso central
snRNP:	Partículas pequeñas de ribonucleoproteínas (del inglés: small nuclear ribonucleoprotein polypeptide)
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SPECT:	Tomografía computarizada de emisión monofotónica (del inglés: <i>single photon emission computed tomography</i>)

SRI:	<i>SLE Responder Index</i>
TDC:	Toma de decision compartida
TNF:	Factor de necrosis tumoral (del inglés: <i>tumor necrosis factor</i>)
TRH:	Terapia de reemplazo hormonal
TST:	Prueba cutánea de la tuberculina (del inglés: <i>tuberculin skin test</i>)
TWEAK:	<i>TNF-like weak inducer of apoptosis</i>
UV:	Ultravioleta
UVA:	Ultravioleta A
UVB:	Ultravioleta B
VHB:	Virus de la hepatitis B
VHC:	Virus de la hepatitis C
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH:	Virus del papiloma humano
VSG:	Velocidad de sedimentación globular

UNIDADES DE MEDIDA

cm:	centímetro
dl:	decilitro
g:	gramo
h:	hora
kg:	kilogramo
l:	litro
mg:	miligramo
ml:	mililitro
µg:	µgramo
UI:	Unidades internacionales

Bibliografía

- 1 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. 2010.
- 2 National Institute for Health and Clinical Excellence. *The guidelines manual*. London.
- 3 Bertoli M, Alarcón G. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Systemic Lupus Erythematosus, a companion to Rheumatology*. Mosby-Elsevier: Philadelphia, 2007, pp 1–18.
- 4 Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain : results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1040–1045.
- 5 Carmona L, Episer G de E, Laffon A, Ballina J, Gabriel R. *Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población*. España, 2001.
- 6 Rúa-Figueroa I, Erasquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Semin la Fund Española Reumatol* 2008; 9: 219–234.
- 7 Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD *et al*. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550–2557.
- 8 McElhone K, Abbott J, Teh L. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 663–643.
- 9 Zink A, Fischer-Betz R, Thiele K, Listing J. Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the national database of the German Collaborative. *Lupus* 2004; 13: 529–536.
- 10 Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R *et al*. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269–1274.
- 11 Anders H-J, Appel GB. Lupus nephritis: Implications of the new ACR lupus nephritis guidelines. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 500–501.
- 12 Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM *et al*. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771–82.

- 13 Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R *et al*. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 383–388.
- 14 Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. 2007.
- 15 Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C *et al*. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. 2013; 9: 281–296.
- 16 Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259–1264.
- 17 Cervera R, Khamashta M a, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P *et al*. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299–308.
- 18 Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 542–545.
- 19 Kang KY, Kwok S-K, Ju JH, Park K-S, Cho C-S, Kim H-Y *et al*. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus* 2011; 20: 989–997.
- 20 Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A *et al*. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1065–1070.
- 21 Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term Survival of Southern Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 218–224.
- 22 Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M *et al*. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007; 16: 309–317.
- 23 Chambers S a, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 673–675.
- 24 Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 77–82.

- 25 Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT. Changing Patterns in Mortality and Disease Outcomes for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 2152–2158.
- 26 Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol* 2005; 32: 213–215.
- 27 Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P *et al.* Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119: 700–706.
- 28 Doria A, Zen M, Canova M, Bettio S, Bassi N, Nalotto L *et al.* SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 55–60.
- 29 Pistiner M, Wallace DJ, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: A Survey of 570 Patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 55–64.
- 30 Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthritis as the initial symptom. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 187–190.
- 31 Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone M V, Scofield RH, Dennis GJ, James J a *et al.* Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526–1533.
- 32 Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R30.
- 33 Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB *et al.* Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2344–2351.
- 34 James J a, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR *et al.* Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 401–409.
- 35 Gill JM, Quisel AM, Rocca P V, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2179–2186.
- 36 To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 4003–4010.
- 37 Von Feldt J. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995; 97: 79.
- 38 Jakes RW, Bae S-C, Louthrenoo W, Mok C-C, Navarra S V, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 159–168.

- 39 Alarcon G, Friedman A, Straaton K, Moulds J, Lisse J, Bastian H *et al*. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. Lupus in Minority populations: Nature vs. Nurture. *Lupus* 1999; 8: 197–209.
- 40 Thumboo J, Fong K, Chng H, Koh E, Chia H, Leong K *et al*. The effects of ethnicity on disease patterns in 472 Orientals with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1299–1304.
- 41 Font J. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 217–230.
- 42 Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, Miranda-Filloo J a, Diaz de Teran T, Dierssen T *et al*. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 350–8.
- 43 Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Friedman a W, Baethge B a, Bastian HM *et al*. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 358–363.
- 44 Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ *et al*. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 265–273.
- 45 Meszaros ZS, Perl A, Faraone S V. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 993–1001.
- 46 Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. *Psychosom Med* 1993; 55: 219–228.
- 47 Villamin C, Navarra S. Clinical manifestations and clinical syndromes of Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 161–164.
- 48 Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J* 2012; 53: 149–154.
- 49 Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps T *et al*. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027.
- 50 Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid síndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275–86.

- 51 Vianna J, Khamashta M, Ordi-Ros J. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.
- 52 Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani G, Gil A, Lavilla P *et al*. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Med* 1992; 72: 113–124.
- 53 Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, Aslanidis S *et al*. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011; 20: 1090–1094.
- 54 Garcia M a, Marcos JC, Marcos a I, Pons-Estel B a, Wojdyla D, Arturi A *et al*. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005; 14: 938–946.
- 55 Renau a I, Isenberg D a. Male versus female lupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period. *Lupus* 2012; 21: 1041–1048.
- 56 Swaak A, Nieuwenhuis E, Smeenk R. Changes in clinical features of patients with systemic lupus erythematosus followed prospectively over 2 decades. *Rheumatol Int* 1992; 12: 71–75.
- 57 Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic Lupus Erythematosus in Greece. Clinical Features, Evolution and Outcome: a Descriptive Analysis of 292 Patients. *Lupus* 1993; 2: 303–312.
- 58 Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X *et al*. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702–705.
- 59 Alonso MD, Martínez-Vázquez F, de Terán TD, Miranda-Filloo JA, Dierssen T, Blanco R *et al*. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012; 21: 1135–1148.
- 60 Cartella S, Cavazzana I, Ceribelli A, Inverardi F, Tincani A, Franceschini F. Evaluation of mortality, disease activity, treatment, clinical and immunological features of adult and late onset systemic Lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2013; 46: 363–368.
- 61 Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010; 37: 38–44.
- 62 Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette J-C. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 348–359.

- 63 Rúa-Figueroa I, López-Longo F. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatol Clínica* 2014; 10: 17–24.
- 64 Antolin J, Amerigo MJ, Cantabrana A, Roces A, Jimenez P. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and immunological parameters in 194 patients. Subgroup classification of SLE. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 678–685.
- 65 Font J, Pallarés L, Cervera R, Vivancos J, López-Soto A, Herrero C *et al*. Systemic lupus erythematosus: a clinical and immunological study of 300 patients. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 601–605.
- 66 Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1580–1587.
- 67 Molina J, Drenkard C, Molina J, Cardiel M, Uribe O, Anaya J *et al*. Systemic lupus erythematosus in males A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 124–130.
- 68 Koh WH, Fong KY, Boey ML, Feng PH. Systemic lupus erythematosus in 61 Oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 339–342.
- 69 Mongkoltanatus J, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Clinical features of Thai male lupus: an age-matched controlled study. *Rheumatol Int* 2008; 28: 339–344.
- 70 López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003; 12: 860–865.
- 71 Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Filloo J a, Blanco R *et al*. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int* 2014; 34: 11–24.
- 72 Feng J-B, Ni J-D, Yao X, Pan H-F, Li X-P, Xu J-H *et al*. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1017–23.
- 73 Vila LM, Molina MJ, Mayor a M, Peredo R a, Santaella ML, Vila S. Clinical and prognostic value of autoantibodies in Puerto Ricans with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 892–898.
- 74 Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria C, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J *et al*. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Med* 1989; 68: 353–365.
- 75 Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for Clinical Use of the Antinuclear Antibody Test and Tests for

- Specific Autoantibodies to Nuclear Antigens. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 71–81.
- 76 James K, Carpenter AB, Cook L, Nakamura RM. Development of the Antinuclear and Anticytoplasmic Antibody Consensus Panel by the Association of Medical Laboratory Immunologists Development of the Antinuclear and Anticytoplasmic Antibody Consensus Panel by the Association of Medical Laboratory Immunol. *Clin Vaccine Immunol* 2000; 7: 436–443.
- 77 Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F *et al*. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 316–324.
- 78 The American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 429–433.
- 79 Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 434–444.
- 80 Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antacentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 399–412.
- 81 Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 1030–1044.
- 82 Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M *et al*. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17–23.
- 83 Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LEC. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 191–200.
- 84 Zagorov MY, Draganov MM, Alimanska SA, Staykova ND, Stefanov RS, Trayancheva M *et al*. Indirect immunofluorescent assay for antinuclear antibodies on McCoy-Plovdiv serum-free cell line substrate. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007; 30: 153–162.
- 85 Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 325–329.

- 86 Tan E, Feltkamp T, Smolen J, Butcher B, Dawkins R, Fritzler M *et al.* Range of antinuclear antibodies in 'healthy' individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601–11.
- 87 Xavier RM, Yamauchia Y, Nakamura M, Tanigawab Y, Ishikurac H, Tsunematsud T *et al.* Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Ageing Dev* 1995; 78: 145–154.
- 88 Kiuttu J, Hartikainen A, Mäkitalo R, Ruuska P. The outcome of pregnancy in antinuclear antibody-positive women. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 160–163.
- 89 Li Q-Z, Karp DR, Quan J, Branch VK, Zhou J, Lian Y *et al.* Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R38.
- 90 Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S *et al.* Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 163–168.
- 91 Almeida D, Cabrera A, Roces A, García M, Sequera M De, Rodríguez MDC *et al.* Autoantibody detection with indirect immunofluorescence on HEp-2 cells: starting serum dilutions for systemic rheumatic diseases. *Immunol Lett* 2011; 140: 30–35.
- 92 El-Chennawi F a, Mosaad YM, Habib HM, El-Degheidi T. Comparative study of antinuclear antibody detection by indirect immunofluorescence and enzyme immunoassay in lupus patients. *Immunol Invest* 2009; 38: 839–850.
- 93 Copple SS, Giles SR, Jaskowski TD, Gardiner AE, Wilson AM, Hill HR. Screening for IgG antinuclear autoantibodies by HEp-2 indirect fluorescent antibody assays and the need for standardization. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 825–830.
- 94 Fenger M, Wiik A, Høier-Madsen M, Lykkegaard JJ, Rozenfeld T, Hansen MS *et al.* Detection of antinuclear antibodies by solid-phase immunoassays and immunofluorescence analysis. *Clin Chem* 2004; 50: 2141–2147.
- 95 Jaskowski T, Schroder C. Screening for antinuclear antibodies by enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 468–473.
- 96 Avannis-Aghajani E, Berzon S, Sarkissian A. Clinical value of multiplexed bead-based immunoassays for detection of autoantibodies to nuclear antigens. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 505–509.
- 97 Biagini RE, Parks CG, Smith JP, Sammons DL, Robertson SA. Analytical performance of the AtheNA MultiLyte ANA II assay in sera from lupus patients with multiple positive ANAs. *Anal Bioanal Chem* 2007; 388: 613–618.
- 98 Grossmann K, Roggenbuck D, Schröder C, Conrad K, Schierack P, Sack U. Multiplex assessment of non-organ-specific autoantibodies with a novel microbead-based immunoassay. *Cytometry A* 2011; 79: 118–125.

