Preguntas para responder

DIAGNÓSTICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Detección precoz

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

Confirmación diagnóstica

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

MANEJO GENERAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Seguimiento

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Abordaje terapéutico general

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

Medidas de estilo de vida

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

Fotoprotección

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

Programas educativos

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

MANEJO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Nefritis lúpica

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

Manifestaciones hematológicas

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

Lupus neuropsiquiátrico

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

Artritis lúpica

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Manifestaciones muco-cutáneas

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

Síndrome antifosfolípido

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

SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Embarazo

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

Fertilidad y anticoncepción

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

COMORBILIDAD

Riesgo cardiovascular

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Infección

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

Cáncer

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

Osteoporosis

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

* *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: • Comparación enmascarada con una prueba de referencia (gold standard) válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan solo uno de estos sesgos: • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia ("patrón oro") inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). • Comparación no enmascarada. • Estudios casos-control.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones de la GPC

Recomendaciones claves

Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico

Detección precoz

Pronóstico

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

Síntomas de sospecha

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

Confirmación diagnóstica

Pruebas de laboratorio

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Criterios diagnósticos y de clasificación

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

Pruebas de valoración inicial tras el diagnóstico

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Manejo general del lupus eritematoso sistémico

Seguimiento

Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias

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

Herramientas para evaluar la enfermedad

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

Factores predictivos de brote o aumento de actividad de la enfermedad

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	estandarización actual desaconseja su uso rutinario con este propósito.

Abordaje terapéutico general

Objetivos terapéuticos

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

Indicaciones de tratamiento

Tratamientos inmunosupresores no biológicos

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

Antipalúdicos

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Glucocorticoides

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

Terapias biológicas

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

Para uso exclusivo en la Consejería de Salud y Familias desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y sobre la que no ha sido revisada.

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

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

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Inmunoglobulinas

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

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

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

Indicación de la aféresis terapéutica

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

Prevención de reactivación de la enfermedad

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

Tratamiento de la astenia asociada

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Medidas de estilo de vida

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

Fotoprotección

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

Programas educativos a pacientes

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

Manejo de manifestaciones clínicas específicas

Nefritis lúpica

Indicación de biopsia renal

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Objetivos terapéuticos y refractariedad

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

Tratamiento de inducción

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

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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.

<u>Tratamiento de inducción de la nefritis lúpica con insuficiencia renal</u>

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tratamiento de mantenimiento

Tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa

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

Suspensión del tratamiento de mantenimiento

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

Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica tipo V

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Manifestaciones hematológicas

Tratamiento inmunosupresor

Tratamiento de primera línea para las citopenias graves

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

Tratamiento de trombocitopenia

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

Tratamiento con agentes trombopoyéticos

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Lupus neuropsiquiátrico

Diagnóstico de las complicaciones neuropsiquiátricas

Utilidad de determinados anticuerpos

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

Técnicas de imagen

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

Indicación de test neuropsicológicos

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

Indicación de los inmunosupresores de alta intensidad

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Artritis lúpica

Herramientas de valoración

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

Tratamiento

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

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

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

Manifestaciones muco-cutáneas

Herramientas de valoración

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

Tratamiento tópico

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

Síndrome antifosfolípido

Anticuerpos antifosfolípido

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

Prevención y tratamiento de las complicaciones trombóticas

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

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

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

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

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

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Salud sexual y reproductiva

Embarazo

Planificación del embarazo

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

Seguimiento del embarazo

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

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Tratamiento con antipalúdicos

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

Prevención de complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Fertilidad y Anticoncepción

Técnicas de reproducción asistida

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

Métodos anticonceptivos

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Comorbilidad

Riesgo cardiovascular

Nivel de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular

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

Prevención de eventos cardiovasculares

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

Indicación de aspirina

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

Indicación de antihipertensivos

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

Infección

Cribado de infección latente

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

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

Vacuna antineumocócica

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

Cáncer

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

Osteoporosis

Indicación de densitometría ósea

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	tratamiento crónico con glucocorticoides o la situación de menopausia.

Prevención de la osteoporosis esteroidea

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

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.