- 99 Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 97–106.
- 100 Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 546–555.
- 101 Ghirardello A, Villalta D, Morozzi G, Afeltra A, Galeazzi M, Gerli R *et al*. Diagnostic accuracy of currently available anti-double-stranded DNA antibody assays . An Italian multicentre. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 50–56.
- 102 Tan ENGM, Smolen JS, Dougal JSMC, Butcher BT, Conn D, Dawkins R *et al*. A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 455–464.
- 103 Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin J a *et al*. A critical evaluation of enzyme immunoassay kits for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. II. Potential for quantitation of antibody content. *J Rheumatol* 2002; 29: 68–74.
- 104 Isenberg D, Garton M, Reichlin MW, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 229–233.
- 105 Arnett F, Hamilton R, Roebber M, Harley J, Reichlin M. Increased frequencies of Sm and nRNP autoantibodies in American blacks compared to whites with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 1773–1776.
- 106 Copple S, Martins T, Masterson C, Joly E, Hill H. Comparison of three multiplex immunoassays for detection of antibodies to extractable nuclear antibodies using clinically. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 464–472.
- 107 Půtová I, Dostal C, Becvar R. Prevalence of antinucleosome antibodies by enzyme-linked immunosorbent assays in patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 275–286.
- 108 Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhão H, Fonseca JE. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med* 2013; 11: 98.
- 109 Barkhudarova F, Dähnrich C, Rosemann A, Schneider U, Stöcker W, Burmester G-R *et al*. Diagnostic value and clinical laboratory associations of antibodies against recombinant ribosomal P0, P1 and P2 proteins and their native heterocomplex in a Caucasian cohort with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R20.

- 110 Ghirardello a, Doria A, Zampieri S, Gerli R, Rapizzi E, Gambari PF. Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases: their specificity for SLE and association with IgG anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 975–81.
- 111 Rao L, Liu G, Li C, Li Y, Wang Z, Zhou Z *et al.* Specificity of anti-SSB as a diagnostic marker for the classification of systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med* 2013; 5: 1710–1714.
- 112 Smith E, Shmerling R. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586–595.
- 113 Cohen A, Reynolds W, Franklin E, Kulka J, Ropes M, Shulman L *et al.* Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21: 643–648.
- 114 Gibson T, Dibona G. Use of the American Rheumatism Association's preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77: 754–756.
- 115 Tan E, Cohen A, Fries J, Masi A, McShane D, Rothfield N *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
- 116 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 117 Johnson SR, Goek O-N, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT *et al.* Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1119–1133.
- 118 Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–86.
- 119 Costenbader KH, Karlson EW, Mandl L a. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2545–50.
- 120 Clough J, Elrazak M, Calabrese L, Valenzuela R, Braun W, Williams G. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1984; 144: 281–285.
- 121 Okamura M, Kanayama Y, Amastu K, Negoro N, Kohda S. Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 14–20.

- 122 Hanly JG, Su L, Farewell V, Fritzler MJ. Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* 2010; 358: 75–80.
- 123 Barada F, Andrews B. Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus. Correlation of Sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1236–1244.
- 124 Janwityanuchit S, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 350–353.
- 125 Yee C-S, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2003; 42: 276–279.
- 126 Yamane K, Shome G, Akama T, Suzuki H, Matsui Y, Kashiwagi H. Clinical features of patients with mild systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 397–405.
- 127 Yasuma M, Takasaki Y, Matsumoto K, Kodama A, Hashimoto H, Hirose S. Clinical significance of IgG anti-Sm antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 469–475.
- 128 Gripenberg M, Teppo A, Friman C. Antibodies to Sm and SS-A demonstrated by enzyme immunoassay. Correlation to clinical manifestations and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1991; 11: 209–2013.
- 129 Yamamoto A, Amoura Z, Johannet C, Jeronimo A, Campos H, Koutouzov S *et al*. Quantitative radioligand assays using de novo-synthesized recombinant autoantigens in connective tissue diseases: new tools to approach the pathogenic significance of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 689–698.
- 130 Westgeest A, van den Brink H, de Jong J, Swaak A, Smeenk R. Antinuclear antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting. *Rheumatol Int* 1987; 7: 77–82.
- 131 Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, Sato S *et al*. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 383–387.
- 132 McCain G, Bell D, Chodirker W, Komar R. Antibody to extractable nuclear antigen in the rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1978; 5: 399–406.
- 133 Nishikai M, Okano Y, Mukohda Y, Sato A, Ito M. Serial estimation of anti-RNP antibody titers in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Immunol* 1984; 13: 15–19.

- 134 Lundberg I, Nyman U, Pettersson I, Hedfors E. Clinical manifestations and anti-(U1) snRNP antibodies: a prospective study of 29 anti-RNP antibody positive patients. *Rheumatology* 1992; 31: 811–817.
- 135 Kiss E, Lakos G, Szegedi G, Poor G, Szodoray P. Anti-nucleosome antibody , a reliable indicator for lupus nephritis. *Autoimmunity* 2009; 42: 393–398.
- 136 Cervera R, Vinas O, Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Sisó A *et al*. Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy. *Ann Rh* 2003; 62: 431–434.
- 137 Bose N, Wang X, Gupta M, Yao Q. The clinical utility of anti-chromatin antibodies as measured by BioPlex 2200 in the diagnosis of systemic lupus erythematosus versus other rheumatic. *Int J Clin Exp Med* 2012; 5: 316–320.
- 138 Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Tampoia M, Tozzoli R. Prevalence and Clinical Correlation of Anti-Phospholipid – Binding Protein Antibodies in Anticardiolipin-Negative Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Women With Unexplained. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 61–68.
- 139 Gutiérrez-Adriánzén O. Diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in the assessment of disease activity of systemic lupus erythematosus: a prospective study comparing anti-. *J Rheumatol* 2006; 33: 1538–1544.
- 140 Bonfa E, Golombek S, Kaufman L, Skelly S, Weissbach H, Brot N *et al*. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987; 317: 265–271.
- 141 Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae S-C, Gordon C, Clarke A *et al*. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1726–1732.
- 142 Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC *et al*. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 843–853.
- 143 Haddouk S, Marzouk S, Jallouli M, Fourati H, Frigui M, Hmida YBH *et al*. Clinical and diagnostic value of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 953–957.
- 144 Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG *et al*. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1357–1366.
- 145 Watanabe T, Sato T, Uchiumi T, Arakawa M. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic and predictive value of longitudinal examination of anti-ribosomal P. *Lupus* 1996; 5: 178–183.

- 146 Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Boki KA, Sakarellos C, Moutsopoulos HM. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 99–104.
- 147 Massardo L, Burgos P, Martinez M, Perez R, Calvo M, Barros J *et al*. Antiribosomal P protein antibodies in Chilean SLE patients: no association with renal disease. *Lupus* 2002; 11: 379–383.
- 148 Ghirardello A, Caponi L, Franceschini F, Zampieri S, Quinzanini M, Bendo R *et al*. Diagnostic Tests for Antiribosomal P Protein Antibodies: A Comparative Evaluation of Immunoblotting and ELISA Assays. *J Autoimmun* 2002; 19: 71–77.
- 149 Gillis JZ, Panopalis P, Schmajuk G, Ramsey-Goldman R, Yazdany J. Systematic review of the literature informing the systemic lupus erythematosus indicators project: reproductive health care quality indicators. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 17–30.
- 150 Tubach F, Hayem G, Marchand J, Weber M, Palazzo E, de Bandt M *et al*. IgG anti-beta2-glycoprotein I antibodies in adult patients with systemic lupus erythematosus: prevalence and diagnostic value for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1437–1443.
- 151 Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1–6.
- 152 Vaarala O, Puurunen M, Mänttari M, Manninen V, Aho K, Palosuo T. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996; 75: 456–459.
- 153 Horbach D, van Oort E, Donders R, Derksen R, de Groot P. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1996; 76: 916–924.
- 154 Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H. Anti-prothrombin antibodies combined with lupus anti-coagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2001; 114: 647–654.
- 155 Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T *et al*. Association between the Prevalence of Antibodies to 2-Glycoprotein I, Prothrombin, Protein C, Protein S, and Annexin V in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Thrombotic and Thrombocytopenic Complications. *Clin Chem* 2001; 47: 1008–1015.
- 156 Muñoz-Rodríguez F, Reverter J, Font J, Tàssies D, Cervera R, Espinosa G *et al*. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in

- patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000; 85: 632–637.
- 157 Palosuo T, Virtamo J, Haukka J, Taylor P, Aho K, Puurunen M *et al*. High antibody levels to prothrombin imply a risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in middle-aged men--a nested case-control study. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1178–1182.
- 158 Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L *et al*. A prospective study of antibodies to β 2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1231–1238.
- 159 Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D, Khamashta M a, Bertolaccini ML. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2512–2518.
- 160 Sullivan K, Wisnieski J, Winkelstein J, Louie J, Sachs E, Choi R. Serum complement determinaton in patients with quiescent systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 2063–2067.
- 161 Mollnes TE, Haga H, Brun JG, Nielsen EW, Bergh K, Sjo A *et al*. Complement activation in patients with systemic lupus erythematosus without nephritis. *Rheumatology* 1999; 38: 933–940.
- 162 Amezcua-Guerra L, Springall R, Arrieta-Alvarado A, Rodríguez V, Rivera-Martinez E, Castillo-Martinez D *et al*. C-reactive protein and complement components but not other acute-phase reactants discriminate between clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Clin Lab* 2011; 57: 607–613.
- 163 Ho a, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2350–2357.
- 164 Gunnarsson I, Rönnelid J, Huang YH, Rogberg S, Nilsson B, Lundberg I *et al*. Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Brithish J Rheumatol* 1997; 36: 32–37.
- 165 Siegert C, Daha M, Westedt M, van der Voort E, Breedveld F. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 230–234.
- 166 Becker GJ, Waldburger M, Hughes GR V, Pepys MB. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 50–52.
- 167 Hind C, Ng S, Feng P, Pepys M. Serum C-reactive protein measurement in the detection of intercurrent infection in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 260–261.

- 168 Zein N, Ganuza C, Kushner I. Significance of serum C-reactive protein elevation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 7–12.
- 169 Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus* 2013; 22: 827–834.
- 170 Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, Fessler BJ, Jr GM *et al.* and damage accrual . Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Cohort (LUMINA): XXIX . Elevation of Erythrocyte Sedimentation Rate Is Associated with Disease Activity and Damage Accrual. *J Rheumatol* 2005; 32: 2150–2155.
- 171 Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39: 1316–1319.
- 172 Ciruelo E, de la Cruz J, López I, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2028–2034.
- 173 Illei G, Takada K, Parkin D. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 995–1002.
- 174 Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL *et al.* Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2559–2568.
- 175 Moroni G, Quaglini S, Maccario M. Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 2047–2053.
- 176 Bertsias G, Cervera R, Boumpas D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: BMJ Group (ed). *EULAR Textbook of rheumatic diseases*. London (UK), 2012, pp 476–505.
- 177 Bertsias G, Ioannidis JP a, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195–205.
- 178 Nikpour M, Gladman DD, Ibanez D, Harvey PJ, Urowitz MB. Variability over time and correlates of cholesterol and blood pressure in systemic lupus erythematosus : a longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 1–9.
- 179 Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 2004; 43: 7–12.
- 180 Gladman DD, Ibañez D, Ruiz I, Urowitz MB. Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in

- asymptomatic patients: data from an observational cohort study. *J Rheumatol* 2013; 40: 630–633.
- 181 Gheita TA, El-Gazzar II, Azkalany G, El-Fishawy HS, El-Faramawy A. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in systemic lupus erythematosus patients without cardiac involvement; relation to disease activity, damage and intima-media thickness. *Egypt Rheumatol* 2012; 34: 147–152.
- 182 Lee SS, Singh S, Link K, Petri M. High-sensitivity C-reactive protein as an associate of clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 41–54.
- 183 Lee S, Singh S, Magder LS, Petri M. Predictors of high sensitivity C-reactive protein levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; : 114–123.
- 184 Bertoli A, Vilá L, Reveille J, Alarcón G. Systemic lupus erythaematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 500–504.
- 185 Banerjee S, Sarkar RN, Mullick OS, Bhattacharyya K, Das A, Bhattacharya R *et al.* A cross-sectional study to assess the association of systemic lupus erythematosus disease activity with levels of high sensitivity C-reactive protein. *Indian J Rheumatol* 2013; 8: 61–64.
- 186 Mok C, Birmingham D. High-sensitivity C-reactive protein, disease activity, and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 441–447.
- 187 Pradhan V, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Surve P, Dhavale N, Pandit P *et al.* High sensitivity C-reactive protein (hsCRP): Association with clinical subsets in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from Western India. *Indian J Rheumatol* 2013; 8: 65–67.
- 188 Sjöwall C, Bengtsson A a, Sturfelt G, Skogh T. Serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein are correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R87–R94.
- 189 Kingsmore S, Thompson J, Crockard A, Todd D, McKirgan J, Patterson C *et al.* of circulating immune complexes containing IgG, IgM, IgA and IgE by flow cytometry: correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol* 1989; 30: 45–52.
- 190 Inman R, Fong J, Pussell B, Ryan P, Hughes G. The C1q binding assay in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1282–1286.
- 191 Valentijn R, van Overeem H, Hazevoet H, Hermans J, Cats A, Daha M *et al.* The value of complement and immune complex determinations in monitoring disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 904–913.

- 192 Thudi A, Yin SU, Wandstrat AMYE, Li Q, Olsen NJ. Vitamin D Levels and Disease Status in Texas Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med Sci* 2008; 355: 99–104.
- 193 Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 17–24.
- 194 Walz L, Gladman D, Urowitz M. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus--predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994; 21: 2239–2241.
- 195 Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. *J Rheumatol* 2010; 37: 1822–1827.
- 196 Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam L-S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1955–9.
- 197 Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C *et al*. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2013; 9: 281–96.
- 198 Vitali C, Bencivelli W, Isenberg D, Smolen J, Snaith M, Sciuto M *et al*. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the. *Clin Exp Rheumatol Rheumatol* 1991; 10: 541–547.
- 199 Isenberg D, Bacon P, Bombardier C, Gladman D, Goldsmith C, Kalunian K *et al*. Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 1395–1396.
- 200 Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D *et al*. Randomized Clinical Trials and Longitudinal Observational Studies in Systemic Lupus Erythematosus: Consensus on a Preliminary Core Set of Outcome Domains. *J Rheumatol* 1999; 26: 504–507.
- 201 Bencivelli W, Vitali C, Isenberg D, Smolen J, Snaith M, Sciuto M. lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 10: 549–554.
- 202 Fortin P, Abrahamowicz M, Clarke A, Neville C, Du Berger R, Fraenkel L *et al*. Do lupus disease activity measures detect clinically important change? *J Rheumatol* 2000; 27: 1421–1428.
- 203 Arce-Salinas A, Cardiel M. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 846–849.

- 204 Uribe A, Vilá L, McGwin G, Sanchez M, Reveille J, Alarcón G. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate. *J Rheumatol* 2004; 31: 1934–1940.
- 205 Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550–2558.
- 206 Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 756–760.
- 207 Isenberg D, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN *et al.* BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 902–906.
- 208 Yee C-S, Farewell V, Isenberg D, Rahman A, Teh L-S, Griffiths B *et al.* British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4113–4119.
- 209 Karlson E, Daltroy L, Rivest C. Validation of a Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus* 2003; 12: 280–286.
- 210 Ward M, Marx A, Barry N. The rating scale preference measure as an evaluative measure in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 696–701.
- 211 Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 685–708.
- 212 Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario M, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clínica* 2014; 10: 309–320.
- 213 Rahman P, Gladman D, Urowitz M, Hallett D, Tam L. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 93–97.
- 214 Nived O, Jönsen A, Bengtsson A a, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 1398–1400.
- 215 Chehab G, Sander O, Richter J, Acar H, Vordenba S. Validation and evaluation of the German Brief Index of Lupus Damage (BILD) – a self-reported instrument to record damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22: 1050–1055.

- 216 Costenbader KH, Khamashta M, Ruiz-Garcia S, Perez-Rodriguez MT, Petri M, Elliott J *et al.* Development and initial validation of a self-assessed lupus organ damage instrument. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 559–568.
- 217 Yazdany J, Trupin L, Gansky S a, Dall'era M, Yelin EH, Criswell L a *et al.* Brief index of lupus damage: a patient-reported measure of damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1170–1177.
- 218 Zonana-Nacach A, Salas M, Sanchez M, Camargo-Coronel A, Bravo-Gatica C, Mintz G. Measurement of clinical activity of systemic lupus erythematosus and laboratory abnormalities: a 12-month prospective study. *J Rheumatol* 1995; 22: 45–49.
- 219 Petri M, Singh S, Tesfasyone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009; 36: 2476–2480.
- 220 Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra S V, Cervera R *et al.* Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2143–2153.
- 221 Alarcón GS, Calvo-Alén J, McGwin G, Uribe a G, Toloza SM a, Roseman JM *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1168–1174.
- 222 Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg D a. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 900–904.
- 223 Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H *et al.* The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus* 2010; 19: 1272–1280.
- 224 Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A *et al.* Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 234–237.
- 225 Singh RG, Usha, Rathore SS, Behura SK, Singh NK. Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare. *Lupus* 2012; 21: 1214–1218.
- 226 Tian S, Li J, Wang L, Liu T, Liu H, Cheng G *et al.* Urinary levels of RANTES and M-CSF are predictors of lupus nephritis flare. *Inflamm Res* 2007; 56: 304–310.
- 227 Chan RW-Y, Lai FM-M, Li EK-M, Tam L-S, Chow K-M, Li PK-T *et al.* Expression of T-bet, a type 1 T-helper cell transcription factor, in the urinary

- sediment of lupus patients predicts disease flare. *Rheumatology* 2007; 46: 44–8.
- 228 Bauer J, Petri M, Batliwalla F. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3098–3107.
- 229 Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J, Weinstein E *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology* 2010; 49: 960–971.
- 230 American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1785–1795.
- 231 Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 608–616.
- 232 Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Martinez-Berriotxo A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 900–905.
- 233 Mak A, Cheung MW-L, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 830–839.
- 234 Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 352–361.
- 235 Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, Pastor-Asurza C a, Alfaro-Lozano JL, Cucho-Venegas JM *et al.* The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis* 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204620.
- 236 Petri M, Purvey S, Fang H, Magder L. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4021–4028.
- 237 Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 511–518.
- 238 Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K *et al.* Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 958–967.

- 239 Stojanovich L, Stojanovich R, Kostich V, Dzijolich E. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). *Lupus* 2003; 12: 3–7.
- 240 Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM *et al.* Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 620–625.
- 241 Gonzalez-Lopez L, Cardona-Munoz E, Celis A, García-de la Torre I, Orozco-Barocio G, Salazar-Paramo M. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 105–112.
- 242 Griffiths B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, Akil M, Thompson R *et al.* The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology* 2010; 49: 723–732.
- 243 Carneiro J, Sato E. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 1275–1279.
- 244 Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1796–1804.
- 245 Tam L, Li E, Wong C, Lam C, Szeto C. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 601–604.
- 246 Dammacco F, Alberighi O, Ferraccioli G, Racanelli V, Casatta L, Bartoli E. Cyclosporine-A plus steroids versus steroids alone in the 12-month treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Exp Med* 2000; 30: 67–73.
- 247 Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 522–33.
- 248 Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta M a. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20–8.
- 249 Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29–36.

- 250 Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M *et al.* The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 863–868.
- 251 Sabio J, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Águila M. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008; 17: 849–859.
- 252 Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae S-C *et al.* Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; : 1–7.
- 253 Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R109.
- 254 Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez L a, Scherbarth HR *et al.* Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 855–862.
- 255 Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 775–784.
- 256 Toubi E, Rosner I, Rozenbaum M, Kessel A, Golan T. The benefit of combining hydroxychloroquine with quinacrine in the treatment of SLE patients. *Lupus* 2000; 9: 92–95.
- 257 Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1145–1153.
- 258 Buttgerit F, Burmester G-R, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005; 365: 801–803.
- 259 Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester G-R. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408–3417.
- 260 Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I *et al.* Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* 2011; 20: 1484–1493.
- 261 Yee C-S, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Griffiths B *et al.* EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 63: 525–529.
- 262 Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, Voiculescu A, Brinks R *et al.* Renal outcome in patients with lupus nephritis using a

- steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol*2012; 39: 2111–7.
- 263 Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S *et al.* Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev*2014; 13: 206–214.
- 264 Illei GG, Iii HAA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Rn CHY. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*2001; 135: 248–257.
- 265 Mackworth-Young C, David J, Morgan S, Hughes G. A double blind, placebo controlled trial of intravenous methylprednisolone in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 496–502.
- 266 Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*2003; 32: 370–377.
- 267 Zonana-nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1801–1808.
- 268 Thamer M, Hernán M, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Relationship between prednisone, lupus activity and permanent organ damage. *J Rheumatol*2013; 36: 560–564.
- 269 Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina J-A, Moran M-A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2014; 53: 1470–6.
- 270 Badsha H, Kong K, Lian T, Chan S, Edward C, Chng H. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus does not increase and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus* 2002; 11: 508–513.
- 271 Navarra S V, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy R a, Jimenez RE *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*2011; 377: 721–731.
- 272 Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D *et al.* A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3918–3930.
- 273 Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra S V *et al.* Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1833–1838.
- 274 Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta M a. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso

- sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI. *Rev clínica española* 2013; 213: 42–58.
- 275 Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X *et al.* Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study. *Rheumatology* 2011; 50: 1640–1644.
- 276 Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molineros JE, Cardiel MH, Zurita L, Soroka NF *et al.* The administration of low doses of rituximab followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 108–111.
- 277 Fernández-Nebro A, Marengo JL, Fuente D, Carren L, Olive A. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus : the LESIMAB study. *Lupus* 2012; 21: 1063–1076.
- 278 Ramos-Casals M, García-Hernández F, de Ramón E, Callejas J, Martínez-Berriotxoa A, Pallarés L. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 468–476.
- 279 Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M *et al.* Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010; 19: 213–219.
- 280 Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg D a. Effects of rituximab-based B-cell depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus--report of 17 cases and review of the literature. *Lupus* 2013; 22: 932–939.
- 281 Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC *et al.* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222–233.
- 282 Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J *et al.* Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215–1226.
- 283 Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, Voll RE, Rath E *et al.* Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology* 2009; 48: 1451–1454.
- 284 Cortés-Hernández J, Egri N, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Etanercept in refractory lupus arthritis: An observational study. *Semin Arthritis Rheum* 2015.

- 285 Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K *et al.* Tocilizumab in systemic lupus erythematosus - safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells. *Arthritis Rheum* 2011; 62: 542–552.
- 286 Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.
- 287 Boletis JN, Ioannidis JPA, Boki KA. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 569–570.
- 288 Monova D, Belovezhkov N, Altunkova I, Monov S. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: clinical experience lasting 15 years. *Nephron* 2002; 90: 262–266.
- 289 Arnal C, Piette J, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-thoraval F *et al.* Treatment of Severe Immune Thrombocytopenia Associated with Systemic Lupus Erythematosus : 59 Cases. *J Rheumatol* 2002; 29: 75–83.
- 290 Camara I, Sciascia S, Simoes J, Pazzola G, Salas V, Karim Y *et al.* Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a series of 52 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 41–47.
- 291 Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, Gelli R, Marcolongo M. Long term I.V. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 163–168.
- 292 Tufan F, Kamali S, Erer B, Gul A, Inanc M, Ocal L *et al.* Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1913–1915.
- 293 Pego-Reigosa J, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S *et al.* Efficacy and Safety of Nonbiologic Immunosuppressants in the Treatment of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1175–1185.
- 294 Van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers M a M, Buttgerit F *et al.* Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1913–1919.
- 295 Schmajuk G, Yazdany J. Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 559–575.
- 296 Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Tacrolimus with Intravenous Cyclophosphamide in the Induction Treatment for Lupus Nephritis. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 281–288.

- 297 Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R *et al.* Safety profile of belimumab : pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22: 144–154.
- 298 Wei N, Klippel J, Huston D, Hall R, Lawley T, Balow J *et al.* Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 1: 17–21.
- 299 Doria A, Piccoli A, Vesco P, Vaccaro E, Marson P, De Silvestro G *et al.* Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris)* 1993; 145: 307–311.
- 300 Lewis E, Hunsicker L, Lan S, Rohde R, Lachin J. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373–1379.
- 301 Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger a L, Schroeder JO *et al.* Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 1998; 13: 163–166.
- 302 Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok a, Domschke W *et al.* Prospective randomized trial of two different immunoadsorbents in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998; 11: 495–501.
- 303 Sugimoto K, Yamaji K, Yang K-S, Kanai Y, Tsuda H, Hashimoto H. Immunoadsorption plasmapheresis using a phenylalanine column as an effective treatment for lupus nephritis. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 187–192.
- 304 Danieli M, Plamieri C, Salvi A, Refe M, Strusi A, Danieli G. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 2002; 17: 72–77.
- 305 Schiel R, Bambauer R, Latza R, Klinkmann J. Cyclosporine and therapeutic plasma exchange in treatment of progressive autoimmune diseases. *Artif Organs* 1997; 21: 983–988.
- 306 Soltész P, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Lakos G, Szegedi G, Kiss E. Plasmapheresis Modulates TH1/TH2 Imbalance in Patients with Systemic Lupus Erythematosus According to Measurement of Intracytoplasmic Cytokines. *Autoimmunity* 2002; 35: 51–56.
- 307 Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs* 2000; 24: 852–856.
- 308 Euler H, Guillevin L. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Médecine Interne* 1994; 145: 296–302.

- 309 Soerensen H, Schneidewind-Mueller J-M, Lange D, Kashiwagi N, Franz M, Yokoyama T *et al*. Pilot clinical study of Adacolumn cytopheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2006; 26: 409–415.
- 310 Hershko AY, Scheiman-Elazari A, Aamar S, Naparstek Y. Extracorporeal immunoadsorption of antibodies against the VRT-101 laminin epitope in systemic lupus erythematosus: a feasibility evaluation study. *Immunol Res* 2013; 56: 376–381.
- 311 Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 414–420.
- 312 Pohl M, Lan S, Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 924–929.
- 313 Meinão I, Sato E, Andrade L, Ferraz M, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 237–241.
- 314 The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 324: 150–154.
- 315 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P *et al*. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3284–3290.
- 316 Bootsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J *et al*. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345: 1595–1599.
- 317 Tseng C-E, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B *et al*. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3623–3632.
- 318 Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1865–1871.
- 319 Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e55275.
- 320 Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide M-V, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1160–1165.

- 321 Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A *et al*. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol* 2014; 171: 571–579.
- 322 Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1215–1221.
- 323 Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2014; 34: 341–345.
- 324 Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 983–987.
- 325 Zonana-Nacach A, Roseman JM, Jr GM, Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD *et al*. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups . VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus* 2000; 9: 101–109.
- 326 Bruce IN, Mak VC, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 379–381.
- 327 Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, Martin SC, Curran SL, Fields KK *et al*. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the fatigue symptom inventory. *Qual Life Res* 1998; 7: 301–310.
- 328 Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D *et al*. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147–53.
- 329 Omdal R, Sjöholm H, Koldingsnes W, Sundsfjord J a, Jacobsen E a, Husby G *et al*. Fatigue in patients with lupus is not associated with disturbances in cerebral blood flow as detected by SPECT. *J Neurol* 2005; 252: 78–83.
- 330 Taylor J, Skan J, Erb N, Carruthers D, Bowman S, Gordon C *et al*. Lupus patients with fatigue-is there a link with fibromyalgia syndrome? *Rheumatology* 2000; 39: 620–623.
- 331 Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E *et al*. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 261–268.
- 332 Katz P, Yazdany J, Julian L, Trupin L, Margaretten M, Yelin E *et al*. Impact of obesity on functioning among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1357–1364.
- 333 Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000; 9: 170–175.

- 334 Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2012; 7: 217–227.
- 335 Ad Hoc Committee On Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria For Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1348–1357.
- 336 Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Antonio J, Lacaille D *et al.* Minimal Clinically Important Difference for 7 Measures of Fatigue in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 635–642.
- 337 De Carvalho MRP, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 838–844.
- 338 Balsamo S, Santos-Neto L Dos. Fatigue in systemic lupus erythematosus: an association with reduced physical fitness. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 514–518.
- 339 Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg D a, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2012; 21: 465–476.
- 340 Hartkamp a, Geenen R, Godaert GLR, Bijl M, Bijlsma JWJ, Derksen RHWM. Effects of dehydroepiandrosterone on fatigue and well-being in women with quiescent systemic lupus erythematosus: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1144–1147.
- 341 Petri M, Mease P, Merrill J, Lahita R, Iannini M, Yocum D *et al.* Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2858–2868.
- 342 Stockton KA, Kandiah DS, Paratz JD, Bennell KL. Fatigue, muscle strength and vitamin D status in women with systemic lupus erythematosus compared with healthy controls. *Lupus* 2012; 21: 271–278.
- 343 Strömbeck B, Jacobsson L. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjogren’s syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 197–203.
- 344 Tench C, Bentley D, Vleck V, Mccurdie IAN, White P, Cruz DD. Aerobic Fitness , Fatigue , and Physical Disability in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 474–481.
- 345 Bourré-Tessier J, Peschken C a, Bernatsky S, Joseph L, Clarke AE, Fortin PR *et al.* Association of smoking with cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1275–1280.
- 346 Turchin I, Bernatsky S, Clarke AE, St-Pierre Y, Pineau C a. Cigarette smoking and cutaneous damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 2691–2693.

- 347 Barta Z, Harrison MJ, Wangrangsimakul T, Shelmerdine J, Teh L, Patrick M *et al.* Health-related quality of life, smoking and carotid atherosclerosis in white British women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 231–238.
- 348 Robb-Nicholson L, Daltroy L, Eaton H, Gall V, Wrightt E, Hartley L *et al.* Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: A pilot study. *Brithish J Rheumatol* 1989; 28: 500–505.
- 349 Miozzi R, Benatti FB, Lúciade de Sá Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DML *et al.* Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1159–1166.
- 350 Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ *et al.* A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 262–269.
- 351 Yuen HK, Holthaus K, Kamen DL, Sword DO, Breland HL. Using Wii Fit to reduce fatigue among African American women with systemic lupus erythematosus: A pilot study. *Lupus* 2011; 20: 1293–1299.
- 352 Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D’Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology* 2003; 42: 1050–1054.
- 353 Clarke-Jenssen A-C, Fredriksen PM, Lilleby V, Mengshoel AM. Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 308–312.
- 354 Volkmann ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, FitzGerald J, Ragavendra N *et al.* Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 258–265.
- 355 Barnes JN, Nualnim N, Sugawara J, Sommerlad SM, Renzi CP, Tanaka H. Arterial stiffening, wave reflection, and inflammation in habitually exercising systemic lupus erythematosus patients. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1194–1200.
- 356 Wright SA, O’Prey FM, McHenry MT, Leahey WJ, Devine a B, Duffy EM *et al.* A randomised interventional trial of omega-3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 841–848.
- 357 Walton AJE, Snaith ML, Lochniskar M, Cumberland AG, Morrow WJW, Isenberg DA. Dietary fish oil and the severity of symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 463–466.

- 358 Duffy E, Meenagh G, McMillan S, Strain J, Hannigan B, Bell A. The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oil and/or copper in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 1551–1556.
- 359 Elkan A, Anania C, Gustafsson T, Jogestrand T, Hafstro I, Frostega J. Diet and fatty acid pattern among patients with SLE: associations with disease activity, blood lipids and atherosclerosis. *Lupus* 2012; 21: 1405–1411.
- 360 Kaimal S, Abraham A. Sunscreens. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* 2011; 77: 238–243.
- 361 Marenus K, Maes D. Infrared: effects and protection. *Cosmet Dermatology* 1994; 6: 197–205.
- 362 Herzinger T, Plewig G, Röcken M. Use of sunscreens to protect against ultraviolet-induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3045–3046.
- 363 Millard T, Hawk J, McGregor J. Photosensitivity in lupus. *Lupus*; 9: 3–10.
- 364 Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 748–758.
- 365 Gilaberte Y, Coscojuela C, Sáenz de Santamaría M, González S. Fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94: 271–293.
- 366 Sanders CJG, Weelden HVAN, Kazzaz GAA, Sigurdsson V. Photobiology Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol* 2003; 149: 131–137.
- 367 Kuhn a, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T *et al*. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 86–95.
- 368 Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 181–187.
- 369 Vilá L, Mayor A, Valentín A, Rodríguez S, Reyes M, Acosta E *et al*. Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *PR Health Sci J* 1999; 18: 89–94.
- 370 Rihner M, McGrath Hj. Fluorescent Light Photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 1992; 35: 949–952.
- 371 Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth A-M, Boyer F, Dupuy P *et al*. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 37–48.
- 372 Sigges J, Biazar C, Landmann A, Ruland V, Patsinakidis N, Amler S *et al*. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than

- 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 694–702.
- 373 Cano L, Navas-Fernández R, López-Lasanta M, Jiménez-Núñez F, Ureña I, Manrique S *et al*. Efectos sobre la calidad de vida de un programa educacional enfocado para pacientes con lupus eritematoso sistémico. 2011.
- 374 Karlson EW, Liang MH, Eaton H, Huang J, Fitzgerald L, Rogers MP *et al*. A randomized clinical trial of a psychoeducational intervention to improve outcomes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1832–1841.
- 375 Sohng KY. Effects of a self-management course for patients with systemic lupus erythematosus. *Issues Innov Nursng Pract* 2003; 42: 479–486.
- 376 Maisiak R, Austin J, West S, Heck L. The effect of person-centered counseling on the psychological status of persons with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. A randomized, controlled. *Arthritis Rheum* 1996; 9: 60–66.
- 377 Austin JS, Maisiak RS, Macrina DM, Heck LW. Health Outcome Improvements in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Using Two Telephone Counseling Interventions. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 391–399.
- 378 Haupt M, Millen S, Jänner M, Falagan D, Fischer-Betz R, Schneider M. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1618–1623.
- 379 Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JI, Usera G, Poveda MJ, Gomez-Reino JJ. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 468–476.
- 380 Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241–250.
- 381 Seshan S V, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 233–248.
- 382 Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 138–145.
- 383 Wu L-H, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen M-H, Wang S-X *et al*. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013; 83: 715–723.
- 384 Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R *et al*. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 223–230.

- 385 Kojo S, Sada K, Kobayashi M, Maruyama M, Maeshima Y, Sugiyama H *et al.* Clinical usefulness of a prognostic score in histological analysis of renal biopsy in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 2218–2223.
- 386 Gao J, Cai G, Liu S, Tang L, Zhang X, Yang Y *et al.* Characteristics and influence factors of pathologic transformation in the subclasses of class IV lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1751–1759.
- 387 Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K *et al.* Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology* 2008; 47: 702–707.
- 388 Austin H, Muenz R, Joyce K, Antonovych T, Balow J. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689–695.
- 389 Moroni G, Pasquali S, Quaglini S. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 530–539.
- 390 Hahn BH, McMahon M a, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD *et al.* American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797–808.
- 391 Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71: 491–495.
- 392 Daleboudt GMN, Bajema IM, Goemaere NNT, van Laar JM, Bruijn J a, Berger SP. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3712–3727.
- 393 Anders H-J, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always 'lupus nephritis'. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 108.
- 394 Frutos MÁ, Praga M, Quereda C, Rivera F, Segarra A. Lupus nephritis: in search of a better future. *Nefrología* 2012; 32: 136–138.
- 395 Kanda H, Kubo K, Tateishi S, Sato K, Yonezumi A, Yamamoto K *et al.* Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 2005; 14: 288–292.
- 396 De Albuquerque DA, Saxena V, Adams DE, Boivin GP, Brunner HI, Witte DP *et al.* An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF-beta1 and TGF-beta2 isoforms in murine lupus nephritis. *Kidney Int* 2004; 65: 846–859.
- 397 MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll G a, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8–20.
- 398 Monrad SU, Killen PD, Anderson MR, Bradke A, Kaplan MJ. The role of aldosterone blockade in murine lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R5.

- 399 Teplitzky V, Shoenfeld Y, Tanay A. The renin-angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. *Lupus* 2006; 15: 319–325.
- 400 Durán-Barragán S, McGwin G, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2008; 47: 1093–1096.
- 401 Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos M a, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L *et al*. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (SEN). *Rev Nefrol* 2012; 32: 1–35.
- 402 Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus* 2013; 22: 1135–1141.
- 403 Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders H-J. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 106–111.
- 404 Donadio J, Holley K, Ferguson R, Ilstrup D. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *New Engl J...* 1978; 299: 1151–1155.
- 405 Felson D, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1528–1533.
- 406 Balow J, Austin H, Muenz L, Joyce K, Antonovych T, Klippel J *et al*. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 3: 491–495.
- 407 Austin H, Klippel J, Balow J, Le Riche N, Steinberg A, Plotz P *et al*. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614–619.
- 408 Gourley M, Austin H, Scott D, Yarboro C, Vaughan E, Muir J *et al*. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549–557.
- 409 Sesso R, Monteiro M, Sato E, Kirsztajn G, Silva L, Ajzen H. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus* 1994; 3: 107–112.
- 410 Bansal VK, Beto J a. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 193–199.

- 411 Flanc RS, Roberts M a, Strippoli GF., Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 197–208.
- 412 Boumpas D, Austin H, Vaughn E, Klippel J, Steinberg A, Yarboro C *et al*. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741–745.
- 413 Renal disease subcommittee of the American college of rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus response criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 421–432.
- 414 Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M *et al*. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18: 257–263.
- 415 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG *et al*. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61–64.
- 416 Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Hurraib S, Aisha A, Al Suwaida A, Alam A *et al*. Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 935–940.
- 417 Henderson L, Masson P, Craig J, Roberts M, Flanc R, Strippoli G *et al*. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 74–87.
- 418 Chan T-M, Tse K-C, Tang CS-O, Mok M-Y, Li F-K. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076–1084.
- 419 Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D *et al*. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103–1112.
- 420 Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P *et al*. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971–980.
- 421 Lee YH, Lee HS, Choi SJ, Dai Ji J, Song GG. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011; 20: 636–640.
- 422 Cross J, Dwomoa A, Andrews P, Burns A, Gordon C, Main J *et al*. Mycophenolate mofetil for remission induction in severe lupus nephritis. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c92–c100.

- 423 Ginzler E, Dooley M, Aranow C, Kim M, Buyon J, Merrill JT *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219–2228.
- 424 Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 227–235.
- 425 Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R *et al.* Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 504–510.
- 426 Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011; 38: 69–78.
- 427 Liu L, Jiang Y, Wang L, Yao L, Li Z. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Therapy of Lupus Nephritis. *Drugs* 2012; 72: 1521–1533.
- 428 Grootsholten C, Ligtnerberg G, Hagen EC, van den Wall Bake a WL, de Glas-Vos JW, Bijl M *et al.* Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 732–742.
- 429 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani, Gian Domenico Garrido E de R, Danieli MG, Abramovicz D *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121–2131.
- 430 Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley M a, Ginzler EM, Jayne D *et al.* Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 128–40.
- 431 Zavada J, Pesickova S, Rysava R, Olejarova M, Horák P, Hrnčíř Z *et al.* Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010; 19: 1281–1289.
- 432 Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q *et al.* Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012; 21: 1025–1035.
- 433 Yang M, Li M, He W, Wang B, Gu Y. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2014; 7: 1663–1670.

- 434 Kong K, Badsha H, Lian T, Edwards C, Chng H. Low-dose pulse methylprednisolone is an effective therapy for severe SLE flares. *Lupus* 2004; 13: 525–529.
- 435 Boumpas D, Austin H, Vaughan E, Yarboro C, Klippel J, Balow J. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 366–369.
- 436 Ioannidis J, Katsifis G, Tzioufas A, Moutsopoulos H. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2129–2135.
- 437 Mok C, Lau C, Wong R. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheumatol* 1998; 41: 831–837.
- 438 Park M, Park Y, Jung S, Chung I, Choi K, Lee S. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 2014; 13: 569–574.
- 439 Appenzeller S, Bлаты PF, Costallat LTL. Ovarian failure in SLE patients using pulse cyclophosphamide: comparison of different regimes. *Rheumatol Int* 2008; 28: 567–571.
- 440 Kellum J a, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013; 17: 204.
- 441 Zhu D, Qu Z, Tan Y, Yu F, Zhao M-H. Acute kidney injury in Chinese patients with lupus nephritis: a large cohort study from a single center. *Lupus* 2011; 20: 1557–1565.
- 442 Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3859–3866.
- 443 Chen T, Ding X, Chen B. Value of the RIFLE classification for acute kidney injury in diffuse proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3115–3120.
- 444 Yu F, Tan Y, Liu G, Wang S, Zou W, Zhao M. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009; 76: 307–317.
- 445 Chin HJ, Ahn C, Lim CS, Chung HK, Lee JG, Song YW *et al*. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2000; 20: 57–63.
- 446 Hu WX, Liu ZZ, Chen HP, Zhang HT, Li LS, Liu ZH. Clinical characteristics and prognosis of diffuse proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Lupus* 2010; 19: 1591–8.

- 447 Yu F, Wu L-H, Tan Y, Li L-H, Wang C-L, Wang W-K *et al.* Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77: 820–9.
- 448 Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DRW. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 710–715.
- 449 Rivera F, Illescas ML, López-Rubio E, Fulladosa J, Poveda R, Baltar J *et al.* Mycophenolate as maintenance therapy for lupus nephritis with impaired renal function. *Am J Nephrol* 2013; 37: 509–517.
- 450 Kong KO, Badsha H, Lian TY, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone is an effective therapy for severe SLE flares. Letter to the Editor. *Lupus* 2004; 13: 212–213.
- 451 Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495–1501.
- 452 Martín-Gómez M, De Ramón-Garrido E, Frutos M. *Pasado y presente del tratamiento Inmunosupresor de la de la Nefritis Lúpica en la provincia de Málaga.* 2011.
- 453 Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R *et al.* Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083–2089.
- 454 Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, Ravelingien I, le Guern V, Fiehn C *et al.* Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1924–1930.
- 455 Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D *et al.* Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886–1895.
- 456 Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenberg EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R *et al.* Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 924–937.
- 457 Feng L, Deng J, Huo D-M, Wu Q-Y, Liao Y-H. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology* 2013; 18: 104–110.

- 458 Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P *et al.* Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1541–1548.
- 459 Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, Segarra A, Tovar JL, Balada E *et al.* Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003; 12: 287–296.
- 460 Hui M, Garner R, Rees F, Bavakunji R, Daniel P, Varughese S *et al.* Lupus nephritis: a 15-year multi-centre experience in the UK. *Lupus* 2013; 22: 328–332.
- 461 Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2531–2539.
- 462 Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, Batini V, Puccini R *et al.* Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61: 1502–1509.
- 463 Mok CC, Ying KY, Yim CW, Ng WL, Wong WS. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus* 2009; 18: 1091–1095.
- 464 Mosca M, Neri R, Giannesi S, Pasquariello A, Puccini R, Bencivelli W *et al.* Therapy with pulse methylprednisolone and short course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. *Lupus* 2001; 10: 253–257.
- 465 Ponticelli C, Moroni G, Banfi G. Discontinuation of therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Med* 1988; 85: 275.
- 466 Moroni G, Longhi S, Giglio E, Messa P, Ponticelli C. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: S75–S81.
- 467 Euler H, Schroeder J. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 12: 1784–1794.
- 468 Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi ODC, Ferraccioli G, Todesco S *et al.* A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 925–932.
- 469 Moroni G, Banfi G, Ponticelli C. Clinical status of patients after 10 years of lupus nephritis. *Q J Med* 1992; 305: 681–689.
- 470 Mok C, Ho C, Chan K, Lau C, Wong R. Outcome and Prognostic Indicators of Diffuse Proliferative Lupus Glomerulonephritis Treated With Sequential Oral Cyclophosphamide and Azathioprine. *Arthritis ...* 2002; 46: 1003–1013.

- 471 Ioannidis JP, Boki K a, Katsorida ME, Drosos a a, Skopouli FN, Boletis JN *et al.* Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57: 258–264.
- 472 Mercadal L, Montcel ST Du, Nochy D, Queffeuilou G, Piette J-C, Isnard-Bagnis C *et al.* Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1771–1778.
- 473 Desai N, Cimbaluk D, Lewis EJ, Whittier WL. Proteinuria in membranous lupus nephritis: the pathology is in the podocyte. *Lupus* 2013; 22: 461–468.
- 474 Rezende GM, Viana VS, Malheiros DM a C, Borba EF, Silva N a S, Silva C *et al.* Podocyte injury in pure membranous and proliferative lupus nephritis: distinct underlying mechanisms of proteinuria? *Lupus* 2014; 23: 255–262.
- 475 Moroni G, Quaglini S, Gravellone L, Gallelli B, Leoni A, Messa P *et al.* Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 642–651.
- 476 Balow J, Austin H. Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol* 2003; 23: 386–391.
- 477 Wang G, Xu Z, Liu H, Zhou Q. Changes in pathological pattern and treatment regimens based on repeat renal biopsy in lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 2890–2894.
- 478 Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 901–911.
- 479 Swan J, Riche D. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis. *J Investig Med* 2011; 59: 246–258.
- 480 Radhakrishnan J, Moutzouris D-A, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 152–160.
- 481 Kasitanon N, Petri M, Haas M, Magder LS, Fine DM. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus* 2008; 17: 40–45.
- 482 Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 15–20.
- 483 Yap DYH, Yu X, Chen X-M, Lu F, Chen N, Li X-W *et al.* Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology* 2012; 17: 352–357.

- 484 Mok CC, Ying KY, Lau CS, Yim CW, Ng WL, Wong WS *et al.* Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 269–276.
- 485 Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M *et al.* Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280–1286.
- 486 Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology* 2012; 2012: 191–197.
- 487 Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia. *Med Clin (Barc)* 2012; 138: 261.e1–261.e17.
- 488 Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology* 2012; 2012: 174–182.
- 489 Newman KA, Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 432–437.
- 490 Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116: 1831–1838.
- 491 Gomard-Menesson E, Ruivard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J *et al.* Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus* 2006; 15: 223–231.
- 492 Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L *et al.* Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401–1407.
- 493 Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1036–1038.
- 494 Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga L, Moreno-Jaime B, Jaime-Pérez JC, Ceballos-López AA, Ruiz-Argüelles GJ *et al.* High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013; 90: 494–500.
- 495 Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A *et al.* Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 2755–2762.
- 496 Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L *et al.* Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone

- monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 121: 1976–1981.
- 497 Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: significant in the clinical implication and prognosis. *Platelets* 2010; 21: 380–385.
- 498 Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas a G, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1366–1369.
- 499 Maroun M, Ososki R, Andersen J, Vasey F, Dhar J. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP) in systemic lupus erythematosus (SLE), report of three cases. 2011.
- 500 Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010; 49: 2243–2254.
- 501 Gonzalez-Nieto JA, Martin-Suarez I, Quattrino S, Ortiz-Lopez E, Muñoz-Beamud FR, Colchero-Fernández J *et al*. The efficacy of romiplostim in the treatment of severe thrombocytopenia associated to Evans syndrome refractory to rituximab. *Lupus* 2011; 20: 1321–1323.
- 502 Alkaabi JK, Alkindi S, Riyami N Al, Zia F, Balla LM a, Balla SM. Successful treatment of severe thrombocytopenia with romiplostim in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21: 1571–1574.
- 503 Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L *et al*. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641–648.
- 504 Kuter D, Rummel M, Boccia R, Macik G, Pabinger I, Selleslag D *et al*. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363: 1889–1899.
- 505 Khellaf M, Le Moine J-G, Poitrinal P, Francesconi C, Haddad A, Bierling P *et al*. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2011; 90: 441–446.
- 506 Michel M, te Boekhorst PAW, Janssens A, Pabinger-Fasching I, Sanz MA, Nie K *et al*. Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim. *Hematology* 2011; 16: 274–277.
- 507 Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang D-M, De Keyser F, Doria A *et al*. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 312–324.
- 508 Bertsias GK, Ioannidis JP a, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN *et al*. EULAR recommendations for the management of systemic lupus

- erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074–2082.
- 509 Greenberg BM. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Neurologist* 2009; 15: 115–21.
- 510 Williams RC, Sugiura K, Tan EM. Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1239–1247.
- 511 Kang EH, Shen GQ, Morris R, Metzger A, Lee EY, Lee YJ *et al*. Flow cytometric assessment of anti-neuronal antibodies in central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Lupus* 2008; 17: 21–25.
- 512 Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1130–1135.
- 513 Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 799–821.
- 514 Abda EA, Selim ZI, Radwan MEM. Markers of acute neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a multidisciplinary evaluation. *Rheumatol Intenational* 2013; 33: 1243–1253.
- 515 Sibbitt W, Brooks W, Haseler L, Griffey R, Frank L, Hart B *et al*. Spin-Spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus: a method for increasing the sensitive of magnetic resonance imaging for neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 810–818.
- 516 Waterloo K, Omdal R, Sjöholm H, Koldingsnes, Jacobsen E, Sundsfjord J *et al*. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol* 2001; 248: 595–602.
- 517 Kodama K, Okada S, Hino T, Takabayashi K, Nawata Y, Uchida Y *et al*. Single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with psychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 307–311.
- 518 Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 810–818.
- 519 Nowicka-Sauer K, Czuszyńska Z, Smoleńska Ż, Siebert J. Neuropsychological assessment in systemic lupus erythematosus patients: clinical usefulness of first-choice diagnostic tests in detecting cognitive impairment and preliminary diagnosis of neuropsychiatric lupus. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 299–306.
- 520 Roebuck-Spencer TM, Yarboro C, Nowak M, Takada K, Jacobs G, Lapteva L *et al*. Use of computerized assessment to predict neuropsychological

- functioning and emotional distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 434–441.
- 521 Hanly JG, Omisade A, Su L, Farewell V, Fisk JD. Assessment of cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by computerized neuropsychological tests. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1478–1486.
- 522 Neuwelt CM, Francisco S, Lacks S, Kaye BR, Ellman JB, David GB. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98: 32–41.
- 523 Bodani M, Kopelman M. A psychiatric perspective on the therapy of psychosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 947–949.
- 524 Fong KY, Thumboo J. Neuropsychiatric lupus: clinical challenges , brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. *Lupus* 2010; 19: 1399–1403.
- 525 Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 329–337.
- 526 Mok CC, Lau CS, Wong RW. Treatment of lupus psychosis with oral cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance: an open-label study. *Am J Med* 2003; 115: 59–62.
- 527 Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A *et al*. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 175–185.
- 528 Narváez J, Ríos-Rodríguez V, de la Fuente D, Estrada P, López-Vives L, Gómez-Vaquero C *et al*. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 364–372.
- 529 Prevo M, van't Hof M, Kuper H, van Leeuwen M, van de Putte L, van Riel P. Modified disease activity scores that included twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–48.
- 530 Bang S-Y, Lee CK, Kang YM, Kim H-A, Suh C-H, Chung WT *et al*. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 1–6.
- 531 Fernandez D, Bonilla E, Mirza N, Niland B, Perl A. Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2983–2988.
- 532 Islam N, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Klooster PMTEN, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous

- manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 62–68.
- 533 Moosig FÄ, Zeuner R, Renk C, Schro JO. IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 605–606.
- 534 Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, Jung G, Sander O, Schneider M. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 630–633.
- 535 Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley M-A. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 211–221.
- 536 Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3660–3665.
- 537 Albrecht J, Taylor ÄL, Berlin JA, Dulay S, Ang ÄG, Fakharzadeh S *et al*. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 889–894.
- 538 Bonilla-Martinez Z, Albrecht J, Troxel A, Taylor L, Okawa J, Dulay S *et al*. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2010; 144: 173–180.
- 539 Krathen MS, Dunham J, Gaines E, Junkins-Hopkins J, Kim E, Kolasinski SL *et al*. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 338–344.
- 540 Salphale P, Danda D, Chandrashekar L, Peter D, Jayaseeli N, George R. The study of Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 1510–1517.
- 541 Klein R, Moghadam-kia S, Lomonico J, Okawa J, Coley C, Taylor L *et al*. Development of the CLASI as a Tool to Measure Disease Severity and Responsiveness to Therapy in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 2011; 147: 203–208.
- 542 Jolly M, Kazmi N, Mikolaitis R a, Sequeira W, Block J a. Validation of the Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) using physician- and patient-assessed health outcome measures. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 618–623.
- 543 Kuhn a, Meuth a M, Bein D, Amler S, Beisert S, Böhm M *et al*. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index

- (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*2010; 163: 83–92.
- 544 Roenigk HJ, Martin J, Eichorn P, Gilliam J. Discoid lupus erythematosus: diagnostic features and evaluation of topical corticosteroid therapy. *Cutis* 1980; 25: 281–285.
- 545 Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebelein-Wissing N *et al.* Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*2011; 65: 54–64.
- 546 Tzung T-Y, Liu Y-S, Chang H-W. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol*2007; 156: 191–192.
- 547 Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Murillo F, Soto-Ortiz A, Barba-Gómez F, Hernández-Torres M *et al.* Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 1564–1568.
- 548 Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Pawlak FM, Stücker M, Bader A *et al.* Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*2004; 51: 407–410.
- 549 Lampropoulos C, Sangle S, Harrison P, Hughes G, D’Cruz D. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology (Oxford)*2004; 43: 1383–5.
- 550 Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatology*2002; 12: 50–52.
- 551 Tzellos TG, Kouvelas D. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: an evidence-based evaluation. *Eur J Clin Pharmacol*2008; 64: 337–341.
- 552 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- 553 Martinez-Berriotxo A, Ruiz-irastorza G, Egurbide M, Garmendia M, Erdozain JG, Villar I *et al.* Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 810–816.
- 554 Wahl D, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus A meta-analysis. *Lupus* 1997; 6: 467–473.

- 555 Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1492–1502.
- 556 Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R *et al*. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–218.
- 557 Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta M a. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20–28.
- 558 Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R *et al*. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 281–291.
- 559 Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 87–118.
- 560 Derksen R, Bruinse H, de Groot P, Kater L. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 1994; 3: 149–155.
- 561 Ruiz-Irastorza G, Khamashta M a. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 672–678.
- 562 Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2060–2068.
- 563 Le Thi D, Wescgler B, Piette J, Bletry O, Godeau P. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *QJM An Int J Med* 1994; 87: 721–729.
- 564 Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514–521.
- 565 Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Vignati G *et al*. Risk of Congenital Complete Heart Block in Newborns of Mothers With Anti-Ro / SSA Antibodies Detected by Counterimmunoelectrophoresis A Prospective Study of 100 Women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832–1835.
- 566 Ateka-barrutia O, Nelson-Piercy C. Management of rheumatologic diseases in pregnancy Review. *Int J Clin Rheumtol* 2012; 7: 541–558.
- 567 Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66: 639–653.
- 568 Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012; 21: 1271–1283.

- 569 Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137–142.
- 570 Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in sistemic lupus erytematosus. Results of multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13: 732–739.
- 571 Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR *et al*. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 332–338.
- 572 Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3640–3647.
- 573 Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol* 2011; 38: 2504–2508.
- 574 Vroom F, de Walle HEK, van de Laar M a JF, Brouwers JRB, de Jong-van den Berg LTW. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future. *Drug Saf* 2006; 29: 845–863.
- 575 Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol* 2013; 39: 58–62.
- 576 Ruiz-Irastorza G, Khamashta M a. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 287–297.
- 577 Petri M, Qazi U. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 591–607.
- 578 Bouvier S, Cochery-Nouvellon É, Lavigne-Lissalde G, Mercier É, Marchetti T, Balducchi J *et al*. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014; 123: 404–413.
- 579 Empson M, Epi MMC, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent Pregnancy Loss With Antiphospholipid Antibody: A Systematic Review of Therapeutic Trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 14–16.
- 580 Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC-M. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology* 2010; 49: 281–288.
- 581 Ziakas P, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1256–1262.

- 582 Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498–1509.
- 583 Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fábregues F, Cervera R *et al.* Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 274–279.
- 584 Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant (Review). *Cochrane Libr* 2007; 4: 1–59.
- 585 Bramham K, Thomas M, Nelson-piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. Brief report First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody – related pregnancy loss. *Thromb Hemost* 2015; 117: 6948–6952.
- 586 Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 550–556.
- 587 Huong DLT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Lefebvre G *et al.* Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 174–188.
- 588 Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis J, Xhakravarty E *et al.* Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 358–365.
- 589 Culwell K, Curtis K, Cravioto M. Safety of Contraceptive Method Use Among Women With Systemic Lupus Erythematosus A Systematic Review the safety of contraceptive use among women with SLE . *Obstet Gynecol* 2009; 114: 341–353.
- 590 Chabbert-Bufferet N, Amoura Z, Scarabin P-Y, Frances C, Lévy DP, Galicier L *et al.* Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception* 2011; 83: 229–237.
- 591 Rubin L, Urowitz M, Gladman D. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med* 1985; 55: 87–98.
- 592 Skamra C, Ramsey-goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5: 75–100.
- 593 Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 708–19.

- 594 Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibañez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 2454–2461.
- 595 Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 77–95.
- 596 Hak A, Karlson E, Feskanich D, Stampfer M, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2010; 61: 1396–1402.
- 597 Roldan C a, Joson J, Sharrar J, Qualls CR, Sibbitt WL. Premature aortic atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled transeosophageal echocardiographic study. *J Rheumatol* 2010; 37: 71–78.
- 598 Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R *et al*. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399–2406.
- 599 Asanuma Y, Oeser A. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407–2415.
- 600 Ghosh P, Kumar A, Kumar S, Aggarwal A, Sinha N, Misra R. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in young South-Asian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1259–1265.
- 601 Chiu C-C, Huang C-C, Chan W-L, Chung C-M, Huang P-H, Lin S-J *et al*. Increased Risk of Ischemic Stroke in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-based Study. *Intern Med* 2012; 51: 17–21.
- 602 Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R *et al*. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331–2337.
- 603 Bengtsson C, Öhman M, Nived O, Rantapa S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden : Incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012; 21: 452–459.
- 604 Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger T a, Jansen-McWilliams L *et al*. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408–415.
- 605 Wang X-Y, Tang X-Q, Huang Y-J, Chen W-Y, Yu X-Q. Frequency of established cardiovascular disease and its risk factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 669–675.
- 606 Toloza SMA, Uribe G, Mcgwin G, Alarco GS, Fessler BJ, Bastian HM *et al*. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA).

- XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3947–3957.
- 607 Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei G-Z *et al*. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R186.
- 608 McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK *et al*. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 130–139.
- 609 Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A *et al*. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* 2010; 37: 322–329.
- 610 Mok CC, Tang SSK, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2774–2782.
- 611 Pons-Estel GJ, González L a, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vilá LM *et al*. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2009; 48: 817–822.
- 612 Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of First-Time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 198–200.
- 613 Zhang C, Lu L, Li F, Li H, Gu Y. Evaluation of Risk Factors That Contribute to High Prevalence of Premature Atherosclerosis in Chinese Premenopausal Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 111–116.
- 614 Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F *et al*. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1136–1139.
- 615 Kiani AN, Fishman EK, Petri M. Aortic valve calcification in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 873–876.
- 616 Rhew EY, Manzi SM, Dyer AR, Kao AH, Danchenko N, Barinas-mitchell E *et al*. Differences in subclinical cardiovascular disease between African American and Caucasian women with systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 2010; 153: 51–59.
- 617 Scalzi L, Hollenbeak C, Wang L. Racial disparities for age at time of cardiovascular events and cardiovascular death in SLE patients. *Arthritis Rheum* 2011; 62: 2767–2775.

- 618 Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*2005; 31: 329–354.
- 619 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1: S11–66.
- 620 O'Neill SG, Pego-Reigosa JM, Hingorani AD, Bessant R, Isenberg D a, Rahman A. Use of a strategy based on calculated risk scores in managing cardiovascular risk factors in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48: 573–575.
- 621 Elliott J, Manzi S, Edmundowicz D. The role of preventive cardiology in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 125–130.
- 622 Urquizu-Padilla M, Balada E, Chacon P, Pérez EH, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Changes in lipid profile between flare and remission of patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009; 36: 1639–1645.
- 623 Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513–519.
- 624 Formiga F, Meco JF, Pinto X, Jacob J, Moga I, Pujol R. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2001; 10: 359–364.
- 625 Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *Atherosclerosis* 2012; 223: 1–68.
- 626 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–2934.
- 627 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEO) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
- 628 Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, Martin U, Gordon C. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus--evidence of increased oxidative stress and dyslipidaemia. *Rheumatology* 2003; 42: 758–762.
- 629 Vuilleumier N, Charbonney E, Fontao L, Alvarez M, Turck N, Sanchez J-C *et al.* Anti-(apolipoprotein A-1) IgGs are associated with high levels of oxidized low-density lipoprotein in acute coronary syndrome. *Clin Sci* 2008; 115: 25–33.

- 630 Petri M, Spence D, Bone L, Hochberg M. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 291–302.
- 631 Bruce I, Urowitz M, Gladman D, Hallett D. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2137–2143.
- 632 Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
- 633 Akdogan A, Kilic L, Akman U, Dogan I, Karadag O, Bilgen SA *et al*. Aspirin resistance in systemic lupus erythematosus . A pilot study. *Lupus* 2013; 22: 835–838.
- 634 Avalos I, Chung CP, Oeser A, Milne GL, Borntrager H, Morrow JD *et al*. Aspirin therapy and thromboxane biosynthesis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 981–986.
- 635 Asherson RA, Baguley E, Pal C, Hughes GR V. Antiphospholipid syndrome : five up. *Ann Rheum Dis* 1991; 80: 805–810.
- 636 Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L *et al*. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology* 2014; 53: 275–284.
- 637 Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Li FK, Tang S. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005; 14: 947–952.
- 638 Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and an Angiotensin II Receptor Blocker in Patients with Lupus Nephritis. *J Int Med Res* 2009; 37: 892–898.
- 639 Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 423–456.
- 640 Yilmaz N, Aydin SZ, Inanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in lupus patients. *Lupus* 2012; 21: 491–495.
- 641 Rúa-Figueroa I, Nóvoa J, García-laorden MI, Erausquin C, Castro FR De, Herrera-ramos E *et al*. Clinical and immunogenetic factors associated with pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2014; 41: 1801–1807.
- 642 Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and rheumatic diseases: is there still a dilemma? *Curr Rheumatol Rep* 2007; 3: 79–91.

- 643 Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule – United States , October 2005 – September 2006 QuickGuide. 2006; 54: 1–4.
- 644 Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M *et al.* EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414–422.
- 645 Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M *et al.* Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheuma. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 341–352.
- 646 Bouza E, Moya J, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 335–361.
- 647 Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD. A controlled study of pneumococcal in polysaccharide vaccine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1321–1325.
- 648 Lipnick R, Karsh J, Stahl N, Blackelder W, Schiffman G, Klippel J. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol* 1985; 12: 1118–1121.
- 649 Jarrett M, Schiffman G, Barland P, Grayzel A. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1287–1293.
- 650 McDonald E, Jarrett M, Schiffman G, Grayzel A. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984; 11: 306–308.
- 651 Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D *et al.* Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 147–153.
- 652 Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauek S *et al.* Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1828–1834.
- 653 Tarján P, Sipka S, Maro L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E *et al.* No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 211–215.
- 654 Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R. Malignancy and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 351–358.
- 655 Gadalla SM, Amr S, Langenberg P, Baumgarten M, Davidson WF, Schairer C *et al.* Breast cancer risk in elderly women with systemic autoimmune

- rheumatic diseases: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2009; 100: 817–821.
- 656 Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin J-F, Petri M *et al.* Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun* 2013; 42: 130–135.
- 657 Kang KY, Kim HO, Yoon HS, Lee J, Lee WC, Ko H-J *et al.* Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 381–388.
- 658 Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Warren JL, Berndt SI *et al.* Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2010; 125: 398–405.
- 659 Tarr T, Gyorfy B, Szekanecz E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G *et al.* Occurrence of Malignancies in Hungarian Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Single Center. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 76–82.
- 660 Liang J-A, Sun L-M, Yeh J-J, Lin W-Y, Chang S-N, Sung H-C *et al.* Malignancies associated with systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide population-based cohort study. *Rheumatol Int* 2012; 32: 773–778.
- 661 Yazdany J, Tonner C, Trupin L, Panopalis P, Gillis JZ, Hersh AO *et al.* Provision of preventive health care in systemic lupus erythematosus: data from a large observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R84.
- 662 Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C, Ramsey-goldman R, Clarke ANNE, Pineau CA. Cancer Screening in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 45–49.
- 663 Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, Jr MA, Jascone L, Gayer CR *et al.* Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010; 19: 1485–1491.
- 664 Ognenovski V, Marder W, Somers E, Johnston C, JG F, Selvaggi S *et al.* Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004; 31: 1763–1767.
- 665 Kipenm Y, Littlejohn G, Morand E. Methotrexate use in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 385–389.
- 666 Sen D, Keen R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment. *Lupus* 2001; 1: 227–232.
- 667 Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 318–323.
- 668 Tang XL, Zhu TY, Hung VW, Qin L, Wong C-K, Kun EW *et al.* Increased organ damage associated with deterioration in volumetric bone density and

- bone microarchitecture in patients with systemic lupus erythematosus on longterm glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2012; 39: 1955–1963.
- 669 Alele JD, Kamen DL, Hunt KJ, Ramsey-Goldman R. Bone geometry profiles in women with and without SLE. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2719–2726.
- 670 Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer J. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 244–247.
- 671 Tang XL, Griffith JF, Qin L, Hung VW, Kwok a W, Zhu TY *et al*. SLE disease per se contributes to deterioration in bone mineral density, microstructure and bone strength. *Lupus* 2013; 22: 1162–1168.
- 672 Jacobs J, Korswagen L, Schilder a M, van Tuyl LH, Dijkmans B a C, Lems WF *et al*. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1827–1833.
- 673 Mak A, Lim JQ, Liu Y, Cheak AA, Ho RC. Significantly higher estimated 10-year probability of fracture in lupus patients with bone mineral density comparable to that of healthy individuals. *Rheumatol Int* 2013; 33: 299–307.
- 674 Lee JJY, Aghdassi E, Cheung AM, Morrison S, Cymet A, Peeva V *et al*. Ten-year absolute fracture risk and hip bone strength in Canadian women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2012; 39: 1378–1384.
- 675 Korczowska I, Olewicz-gawlik A, Hrycaj P, Lacki J. The Effect of Long-term Glucocorticoids on Bone Metabolism in Systemic Lupus Erythematosus Patients: The Prevalence of Its Anti-inflammatory Action upon Bone Resorption. *Yale J Biol Med* 2003; 76: 45–54.
- 676 Gutiérrez-Polo R. Glucocorticoid induced osteoporosis. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26: 63–80.
- 677 Boling EF. Secondary Osteoporosis: for Glucocorticoid-Induced Underlying Disease Osteoporosis and the Risk. *Clin Ther* 2004; 26: 1–14.
- 678 Devogelaer J-P, Sambrook P, Reid DM, Goemaere S, Ish-Shalom S, Collette J *et al*. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1058–69.
- 679 Yeap SS, Fauzi AR, Kong NCT, Halim AG, Soehardy Z, Rahimah I *et al*. A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 2344–7.
- 680 Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 144–53.
- 681 Lambrinouadaki I, Chan D, Lau C, Wong R, Yeung S, Kung A. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking

- chronic steroid therapy. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1759–1765.
- 682 Mok CC, To CH, Mak A, Ma KM. Raloxifene for postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot randomized controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3997–4002.
- 683 Kung AWC, Chan TM, Lau CS, Wong RWS, Yeung SSC. Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatology* 1999; 38: 1239–1244.
- 684 Nzeusseu A, Depresseux G. Oral pamidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced lumbar spine bone loss in premenopausal connective tissue disease (mainly lupus) patients. *Lupus* 2005; 14: 517–520.
- 685 Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W *et al*. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515–26.
- 686 Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR *et al*. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria (SLICC) for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2012; 64: 2677–2686.
- 687 Lahita R, Tsokos G, Buyon J, Koike T. *Systemic Lupus Erythematosus*. 5th Editio. Elsevier: San Diego, CA (USA), 2011.
- 688 Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 8th editio. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA (USA), 2002.
- 689 Khamashta M, Vilardell M. *Lupus eritematoso sistémico*. Caduceo Multimedia: Barcelona (España), 2009.
- 690 Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 1–8.
- 691 Frutos M, Martín-Gómez A, Toledo Rojas R. Nefritis lupica. In: Hernando L (ed). *Nefrología Clínica*. Ed. Panamericana, 2009, pp 474–483.
- 692 Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1298–306.
- 693 Mackie BS, Mackie LE. Historical perspective. The PABA story. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 51–53.
- 694 Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 937–58.
- 695 Palm M, O'Donogue M. Update on photoprotection. *Dermatol Ther* 2007; 20: 360–376.

- 696 Fourtanier A, Moyal D, Seité S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl® SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 164–174.
- 697 Pinnell S, Fairhurst D. Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide. *Dermatologic Surg* 2000; 26: 309–314.
- 698 Moseley H, Cameron H, Leod TM, Clark C, Dawe R, Ferguson J. New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Br J Dermatol* 2001; 145: 789–794.
- 699 Schroeder P, Krutmann J. What is Needed for a Sunscreen to Provide Complete Protection. *Skin Therapy Lett* 2010; 15: 4–5.
- 700 Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Protección Solar. Dale años a tu vida. 2003.
- 701 Edlich R, Winters K, Lim H, Cox M, Becker D, Horowitz J *et al*. Photoprotection by sunscreens with topical antioxidants and systemic antioxidants to reduce sun exposure. *J Long Term Eff Med Implants* 2004; 14: 317–340.
- 702 Darvay A, White I. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 2001; 145: 597–601.
- 703 Hexsel CL, Bangert SD, Hebert A a, Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 316–323.
- 704 Therapeutic Goods Administration, Department of Health and Ageing AG. A review of the scientific literature on the safety of nanoparticulate titanium dioxide or zinc oxide in sunscreens. knownano.org. 2006.
- 705 Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296–307.
- 706 Farrerons J, Barnadas M. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid. *Br J Dermatol* 1998; 139: 422–427.
- 707 Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009; 161: 732–736.
- 708 American Academy of Dermatology and AAD Association. Position statement on Vitamin D. 2009; 25: 1–4.
- 709 Valencia I, Kerdel F. Corticosteroides tópicos. In: Fitzpatrick (ed). *Dermatología En Medicina General*. Editorial Médica Panamericana, 2014, pp 2102–2106.



MINISTERIO DE
SALUD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD