Material Metodológico

de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico

NOTA:

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

Por este motivo, **se desconoce si sus recomendaciones continúan vigentes**, por lo que deben ser consideradas con precaución y aplicadas teniendo en cuenta **el juicio clínico y las circunstancias individuales de cada paciente.**

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

1. **Introducción**……2
2. **Metodología de elaboración**……2
3. **Material metodológico**……5

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

1. Introducción

Este documento recoge la metodología de elaboración de la **Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico**. Se incluyen, de forma detallada, las estrategias de búsqueda realizadas para cada una de las preguntas clínicas de la guía y las tablas de síntesis de evidencia de los estudios que constituyen el cuerpo de la evidencia en los que se fundamentan las recomendaciones de la GPC. Además se ha añadido un tercer apartado con la evaluación formal o juicio ponderado donde se explican los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas.

Este material metodológico junto con las versiones completa, resumida, guía rápida e información para pacientes se encuentra disponible en la página web de GuíaSalud (www.guiasalud.es).

2. Metodología de elaboración

La metodología empleada para elaborar la GPC, se recoge en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud.[1]

Los pasos que se han seguido son:

- Constitución del grupo elaborador de la guía, integrado por médicos de atención primaria, médicos especialistas en reumatología, medicina interna, nefrología, hematología, dermatología, inmunología y farmacia clínica, enfermera adscrita a una unidad hospitalaria de reumatología, especialistas en metodología y un representante de la federación de asociaciones de familiares y pacientes. El grupo de trabajo ha sido dirigido por un equipo de coordinación clínica y metodológica. Todos los grupos miembros del equipo han proporcionado una “declaración de intereses” que se adjunta en el Anexo 1 de la guía.

- Para incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de las personas con LES a la presente GPC, específicamente en el alcance, objetivos y formulación de preguntas, además de la participación de pacientes en todas las etapas del proceso de desarrollo de la guía (integrante en el grupo de trabajo, integrante en el grupo de expertos e integrante en el grupo de revisores externos),[2] se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura de estudios, tanto cualitativos como cuantitativos, centrados en identificar el impacto del LES sobre la vida del que presenta la enfermedad y su entorno, sus experiencias y sus necesidades de información y apoyo. Además, para completar esta información, se exploró la percepción de los pacientes en el contexto de nuestro país mediante una consulta en tres rondas tipo Delphi,[3] que se realizó con la colaboración de FELUPUS. Tanto la RS como la consulta a pacientes ha permitido además identificar aquellas necesidades de los pacientes

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

que no han sido suficientemente investigadas, al objeto de trasladarlas a los investigadores interesados en el LES.

- Formulación de preguntas clínicas siguiendo el formato Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o resultado.

- Búsqueda bibliográfica en: Medline y PreMedline vía OvidSP, Embase vía Elsevier y Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) y el Social Science Citation Index (SSCI) vía Web of Knowledge, The Cochrane Library, Psycinfo, Scopus, TripDatabase, Canadian Medical Association (CMA) Infobase, International Guidelines Library (GIN), National Guidelines Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) y National Health and Medical Research Council (NHMRC). Período temporal: desde mayo a diciembre de 2013. Idiomas: inglés y español. En una primera fase se ha realizado una búsqueda preliminar de GPC y revisiones sistemáticas en las bases de datos mencionadas anteriormente. Se identificaron GPC, que fueron valoradas con el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II)[4], y revisiones sistemáticas, valoradas según los criterios del SIGN[5], que se han incluido como fuente secundaria de evidencia para responder a algunos apartados concretos de la guía por su rigor y claridad. En una segunda fase, se ha realizado una búsqueda ampliada de estudios originales (ensayo clínico aleatorizado -ECA, estudios observacionales y estudios de pruebas diagnósticas). Posteriormente, para identificar posibles estudios relevantes se ha consultado a todo el grupo de trabajo hasta el mes de abril de 2014, fecha de cierre del primer borrador de la guía.

- Evaluación de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia para cada pregunta, siguiendo las recomendaciones de SIGN[5]. Para las preguntas de diagnóstico se ha utilizado el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford que es el sugerido por el Manual de elaboración de GPC del SNS para los estudios de pruebas diagnósticas[6].

- Formulación de recomendaciones basada en la "evaluación formal" o "juicio razonado" de SIGN[5]. Para determinar la fuerza de cada una de las recomendaciones formuladas, el grupo de elaboración de esta guía ha considerado no solo el nivel de evidencia disponible sino el equilibrio entre las consecuencias deseables y no deseables de llevar a cabo la recomendación[7]. Las recomendaciones de buena práctica clínica se han acordado por consenso siguiendo una metodología transparente en una reunión del grupo elaborador y en una serie de rondas sucesivas de consulta posteriores tipo Delphi modificado a un panel de expertos. En función de la naturaleza de las recomendaciones, se constituyeron distintos grupos de expertos (10-13 profesionales), integrados por miembros del grupo de elaboración y del grupo de expertos colaboradores de la guía, representantes de las distintas especialidades médicas y sanitarias involucradas. La consulta se llevó a cabo de forma individual y por medio de la interacción sucesiva de un cuestionario online apoyado por los resultados promedio de la ronda anterior a fin de generar convergencia de opiniones, siguiendo una metodología

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

Delphi modificada[8]. En el cuestionario se presentaban las recomendaciones de buena práctica clínica propuestas por el grupo elaborador y el panel tenía que evaluar la adecuación de cada ellas (la relación entre beneficio y daño) en una escala de 1 a 9, donde 1 significaba que era muy inadecuada la recomendación y 9 que era completamente adecuada. Una calificación intermedia de 5 significaba que los daños y los efectos beneficiosos eran casi iguales o que el evaluador no podía emitir un juicio sobre la recomendación. Finalmente, se decidió incluir en la guía las recomendaciones con puntuaciones medianas entre 7 y 9 y en las que el porcentaje de panelistas que puntuaba dentro de ese tramo era igual o mayor al 70%, tras la primera o segunda ronda.

- Con el fin de promover y facilitar el proceso de toma de decisiones compartida (TDC) entre las personas con LES y sus familiares y los profesionales sanitarios, el grupo de elaboración de la guía identificó las recomendaciones de grado A y B que, en su criterio, son más sensibles a los valores y preferencias de los pacientes y, por tanto, en las que se debe favorecer el proceso de TDC (Anexo 2 de la guía).

- Los colaboradores expertos han participado en la formulación de preguntas, en el desarrollo de las estrategias de búsqueda, en el proceso de consenso de las recomendaciones de buena práctica clínica y en la revisión del primer borrador de la guía.

- Los revisores externos han participado en la revisión del segundo borrador. El propósito para someter la GPC a revisión externa ha sido mejorar la calidad, asegurar la adecuación de las recomendaciones, diseminar la evidencia, así como evaluar su aplicabilidad y viabilidad. Los métodos empleados para realizar la revisión externa han sido el uso de la herramienta de control de cambios del Word y comentarios al margen en el propio texto o una valoración de los diferentes apartados de la guía mediante una plantilla.

- Como primer paso en el proceso de elaboración de esta guía, se contactó con las distintas Sociedades Científicas implicadas (Reumatología, Medicina Interna, Nefrología, Hematología y Hemoterapia, Dermatología y Venereología, Neurología, Médicos de Atención Primaria, Farmacia Hospitalaria, Farmacéuticos de Atención Primaria, Medicina de Familia y Comunitaria, Enfermería), consensuando los representantes para el grupo elaborador, estando además representadas en el grupo de colaboradores expertos y el de revisores externos.

- En www.guiasalud.es está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategias de búsquedas para cada pregunta clínica, fichas de lectura crítica de los estudios seleccionados, tablas de síntesis de la evidencia y tablas de evaluación formal).

- Está prevista una actualización de la guía cada tres a cinco años, o en un plazo de tiempo inferior si aparece nueva evidencia científica que pueda modificar sustancialmente algunas de las

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

recomendaciones ofrecidas en esta guía. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: http://www.guiasalud.es.

3. Material metodológico

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. exp Early Diagnosis/ 11. Early Diagnosis.tw. 12. early detection.mp. 13. early treatment.mp. 14. early therapy.mp. 15. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 16. *Prognosis/ 17. prognosis.tw. 18. improved prognosis.mp. 19. *Survival Rate/ 20. survival rate.tw. 21. survivorship.tw. 22. *Survival/ 23. survival.tw. 24. *Mortality/ 25. mortality.tw. 26. 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	97

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

	27. 9 and 15 and 26 28. Limit 27 to (english or spanish)		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti #3. sle:ab,ti #4. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6. 'skin lupus erythematosus'/exp #7. 'renal replacement therapy'/exp #8. 'kidney transplantation'/exp #9. 'chronic kidney failure'/exp #10. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #11. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12. #5 NOT #11 #13. 'early diagnosis'/exp #14. 'early diagnosis':ab,ti #15. 'early detection':ab,ti #16. 'early treatment':ab,ti #17. 'early therapy':ab,ti #18. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #19. 'prognosis'/de #20. prognosis:ab,ti #21. 'improved prognosis':ab,ti #22. 'survival rate'/mj #23. 'survival rate':ab,ti #24. survivorship:ab,ti #25. 'survival'/mj #26. survival:ab,ti #27. 'mortality'/mj #28. mortality:ab,ti #29. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 #30. #12 AND #18 AND #29 #31. #30 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	219
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) #2. Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) #3. #2 OR #1 #4. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus) OR Topic=(Renal Dialysis) OR Topic=(Kidney Transplantation) OR Topic=(Chronic Kidney Failure) #5. Title=(cutaneous lupus erythematosus) OR Title=(Chronic Kidney Failure) OR Title=(kidney failure) OR Title=(Renal Dialysis) OR Title=(Dialysis) OR Title=(Kidney Transplantation) OR Title=(Transplantation) #6. #5 OR #4 #7. #3 NOT #6 #8. Topic=(Early Diagnosis) OR Title=(Early Diagnosis) OR Title=(early detection) OR Title=(early treatment) OR Title=(early therapy) #9. Topic=(Prognosis) OR Title=(prognosis) OR Title=(improved prognosis) OR Topic=(Survival Rate) OR	Desde inicio de la base de datos hasta julio de 2013	213

Hay información más actualizada desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Title=(survival rate) OR Title=(survivorship) OR Topic=(Survival) OR Title=(survival) OR Topic=(Mortality) OR Title=(Mortality) #10. #9 AND #8 AND #7 #11. (#10) AND Language=(English OR Spanish)		

Fecha de la búsqueda:

17 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? J Rheumatol 2005; 32:213–215.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año, diseño)	POBLACIÓN	RESULTADOS CLAVE	MAGNITUD EFECTO	COMENTARIOS	CALIDAD *
Arbuckle, 2003, Cohorte histórica	130 LES (criterios ACR) adultos, militares norteamericanos. Controles (4:1) apareados por edad, género, etnia, fecha de entrada, duración del servicio militar y disponibilidad de suero. Muestras de suero disponibles desde 9.4 años antes hasta 6 años después del diagnóstico de LES.	**Principales:** Tiempo medio desde el desarrollo de autoanticuerpos hasta el debut del primer síntoma (años). Tiempo medio desde el desarrollo de autoanticuerpos hasta el diagnóstico (años).	ANA (78%): 2.25± 0.27. Anti-dsDNA (55%): 1.24±0.31. Anti-Ro (47%): 2.97±0.39. Anti-La (34%): 2.83±0.43. Anti-fosfolípido (18%): 2.29±0.56. Anti-Sm (32%): 0.47±0.44. Anti-RNP (26%): 0.20±0.47. ANA: 3.01±0.25. Anti-dsDNA: 2.24±0.31. Anti-Ro: 3.68±0.34. Anti-La: 3.61±0.38. Anti-fosfolípido: 2.94±0.50. Anti-Sm:1.47±0.34. Anti-RNP: 0.88±0.32.	Los anticuerpos anti-dsDNA se desarrollan después de los ANA (p=0.006) y antes de los anti-Ro (p=0.005). Los ANA, anti-fosfolípido, anti-Ro y anti-La se detectan antes de anti-Sm y anti-RNP (3.4 años antes del diagnóstico vs 1.2, p=0.005).	2+
Eriksson, 2011, Casos y controles	38 LES (criterios ACR) adultos. Controles (4:1) apareados por edad y género, seleccionados del registro Medical Biobank de Umeä, Suecia. Muestras de suero disponibles	**Principales:** Tiempo medio desde el desarrollo de autoanticuerpos hasta el debut del primer síntoma (años) Tiempo medio desde el desarrollo de autoanticuerpos hasta el diagnóstico (años). **Secundarias:** Riesgo de desarrollo de LES (OR)	Ac. Ac. Antinucleares : 5.6±4.7. Anti-Ro/SSA: 6.6±2.5. Antinucleares : 8.7±5.6 . Anti-dsDNA: 18.13(IC95%:3.58-91.84). ANA: 11.5(IC95%:4.54-28.87).	Los anticuerpos antinucleares se detectan varios años antes del debut sintomático del LES y de su diagnóstico. El primer autoanticuerpo que se puede detectar es anti-RO/SSA. La capacidad de predecir el desarrollo de un LES es mayor para los autoanticuerpos anti-dsDNA y ANA.	2+
Heilen, 2007, Cohorte histórica	130 LES (criterios ACR) adultos, militares norteamericanos.	**Principales:** Tiempo desde el debut del primer síntoma	80% con, al menos, un criterio clínico antes del	La aparición de síntomas relacionados con el LES precede al diagnóstico según	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	Muestras de suero disponibles desde 9.4 años antes hasta 6 años después del diagnóstico de LES.	hasta el diagnóstico. Asociación entre detección de autoanticuerpos y posterior debut de la manifestación clínica relacionada.	diagnóstico de LES: 1.74 años, rash discoide. 1.70 años, crisis comiciales. 94% ANA positivos antes de la aparición de primer criterio clínico de LES. 92% anti-dsDNA positivos antes del debut de enfermedad renal, p<0.00001.	los criterios ACR de clasificación del LES. El desarrollo de autoanticuerpos asociados con daño orgánico, generalmente precede a la aparición de sus correspondientes manifestaciones clínicas.	
James, 2007, Cohorte histórica	130 LES (criterios ACR) adultos, militares norteamericanos. Muestras de suero disponibles desde 9.4 años antes hasta 6 años después del diagnóstico de LES. 26 pacientes recibieron hidroxicloroquina, asociada o no a prednisona.	Tiempo entre debut del primer síntoma y el diagnóstico basado en 4 criterios ACR (mediana). Acúmulo de autoanticuerpos prediagnóstico (media)	1.08 años (con hidroxicloroquina prediagnóstico) vs 0.29 años (sin hidroxicloroquina prediagnóstico), p=0.018. 1.43 años (con hidroxicloroquina más prednisona prediagnóstico) vs 0.33 años (sin hidroxicloroquina/prednisona prediagnóstico), p 0.03. 3.23 (con hidroxicloroquina prediagnóstico) vs 4.27 (sin hidroxicloroquina prediagnóstico), p<0.05.	Los pacientes tratados con hidroxicloroquina tras el primer síntoma y antes de cumplir los 4 criterios de clasificación del LES, muestran un incremento significativo del tiempo entre el debut clínico y el cumplimiento de los 4 criterios de la ARA de LES, y un menor acúmulo de autoanticuerpos, comparado con los pacientes que no reciben hidroxicloroquina en ese periodo. Potencial sesgo de selección, ya que en los pacientes que debutan con un LES menos severo es más probable que reciban tratamiento con hidroxicloroquina frente a formas más severas de la enfermedad. Ausencia de control de variables confusoras como duración del tratamiento, cumplimiento, dosis y cambios de medicación. Tamaño muestral muy pequeño para analizar subgrupos de	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

				diferentes tratamientos y diferencias entre los mismos. Aplicabilidad: personal de las fuerzas armadas norteamericanas con LES que dispone de muestra de suero realizada antes del diagnóstico del LES.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Diagnosis/ 11. (Diagnosis or Diagnoses or Primary diagnosis or Main diagnosis or predictor).tw. 12. 10 or 11 13. (Clinical feature or Symptom or Sign or chronic fatigue or Weight loss or Alopecia or Susceptibility to infection or cutaneous disorder or Butterfly rash or Mucocutaneous ulcers or Mucous membrane lesion or Oral ulcers or Nasal ulcers or Raynaud phenomenon or Purpura or Urticaria or skin or Arthritis or myositis or Serositis or Chest complaint or Renal disorder or Hematuria or Proteinuria or Casts or Nephritic syndrome or Musculoskeletal disorder or Reticuloendothelial disorder or Lymphadenopathy or Splenomegaly or Hepatomegaly or Hematologic disorder or Anemia or Hemolytic anemia or Leukopenia or Thrombocytopenia or Neurologic disorder or Neuropsychiatric or Psychosis or Seizures or Organic brain or Photosensitivity or syndrome or Transverse myelitis or cranial neuropathies or Peripheral neuropathies or Malaise or arthralgia or Gastrointestinal disorder or Nausea or Vomiting or Abdominal pain or Pulmonary or disorder or Pleurisy or Pulmonary parenchyma or pulmonary hypertension or Cardiac disorder or Pericarditis or Endocarditis or myocarditis).tw. 14. 9 and 12 and 13 15. limit 14 to "reviews (best balance of sensitivity and	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	393

Anexo 3. Estrategias de búsqueda para la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	specificity)" 16. limit 14 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)" 17. 15 or 16 18. limit 17 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 19. limit 18 to (english or Spanish) 20. remove duplicates from 19		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #6. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'diagnosis'/mj #10. diagnosis:ab,ti OR diagnoses:ab,ti OR 'primary diagnosis':ab,ti OR 'main diagnosis':ab,ti OR predictor:ab,ti #11. #9 OR #10 #12. 'clinical feature':ab,ti OR symptom:ab,ti OR sign:ab,ti OR 'chronic fatigue':ab,ti OR 'weight loss':ab,ti OR alopecia:ab,ti OR 'suceptibility to infection':ab,ti OR 'cutaneous disorder':ab,ti OR 'butterfly rash':ab,ti OR 'mucocutaneous ulcers':ab,ti OR 'mucous membrane lesion':ab,ti OR 'oral ulcers':ab,ti OR 'nasal ulcers':ab,ti OR 'raynaud phenomenon':ab,ti OR purpura:ab,ti OR urticaria:ab,ti OR skin:ab,ti OR arthritis:ab,ti OR myositis:ab,ti OR serositis:ab,ti OR 'chest complaint':ab,ti OR 'renal disorder':ab,ti OR hematuria:ab,ti OR proteinuria:ab,ti OR casts:ab,ti OR 'nephritic syndrome':ab,ti OR 'musculoskeletal disorder':ab,ti OR 'reticuloendothelial disorder':ab,ti OR lymphadenopathy:ab,ti OR splenomegaly:ab,ti OR hepatomegaly:ab,ti OR 'hematologic disorder':ab,ti OR anemia:ab,ti OR 'hemolytic anemia':ab,ti OR leukopenia:ab,ti OR thrombocytopenia:ab,ti OR 'neurologic disorder':ab,ti OR neuropsychiatric:ab,ti OR psychosis:ab,ti OR seizures:ab,ti OR 'organic brain':ab,ti OR photosensitivity:ab,ti OR syndrome:ab,ti OR 'transverse myelitis':ab,ti OR 'cranial neuropathies':ab,ti OR 'peripheral neuropathies':ab,ti OR malaise:ab,ti OR arthralgia:ab,ti OR 'gastrointestinal disorder':ab,ti OR nausea:ab,ti OR vomiting:ab,ti OR 'abdominal pain':ab,ti OR pulmonary:ab,ti OR disorder:ab,ti OR pleurisy:ab,ti OR 'pulmonary parenchyma':ab,ti OR 'pulmonary hypertension':ab,ti OR 'cardiac disorder':ab,ti OR pericarditis:ab,ti OR endocarditis:ab,ti OR myocarditis:ab,ti #13. #8 AND #11 AND #12 #14. sensitiv:ab,ti OR diagnostic:ab,ti	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	376

Pendiente de publicación en esta Guía de Práctica Clínica y su versión clínica ha sido revisada.
Han transcurrido más de 5 meses desde

	#15. 'diagnostic accuracy'/de #16. #14 OR #15 #17. #13 AND #16 #18. 'meta analys':ab,ti OR search:ab,ti #19. review:it #20. #18 OR #19 #21. #13 AND #20 #22. #17 OR #21 #23. #22 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) #24. #23 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus) OR Topic=(Renal Dialysis) OR Topic=(Kidney Transplantation) OR Topic=(Kidney Failure) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. Title=(cutaneous lupus erythematosus) OR Title=(Chronic Kidney Failure) OR Title=(kidney failure) OR Title=(Renal Dialysis) AND Title=(Dialysis) OR Title=(Kidney Transplantation) OR Title=(Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. #3 OR #2 #5. #1 NOT #4 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Topic=(Diagnosis) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. Title=(Diagnosis) OR Title=(Diagnoses) OR Title=(Primary diagnosis) OR Title=(Main diagnosis) OR Title=(predictor) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. #7 OR #6 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. Title=(Clinical feature) OR Title=(Symptom) OR Title=(Sign) OR Title=(chronic fatigue) OR Title=(Weight loss) OR Title=(Alopecia) OR Title=(Suceptibility to infection) OR Title=(cutaneous disorder) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #10. Title=(Butterfly rash) OR Title=(Mucocutaneous ulcers) OR Title=(Mucous membrane lesion) OR Title=(Oral ulcers) OR Title=(Nasal ulcers) OR Title=(Raynaud phenomenon) OR Title=(Purpura) OR Title=(Urticaria) OR Title=(skin) OR Title=(Arthritis) OR Title=(myositis) OR Title=(Serositis) OR Title=(Chest complaint) OR Title=(Renal disorder) OR Title=(Hematuria) OR Title=(Proteinuria) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #11. Title=(Casts) OR Title=(Nephritic syndrome) OR Title=(Musculoskeletal disorder) OR Title=(Reticuloendothelial disorder) OR Title=(Lymphadenopathy) OR Title=(Splenomegaly) OR Title=(Hepatomegaly) OR Title=(Hematologic disorder) OR Title=(Anemia) OR Title=(Hemolytic anemia) OR	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	657

Hay publicaciones más recientes a esta publicación de esta Guía de Práctica Clínica; su vigencia no ha sido revisada.

	Title=(Leukopenia) OR Title=(Thrombocytopenia) OR Title=(Neurologic disorder) OR Title=(Neuropsychiatric) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #12. Title=(Psychosis) OR Title=(Seizures) OR Title=(Organic brain) OR Title=(Photosensitivity syndrome) OR Title=(Transverse myelitis) OR Title=(cranial neuropathies) AND Title=(Peripheral neuropathies) OR Title=(Malaise) OR Title=(arthralgia) OR Title=(Gastrointestinal disorder) OR Title=(Nausea) OR Title=(Vomiting) OR Title=(Abdominal pain) OR Title=(Pulmonary disorder) OR Title=(Pleurisy) OR Title=(Pulmonary parenchyma) OR Title=(pulmonary hypertension) OR Title=(Cardiac disorder) OR Title=(Pericarditis) OR Title=(Endocarditis) OR Title=(myocarditis) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #13. #12 OR #11 OR #10 OR #9 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #14. #13 AND #8 AND #5 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #15. (#14) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #16. (#14) AND Language=(English OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Book OR Book Chapter OR Book Review OR Review) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

18 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthralgia

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

as the initial symptom. Acta Med Okayama 2003; 57:187–190.

2. Gill JM, Quisel AM, Rocca P V, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am Fam Physician 2003; 68:2179–2186.
3. Von Feldt J. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. Postgrad Med 1995; 97:79.
4. 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.
5. Alarcón 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.
6. 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.
7. 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.
8. Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vázquez F, Miranda-Filloy J a, Díaz de Teran T, Dierssen T et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. Medicine (Baltimore) 2011; 90:350–8.
9. Villamin C, Navarra S. Clinical manifestations and clinical syndromes of Filipino patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2008; 18:161–164.
10. 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.
11. Hanly JG, Urowitz MB, Sánchez-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.
12. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Combes a, Tieulié N et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. Lupus 2008; 17:139–47.
13. Cerovec M, Aniw B, Padjen I, Ikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. Croat Med J 2012; 53:149–154.
14. 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.

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

Arthritis Rheum 2002; 46:1019–1027.

15. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? Arthritis Rheum 2005; 52:4003–4010.
16. Vilá 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.
17. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani G, Gil A, Lavilla P et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and inmunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Med 1992; 72:113–124.
18. 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.
19. Antolín J, Amerigo MJ, Cantabrana A, Roces A, Jiménez P. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and immunological parameters in 194 patients. Subgroup classification of SLE. Clin Rheumatol 1995; 14:678–685.
20. 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.
21. 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.
22. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, de Teran TD, Miranda-Filloy JA, Dierssen T, Blanco R et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. Lupus 2012; 21:1135–1148.
23. 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.
24. Lalani S, Pope J, de León 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Filloy J a, Blanco R

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

et al. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. Rheumatol Int 2014; 34:11–24.

29. 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.
30. García 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Meszaros ZS, Perl A, Faraone S V. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. J Clin Psychiatry 2012; 73:993–1001.
36. Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. Psychosom Med 1993; 55:219–228.
37. 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.
38. 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.
39. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette J-C. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore) 2004; 83:348–359.
40. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria C, Sánchez-Guerrero J, Gómes-Pacheco L, Cabiedes J et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. Med 1989; 68:353–365.

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

ESTUDIO (Primer autor, año, diseño)	POBLACIÓN	RESULTADOS CLAVE	MAGNITUD EFECTO	COMENTARIOS	CALIDAD *
Eriksson, 2011, Casos y controles	38 LES (criterios ACR) adultos. Controles (4:1) apareados por edad y género, seleccionados del registro Medical Biobank de Umeä, Suecia. Muestras de suero disponibles	**Principales:** Tiempo medio desde el desarrollo de autoanticuerpos hasta el debut del primer síntoma (años) Tiempo medio desde el desarrollo de autoanticuerpos hasta el diagnóstico (años). **Secundarias:** Riesgo de desarrollo de LES (OR)	Ac. Ac. Antinucleares : 5.6±4.7. Anti-Ro/SSA: 6.6±2.5. Antinucleares : 8.7±5.6 . Anti-dsDNA: 18.13(IC95%:3.58-91.84). ANA: 11.5(IC95%:4.54-28.87).	Los anticuerpos antinucleares se detectan varios años antes del debut sintomático del LES y de su diagnóstico. El primer autoanticuerpo que se peude detectar es anti-RO/SSA. La capacidad de predecir el desarrollo de un LES es mayor para los autoanticuerpos anti-dsDNA y ANA. Aplicabilidad: posible sesgo de selección dado que no todos los pacientes seleccionables disponían de muestra de suero previa al debut de la enfermedad y fueron excluidos.	2+
Cervera, 2003, Cohorte Multicéntrico, europeo (12 centros universitarios). Seguimiento medio 10 años (1990-2000)	1000 LES (criterios ACR), 97% caucásicos.	**Principales:** Causas de muerte globales, tempranas (≥5 años) y tardías (>5 años). Supervivencia 10 años (%).	LES activo (26.5%), trombosis (26.5%), infecciones (25%). Tempranas: LES activo (28.9%), infecciones (28.9%). Tardías: trombosis (26.1%) 92%. 88% vs 94%, con/sin neiropatía, p=0.045.	Las casusas de mortalidad temprana en el LES están relacionadas directamente con la actividad de la enfermedad y las infecciones, mientras que ha largo plazo son más ostensibles las determinadas por comorbilidades relacionadas con el LES. Posible sesgo de clasificación de las causas de muerte. Pérdidas del 19.5%, tratadas mediante censura (último dato disponible). Aplicabilidad: cohorte representativa de la etnia caucásica.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la aprobación de esta Guía de práctica clínica y vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. screening.tw. 11. screening techniques.tw. 12. screening test.tw. 13. exp Antibodies, Antinuclear/ 14. (Antinuclear Factor or Antinuclear antibody or Anti-nuclear antibody or Fluorescent Antinuclear Antibodies or ANA test or ANA or Anti-Ro or SS-A or SSA or Anti-La or SS-B or SSB or Anti-Smith or Sm or Anti-RNP antibodies or RNP).tw. 15. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 16. *Diagnosis/ 17. (Diagnosis or Diagnoses or Primary diagnosis or Main diagnosis or predictor).tw. 18. 16 or 17 19. 9 and 15 and 18 20. limit 19 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 21. limit 19 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)" 22. 20 or 21 23. limit 22 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 24. limit 23 to (english or Spanish)	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	172
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti	Inicio de base de datos hasta julio	146

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

	#4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #6. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. screening:ab,ti OR 'screening techniques':ab,ti OR 'screening test':ab,ti OR 'antinuclear factor':ab,ti OR 'antinuclear antibody':ab,ti OR 'anti-nuclear antibody':ab,ti OR 'fluorescent antinuclear antibodies':ab,ti OR 'ana test':ab,ti OR ana:ab,ti OR 'anti ro':ab,ti OR 'ss a':ab,ti OR ssa:ab,ti OR 'anti la':ab,ti OR 'ss b':ab,ti OR ssb:ab,ti OR 'anti smith':ab,ti OR sm:ab,ti OR 'anti-rnp antibodies':ab,ti OR rnp:ab,ti #10. 'antinuclear antibody'/exp #11. #9 OR #10 #12. 'diagnosis'/mj #13. diagnosis:ab,ti OR diagnoses:ab,ti OR 'primary diagnosis':ab,ti OR 'main diagnosis':ab,ti OR predictor:ab,ti #14. #12 OR #13 #15. #8 AND #11 AND #14 #16. sensitiv:ab,ti OR diagnostic:ab,ti #17. 'diagnostic accuracy'/exp #18. #16 OR #17 #19. #15 AND #18 #20. 'meta analys':ab,ti OR search:ab,ti #21. review:it #22. #20 OR #21 #23. #15 AND #22 #24. #19 OR #23 #25. #24 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) #26. #25 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	de 2013	
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure)) OR Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Diagnosis) OR Title=((Diagnosis) OR (Diagnoses) OR (Primary diagnosis) OR (Main diagnosis) OR (predictor)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=((Screening) OR (screening techniques) OR (screening test) OR (Antinuclear Factor) OR (Antinuclear	Inicio de base de datos hasta julio de 2013	487

Para descargar más detalles sobre la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	antibody) or (Anti-nuclear antibody) or (Fluorescent Antinuclear Antibodies) or (ANA test) or (ANA) or (Anti-Ro) or (SS-A) or (SSA) or (Anti-La) or (SS-B) or (SSB) or (Anti-Smith) or (Sm) or (Anti-RNP antibodies) or (RNP)) OR Topic=(Antinuclear Antibodies) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. (#6) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. (#7) AND Language=(English OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Book OR Book Chapter OR Book Review OR Review) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

19 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con personas adultas con sospecha de LES, sea cual sea la edad de inicio.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Alarcón 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.
2. Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vázquez F, Miranda-Filloy J a, Díaz de Teran T, Dierssen T et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. Medicine (Baltimore) 2011; 90:350–8.
3. Villamin C, Navarra S. Clinical manifestations and clinical syndromes of Filipino patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2008; 18:161–164.
4. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Friedman a W, Baethge B a, Bastian HM et al. Early clinical

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

manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. Rheumatology (Oxford) 2004; 43:358–363.

5. Hanly JG, Urowitz MB, Sánchez-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.
6. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Combes a, Tieulié N et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. Lupus 2008; 17:139–47.
7. 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.
8. 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.
9. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. Arthritis Rheum 2002; 47:434–444.
10. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthritis Rheum 2003; 49:399–412.
11. Benito-García 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.
12. 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.
13. 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.
14. Marín GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. J Clin Rheumatol 2009; 15:325–329.
15. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Antinuclear antibodies. Reumatol Clínica 2010; 6:224–230.
16. 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.
17. Pazini A, Fleck J, Santos R, Beck S. Clinical relevance and frequency of cytoplasmic and nuclear dense

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

fine speckled patterns observed in ANA-HEp-2. Brazilian J Rheumatol 2010; 50:660–664.

18. Alarcón-Torres I, González-Rodríguez C, Jiménez-Jiménez J, Fernández-Suárez A, Alsina-Donadeu M. Actualización en el manejo de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades autoinmunes sistémicas. 2014.
19. 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.
20. González-Buitrago JM, González C. Present and future of the autoimmunity laboratory. Clin Chim Acta 2006; 365:50–7.
21. 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.
22. 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.
23. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. Ann Rheum Dis 2010; 69:1420–1422.
24. Sack U, Conrad K, Csernok E, Frank I, Hiepe F, Krieger T et al. Autoantibody detection using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells. Ann N Y Acad Sci 2009; 1173:166–173.
25. 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.
26. Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. Arthritis Rheum 1997; 40:1612–1618.
27. 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.
28. Kiuttu J, Hartikainen A, Mäkitalo R, Ruoska P. The outcome of pregnancy in antinuclear antibodyCpositive women. Gynecol Obstet Invest 1994; 37:160–163.
29. Sontheimer R, McCauliffe D, Zappi E, Targoff I. Antinuclear antibodies: clinical correlations and biologic significance. Adv Dermatol 1992; 7:3–52.
30. 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.
31. Adams B, Mutasim D. The diagnostic value of antinuclear antibody testing. Int J Dermatol 2000; 39:887–892.
32. Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S et al. Prevalence and clinical significance of elevated

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

antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Thromb Thrombolysis 2007; 24:163–168.

33. Servais G, Karmali R, Guillaume MP, Badot V, Duchateau J, Corazza F. Anti DNA antibodies are not restricted to a specific pattern of fluorescence on HEp2 cells. Clin Chem Lab Med 2009; 47:543–549.
34. Tampoia M, Fontana a., Di Serio F, Maggiolini P, Pansini N. Application of a diagnostic algorithm in autoantibody testing: assessment of clinical effectiveness and economic efficiency. Clin Chim Acta 2003; 333:181–183.
35. Tampoia M, Brescia V, Fontana A, Zucano A, Morrone LF, Pansini N. Application of a Combined Protocol for Rational Request and Utilization of Antibody Assays Improves Clinical Diagnostic Efficacy in Autoimmune. Arch Pathol Lab Med 2007; 131:112–116.
36. 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.
37. Jaskowski T, Schroder C. Screening for antinuclear antibodies by enzyme immunoassay. Am J Clin Pathol 1996; 105:468–473.
38. Avaniss-Aghajani E, Berzon S, Sarkissian A. Clinical value of multiplexed bead-based immunoassays for detection of autoantibodies to nuclear antigens. Clin Vaccine Immunol 2007; 14:505–509.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año, diseño)	POBLACIÓN	RESULTADOS CLAVE	MAGNITUD EFECTO	COMENTARIOS	CALIDAD *
Alarcón, 1999, E. pronóstico	Cohorte multicéntrica y multiétnica norteamericana LUMINA constituida por pacientes norteamericanos con LES de reciente presentación (≤5 años) pertenecientes a tres grupos étnicos (30% hispanos, 38% afroamericanos y 31% caucásicos).	Prevalencia de proteinuria, nefropatía, enfermedad cardiovascular (ECV) y presencia de autoanticuerpos. Presencia de enfermedad renal. Si no está presente en el debut, el desarrollo de enfermedad renal es propio de los primeros años de evolución del LES. Métodos automatizados de lectura e interpretación del cribado de ANA con IFI.	Los pacientes hispanos y afroamericanos tienen mayor prevalencia de proteinuria, nefropatía, ECV y presencia de autoanticuerpos, con edad más temprana de debut, en comparación con los caucásicos La enfermedad renal, de gravedad variable, puede ser el patrón clínico predominante del debut del LES en un 16-40% de pacientes.	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. Los métodos automatizados de lectura e interpretación del cribado de ANA con IFI pueden reducir la variabilidad de resultados intra e interlaboratorios; además presentan parámetros de validez diagnóstica similares a la técnica de microscopía visual.	2+
Tan, 1999, Opinión expertos	Panel de cinco sueros de referencia que incluye especificidades para ANA, ADNdc, La, RNP y Sm.	Análisis de nueve kits comerciales ELISA que incluyen la detección de ANA y autoanticuerpos específicos.	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	Se pueden emplear técnicas de ID, CIE, IB lineal o ELISA para la detección de anticuerpos anti-Sm, teniendo en cuenta que la ID y el IB ofrecen mejores especificidades.	4

Transcurrido más de 2 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisa

			ofrecen mejores especificidades.		
Kavanaugh, 2000, GPC	Guía para la utilización de la prueba de cribado ANA como criterio diagnóstico del LES, del lupus inducido por fármacos y de la enfermedad mixta de tejido conectivo.	Análisis de prueba de cribado ANA mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI).	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. Elevado valor predictivo negativo, (94-100%), y una baja razón de probabilidad negativa (RPN)(0,1), de manera que un resultado negativo es muy útil para casi excluir el diagnóstico de LES.	La monitorización del título o concentración de autoanticuerpos ANA mediante IFI carece de utilidad en el seguimiento del curso del LES o en la respuesta al tratamiento 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. En los casos con elevada sospecha clínica de LES y ANA por IFI negativo, se puede repetir la determinación de ANA por ELISA, con una técnica de reconocida validez, similar a IFI y que contenga antígeno Ro. Si es positiva se puede pasar a utilizar el segundo escalón diagnóstico con la detección de autoanticuerpos específicos del LES. Si también es negativa, es improbable la presencia de un LES, por lo que estaría indicado descartar otras enfermedades autoinmunes y la monitorización clínica	4
Tozzoli, 2002, E. diagnóstico		Análisis de prueba de cribado ANA determinados por inmunofluorescencia indirecta (IFI).	El punto de corte del título de ANA-IFI de mayor sensibilidad para el cribado de ANA es 1:40, pero con baja especificidad.	La monitorización del título o concentración de autoanticuerpos ANA mediante IFI carece de utilidad en el seguimiento del curso del LES o en la respuesta al tratamiento.	2

Transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

		ANA determinado sobre células HEp-2.	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. 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. La utilización del sustrato celular humano HEp-2 en la detección de ANA mediante IFI mejora la sensibilidad de la prueba.	Salvo raras excepciones, solamente en los individuos con clínica de LES y prueba de cribado de ANA positiva, se debe proseguir en la cascada de confirmación diagnóstica a través de la detección de autoanticuerpos específicos, en concreto anti-ADNdc y anti-ENA, dentro de los cuales el de mayor relevancia diagnóstica en el LES por su especificidad es el anti-Sm, aunque tiene muy baja sensibilidad. La determinación de estos anticuerpos se realizará mediante técnicas más específicas como IFI con sustrato de Crithidia luciliae (IFI-CL), radioinmunoensayo (RIA), ELISA o inmunoblotting (IB).102 Este proceso en cascada, con pruebas seriadas, acelera la confirmación diagnóstica e incrementa la validez de las pruebas.	
Benito-García, 2004, E. diagnóstico	RS de estudios de diagnóstico del LES basado en la detección de anticuerpos anti-Sm, publicados entre 1966 y 2003, para el ACR. Existen 17 estudios de calidad alta en los que se compara la capacidad discriminatoria diagnóstica entre personas con LES (n=1.569) y controles sanos (n=978) y 15 estudios de calidad alta que evalúan la utilización de los anticuerpos anti-Sm en el diagnóstico del LES (n=1.523) frente a otras enfermedades reumáticas (n=2.843).	Sensibilidad y especificidad. Variablidad.	Varía entre estudios del 7 al 41%, con una media ponderada del 24% (IC95%: 19%-30%), y una especificidad entre el 93 y el 100%, con una media ponderada entre estudios del 98%(IC95%: 96%-99%). La variabilidad de resultados entre estudios puede explicarse por la técnica empleada para la detección de los anticuerpos anti- Sm, ya que la ID y la CIE se muestran más específicas	Los anticuerpos anti-RNP no son específicos del LES y su utilidad en el diagnóstico diferencial del lupus con otras enfermedades sistémicas es limitada. Por el contrario, la detección de anticuerpos anti-Sm es muy útil para el diagnóstico de confirmación del LES, dado que son específicos de esta enfermedad, prácticamente no se encuentran en sujetos sanos y rara vez se identifican en pacientes con otras enfermedades reumáticas.	1

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica, la vigencia ha sido revisada

	Las técnicas de detección de anticuerpos anti-Sm varían entre estudios y comprenden inmunodifusión (ID), RIA, contrainmunoelectroforesis (CIE), hemaglutinación, ELISA, y Western blotting (WB).	Utilidad clínica.	que ELISA, tanto para diferenciar el LES de controles sanos como de otras enfermedades reumáticas. La RPP para la presencia de anticuerpos anti-Sm circulantes es muy elevada tanto en la discriminación diagnóstica del LES con controles sanos como frente a otras enfermedades reumáticas (26,5). La RPN es variable entre estudios, de 0,60 a 0,93 frente a controles sanos y de 0,48 a 0,97 frente a controles con otras enfermedades reumáticas. En la discriminación diagnóstica entre personas con LES y personas con otras enfermedades reumáticas o del tejido conectivo, la especificidad disminuye considerablemente a un 82% (IC95%: 58-91%) con sensibilidad similar (27%; IC95%: 20-37%). La baja sensibilidad y moderada especificidad, con una RPP baja, indican que la obtención de un resultado positivo en la prueba detección de anticuerpos anti-RNP en personas con sospecha clínica de LES	La ID ha sido la técnica estándar para la determinación de anticuerpos anti-Sm por su alta especificidad para el diagnóstico de LES, aunque su sensibilidad es baja. Una prueba positiva de 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).	

Transcurrido más de 2 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica, se vigencia por si ha sido revisada

			tiene una utilidad limitada en el diagnóstico diferencial LES con otras enfermedades sistémicas. 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).		
Vilá, 2004, E. pronóstico		Variabilidad de expresión clínica: prevalencia de serositis, afectación renal, trombocitopenia, detección de anticuerpos anti-ADNdc, fotosensibilidad, rash malar, lupus discoide, detección anticuerpos anti-Ro.	Los hispanos de Estados Unidos muestran variabilidad de expresión clínica. Así, en el momento del diagnóstico se observa mayor prevalencia de serositis (60 vs. 8,6%), afectación renal (41 vs. 13,6%), trombocitopenia (21 vs. 3,7%) y detección de anticuerpos anti-ADNdc (69,5 vs. 46,9%) en hispanos tejanos que en los puertorriqueños, respectivamente. Los hispanos de Puerto Rico (con menor componente ancestral amerindio) tienen, en cambio, mayor prevalencia de fotosensibilidad (81,5 vs. 41%), rash malar (65,4 vs. 45,7%), lupus discoide (13,6 vs. 2,9%) y detección de	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 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 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	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			anticuerpos anti-Ro (24,7 vs. 11,4%) que los tejanos.		
Hanly, 2007, E. historia natural		Prevalencia de la afectación neuropsiquiátrica	Los síndromes neuropsiquiátricos se presentan en el debut o en los primeros años de evolución en 28% de las personas con LES, Son más frecuentes los síndromes de afectación del SNC, especialmente la cefalea, la depresión, la enfermedad cerebrovascular, fundamentalmente tromboembólica asociada con anticuerpos antifosfolípido (AAF), las convulsiones, la ansiedad y la disfunción cognitiva, aunque solo un tercio de los casos (12%) puede atribuirse directamente al LES.		2++
El-Chennawi, 2009, E. diagnóstico	Estudio comparativo de las técnicas de IFI-CL (Kallestad, USA) y ELISA (BioRad, USA) para la detección de anticuerpos anti-ADNdc en el diagnóstico temprano del LES.	Sensibilidad y efectividad	La detección de anti-ADNdc mediante IFI-CL es más sensible y efectiva que ELISA como método diagnóstico del LES de manera que un test positivo confirma la enfermedad, mientras que un test negativo no la descarta. En cambio, la seriación del título de anticuerpos anti-ADNdc mediante ELISA, que permite cuantificarlos, es más útil en la monitorización del LES, porque muestra una buena correlación con el índice BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) de actividad de la enfermedad y	El 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	2

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			el título disminuye significativamente tras el tratamiento (P=0,010).		
Alonso, 2011, E. historia natural		Prevalencia de síntomas y signos	La mayor parte fueron mujeres, las manifestaciones clínicas más frecuentes son los ANA, los trastorno inmunológico (anticuerpos anti-ADN, anti-Sm, anticardiolipina IgM o IgG, falsa serología luética o anticoagulante lúpico), las alteraciones hematológicas (anemia/leucopenia/linfopenia/ trombocitopenia), la artritis, la fotosensibilidad, el rash malar, las úlceras mucosas y la nefropatía. Edad media más elevada en el momento del diagnóstico (46,1 años) que en otros estudios. La artritis/artralgia, de localización predominante en manos, es el síntoma más frecuente en el debut del LES. 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. La enfermedad renal, de gravedad variable, puede ser el patrón clínico predominante del debut del LES en un 16-40% de	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. 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.	2+

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

			pacientes. Si no está presente en el debut, el desarrollo de enfermedad renal es propio de los primeros años de evolución del LES. 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.		
Grossmann, 2011, E. diagnóstico	Comparación de un nuevo método automatizado mixto que incorpora en una única plataforma Aklides® (Medipan, Alemania) la realización simultánea del cribado de ANA mediante IFI de alta sensibilidad y el diagnóstico de confirmación con el análisis de autoanticuerpos específicos mediante técnica de inmunoensayo múltiple simultáneo basado en microesferas MIA marcadas cada una con un antígeno específico (Scl-70, Sm, Ro, La, ADNdc, y centrómero B) con los resultados obtenidos mediante MIA y ELISA convencional.	Índice de kappa, sensibilidad y especificidad.	Índice kappa de 1 en la identificación de anticuerpos frente a Scl-70, Sm, La y centrómero B, kappa de 0,96 para identificar anti-ADNdc y kappa de 0,78 para detectar anti-Ro. Las sensibilidades y especificidades en la detección de autoanticuerpos frente a todos los antígenos es del 100%, excepto con anti-ADNdc que muestra una especificidad del 97%.	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.	3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y premedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. exp Diagnostic Tests, Routine/ 11. Laboratory test.tw. 12. Laboratory testing.tw. 13. Laboratory measurement.tw. 14. Laboratory examination.tw. 15. Diagnostic test.tw. 16. Diagnostic technique.tw. 17. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 18. (Reliability or Validity or validation or Cost-effectiveness or Diagnostic utility or Diagnostic usefulness or Sensitivity or Specificity or Predictive value or Prognostic or value or ROC curve or Odds ratio or Likelihood ratio or Negative predictive value or Diagnostic accuracy).tw. 19. *"Predictive Value of Tests"/ 20. *"Sensitivity and Specificity"/ 21. 18 or 19 or 20 22. 9 and 17 and 21 23. limit 22 to (english or spanish)	Inicio de base de datos hasta julio de 2013	46
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp	Inicio de base de datos hasta julio de 2013	183

Esta recomendación caduca a los 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#6. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'diagnostic test'/exp #10. 'laboratory test':ab,ti OR 'laboratory testing':ab,ti OR 'laboratory measurement':ab,ti OR laboratory:ab,ti OR examination:ab,ti OR 'diagnostic test':ab,ti OR 'diagnostic technique':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. reliability:ab,ti OR validity:ab,ti OR validation:ab,ti OR 'cost effectiveness':ab,ti OR 'diagnostic utility':ab,ti OR 'diagnostic usefulness':ab,ti OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR 'predictive value':ab,ti OR prognostic:ab,ti OR value:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'odds ratio':ab,ti OR 'likelihood ratio':ab,ti OR 'negative predictive value':ab,ti OR 'diagnostic accuracy':ab,ti #13. 'predictive value'/exp #14. 'sensitivity and specificity'/exp #15. #12 OR #13 OR #14 #16. #8 AND #11 AND #15 #17. #16 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #18. 'diagnosis'/mj #19. diagnosis:ab,ti OR diagnoses:ab,ti OR 'primary diagnosis':ab,ti OR 'main diagnosis':ab,ti OR predictor:ab,ti #20. #18 OR #19 #21. #16 AND #20 #22. sensitiv:ab,ti OR diagnostic:ab,ti #23. 'diagnostic accuracy'/exp #24. #22 OR #23 #25. #16 AND #24 #26. #21 OR #25 #27. #26 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #28. #26 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) #29. #28 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure)) OR Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=(('Laboratory test' OR 'Laboratory testing' OR 'Laboratory measurement' OR Laboratory OR examination OR 'Diagnostic test' OR 'Diagnostic technique'))	Desde inicio de la base de datos hasta julio 2013	64

Documento mantenido por 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=(Diagnostic Tests Routine) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 OR #4 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. Title=((Reliability or Validity or validation or Cost-effectiveness or 'Diagnostic utility' or 'Diagnostic usefulness' or Sensitivity or Specificity or 'Predictive value' or Prognostic or value or 'ROC curve' or 'Odds ratio' or 'Likelihood ratio' or 'Negative predictive value' or 'Diagnostic accuracy')) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. Topic=(Predictive Value of Tests) OR Topic=(Sensitivity and Specificity) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. #8 OR #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #10. #9 AND #6 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

23 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con personas adultas con sospecha de LES, sea cual sea la edad de inicio.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.

2. 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.

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

3. Benito-García 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. Arthritis Rheum 2002; 47:546–555.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Ptová I Dosta 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.

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

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y se desconoce si su vigencia ha sido revisada.

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año, diseño)	POBLACIÓN	RESULTADOS CLAVE	MAGNITUD EFECTO	COMENTARIOS	CALIDAD*
Barkhudarova F 2011 Cohorte ambispectiva	473 pacientes de ellos con 163 LES, 66 esclerosis sistémica, 54 síndrome de Sjogren, 90 artritis reumatoide y 100 donantes sanos. Con una mediana de edad de 37 años. Un 89% son mujeres.	**Intervención/Control:** estudiar el valor diagnóstico de anticuerpos antiribosomales heterocomplejos, anti p0, p1 y p2 y analizar su asociación con las características. Medir SLEDAI 2000 para actividad LES y SLICC y WDS para daños. Variables de resultado: **Principales:** anticuerpos antiribosomales recombinantes p0, p1,p2 y heterocomplejos	Los pacientes con anticuerpos antiribosomales heterocomplejos positivos presentan un mayor número mediano de criterios ACR (7vs. 6) y mayor fotosensibilidad. Los pacientes con aRibpPH+ presentan con mayor frecuencia C3 disminuido. aRibP0 se asocia a linfocitopenia y aRibP1 a un nivel más alto de GGT. AntiSm, anti DNAds y antiURNP son más frecuentes en pacientes con anticuerpos antiribosomales P+.	No encuentran que los anticuerpos antirribosomales tengan valor pronóstico (daño medido por SLICC y WDS) en LES, aunque sí encuentran asociaciones significativas con más criterios LES, fotosensibilidad, actividad artritis (SLEDAI) y más frecuentes asociaciones con otros autoanticuerpos.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. Diagnostic criteria.tw. 11. Classification criteria.tw. 12. Clinical criteria.tw. 13. Immunologic criteria.tw. 14. SLICC.tw. 15. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 16. 9 and 15 17. limit 16 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 18. limit 16 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)" 19. 17 or 18 20. limit 19 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "all aged (65 and over)") 21. limit 20 to (english or spanish)	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	93
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #6. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney	Inicio de base de datos hasta julio de 2013	284

Vigente durante los 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'diagnostic criteria':ab,ti OR 'classification criteria':ab,ti OR 'clinical criteria':ab,ti OR 'immunologic criteria':ab,ti OR slicc:ab,ti #10. #8 AND #9 #11. 'diagnosis'/mj #12. diagnosis:ab,ti OR diagnoses:ab,ti OR 'primary diagnosis':ab,ti OR 'main diagnosis':ab,ti OR predictor:ab,ti #13. #11 OR #12 #14. #10 OR #13 #15. sensitiv:ab,ti OR diagnostic:ab,ti #16. 'diagnostic accuracy'/exp #17. #15 OR #16 #18. #10 AND #17 #19. #10 AND #13 #20. #18 OR #19 #21. #20 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) #22. #21 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure)) OR Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=((‘Diagnostic criteria’ or ‘Classification criteria’ or ‘Clinical criteria’ or ‘Immunologic criteria’ or SLICC)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. (#5) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	159

Fecha de la búsqueda:

23 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo. Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales. Idiomas: Inglés y español

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

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). Arthritis Rheum 1997; 40:1725.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año, diseño)	POBLACIÓN	RESULTADOS CLAVE	MAGNITUD EFECTO	COMENTARIOS	CALIDAD*
Tan, 1982, E. diagnóstico	177 casos de LES (criterios ACR) 162 controles con otras enfermedades del tejido conectivo no traumáticas ni degenerativas. Entorno hospitalario estadounidense. Apareados por edad, sexo y etnia, portadores de enfermedades del tejido conectivo no traumáticas ni degenerativas.	Validación de los criterios ACR (11 criterios) Prevalencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio en personas con LES	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. 51% ANA, el 14% serositis, el 11% alteraciones hematológicas, el 7% trastornos inmunológicos, el 6% enfermedad renal, el 4% rash malar, el 4% fotosensibilidad, el 4% úlceras orales, el 2% trastornos neurológicos, y el 1% rash discoide.	El análisis de clusters realizado estableció 11 criterios para distinguir entre personas con y sin LES. Fueron eliminados los criterios fenómeno de Raynaud y alopecia pertenecientes a la clasificación de 1971, y se incorporó la detección de autoanticuerpos, como antinucleares (ANA), anti-ADN y anti-Sm. En las personas con LES las manifestaciones clínicas y de laboratorio que conforman los criterios de clasificación ACR más prevalentes son la presencia de ANA (99%), la artritis (86%), el trastorno inmunológico (85%), la alteración hematológica (59%), el rash malar (57%), la serositis (56%) y la afectación renal (51%), mientras que los criterios menos frecuentes son el lupus discoide (18%), el trastorno neurológico (20%) y las úlceras orales (27%). Sin embargo, estos síntomas y signos pueden estar presentes en otras enfermedades autoinmunes diferentes al LES, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. En la muestra de Tan et al., el 63% de los pacientes controles presentaban artritis, el 51% ANA, el 14% serositis, el 11% alteraciones hematológicas, el 7% trastornos inmunológicos, el 6% enfermedad renal, el 4% rash malar, el 4% fotosensibilidad, el 4% úlceras orales, el 2% trastornos neurológicos, y el 1% rash discoide	2

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Petri, 2012, E. diagnóstico	Muestra de 702 de 716 pacientes procedentes de 25 centros, diagnosticados por expertos, reumatólogos y dermatólogos (LES=293 pacientes)	Clasificación y validación del LES realizada por el SLICC Sensibilidad, especificidad Consenso en el diagnóstico de LES Diagnóstico	17 criterios, divididos en dos grupos de criterios clínicos e inmunológicos. 94%, 92% Los reumatólogos alcanzaron el consenso en el 98% de los pacientes en el diagnóstico de LES, frente a otras enfermedades. LES (293), AR (119), miositis (55), lupus cutáneo crónico (50), enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (44), vasculitis (37), SAF primario (33), esclerodermia (28), fibromialgia (25), síndrome de Sjögren (15), rosácea (8), psoriasis (7), sarcoidosis (1) y artritis idiopática juvenil (1)	Propuesta de clasificación y validación del LES realizada por el SLICC. Mediante regresión logística y aplicación de árboles de decisión se seleccionaron 17 criterios, divididos en dos grupos de criterios clínicos e inmunológicos. Para que un paciente sea clasificado como LES es necesario el cumplimiento de cuatro de los 17 criterios, siempre que al menos uno de los criterios sea clínico y uno inmunológico, de presentación simultánea o seriada, o exista NL confirmada por biopsia, en presencia de ANA con o sin anticuerpos anti-ADNdc. Empleando como patrón de referencia el juicio diagnóstico consensuado por expertos, la sensibilidad de los criterios de clasificación SLICC 2012 en la fase de construcción fue mayor que la de la clasificación ACR 1982-1997 (94 vs. 86%, P<0,001) con similar especificidad (92 vs. 93%, P=0,39). Los errores de clasificación son menores cuando se emplea la clasificación SLICC 2012 (P=0,0082). La 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. 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 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.	2

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y premedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (Initial assessment or Disease assessment or assessment).tw. 11. (Disease activity Assessment or Disease damage Assessment or Cardiovascular risk or comorbidities or Quality of live or Densitometry or Gynecological examination or bone density or Quality indicators or Cancer or Vaccination or Ophthalmologic examination).tw. 12. 9 and 10 and 11 13. limit 12 to (english or spanish)	Inicio de base de datos hasta julio de 2013	85
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #6. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'initial assessment':ab,ti OR 'disease assessment':ab,ti OR assessment:ab,ti #10. 'disease activity assessment':ab,ti OR 'disease damage	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	159

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

	assessment':ab,ti OR 'cardiovascular risk':ab,ti OR comorbidities:ab,ti OR 'quality of live':ab,ti OR densitometry:ab,ti OR 'gynecological examination':ab,ti OR 'bone density':ab,ti OR 'quality indicators':ab,ti OR cancer:ab,ti OR vaccination:ab,ti OR 'ophthalmologic examination':ab,ti #11. #8 AND #9 AND #10 #12. #11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#7. (#6) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=((‘Disease activity Assessment’ or ‘Disease damage Assessment’ or ‘Cardiovascular risk’ or comorbidities or ‘Quality of live’ or Densitometry or ‘Gynecological examination’ or ‘bone density’ or ‘Quality indicators’ or Cancer or Vaccination or ‘Ophthalmologic examination’)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=((‘Initial assessment’ or ‘Disease assessment’ or assessment)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure)) OR Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	73

Fecha de la búsqueda:

23 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo. Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales. Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal

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

avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Benito-García 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.
3. Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. Arthritis Rheum 2002; 47:546–555.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 rena histology Ann Rheum Dis 1993; 52:14–20.
8. 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.
9. 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.
10. Janwityanuchit S, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Anti-Sm: its predictive value in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 1993; 12:350–353.
11. McCain G, Bell D, Chodirker W, Komar R. Antibody to extractable nuclear antigen in the rheumatic diseases. J Rheumatol 1978; 5:399–406.
12. Yee C-S, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with

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

autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2003; 42:276–279.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Kiss E, Lakos G, Szegedi G, Poor G, Szodoray P. Anti-nuscleosome antibody, a reliable indicator for lupus nephritis. Autoimmunity 2009; 42:393–398.
21. Cairns A, McMillan S, Crockard A, Meenagh G, Duffy E, Armstrong D et al. Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2003; 62:272–273.
22. 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.
23. 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.
24. Gutiérrez-Adrianzén O. Diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in the assessment of disease activity of systemic lupus erythematosus: a prospective study comparing anti-. J Rheumatol 2006; 33:1538–1544.

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

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Massardo L, Burgos P, Martínez M, Pérez 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Mollnes TE, Haga H, Brun JG, Nielsen EW, Bergh K, Sjo A et al. Complement activation in patients with

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

systemic lupus erythematosus without nephritis. Rheumatology 1999; 38:933–940.

38. Amezcua-Guerra L, Springall R, Arrieta-Alvarado A, Rodríguez V, Rivera-Martínez E, Castillo-Martínez 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2000; 39:1316–1319.
46. 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.
47. Illei G, Takada K, Parkin D. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppresive therapy. Arthritis Rheum 2002; 46:995–1002.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

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

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Vaarala O, Puurunen M, Mänttäri M, Manninen V, Aho K, Palosuo T. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. Thromb Haemost 1996; 75:456–459.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L et al. A prospective study of antibodies to 2-glycoprotein I and prothrombin and risk of thrombosis. J Thromb Haemost 2005; 3:1231–1238.
61. 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.
62. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	RESULTADOS CLAVE	MAGNITUD EFECTO	COMENTARIOS	CALIDAD *
Barkhudarova F 2011 Cohorte ambispectiva	479 pacientes de ellos con 163 LES, 66 esclerosis sistémica, 54 síndrome de Sjogren, 90 artritis reumatoide y 100 donantes sanos. Con una mediana de edad de 37 años. Un 89% son mujeres.	**Intervención/Control:** estudiar el valor diagnóstico de anticuerpos antiribosomales heterocomplejos, anti p0, p1 y p2 y analizar su asociación con las características. Medir SLEDAI 2000 para actividad LES y SLICC y WDS para daños. **Duración:** XX **Variables de resultado:** Principales: anticuerpos antiribosomales recombinantes p0, p1,p2 y heterocomplejos	Los pacientes con anticuerpos antiribosomales heterocomplejos positivos presentan un mayor número mediano de criterios ACR (7vs. 6) y mayor fotosensibilidad. Los apcientes con aRibpPH+ presentan con mayor frecuencia C3 disminuido. aRibP0 se asocia a linfocitopenia y aRibP1 a un nivel más alto de GGT. AntiSm, anti DNAds y antiURNP son más frecuentes en pacientes con anticuerpos antiribosomales P+.	No encuentran que los anticuerpos antirribosomales tengan valor pronóstico (daño medido por SLICC y WDS) en LES, aunque sí encuentran asociaciones significativas con más criterios LES, fotosensibilidad, actividad artritis (SLEDAI) y más frecuentes asociaciones con otros autoanticuerpos.	2-
Hanly 2010 EC no aleatorizado	N=150. Se incluyeron pacientes con LES y artritis reumatoide(AR) que cumplieran los criterios diagnósticos de la ACR. Se reclutaron pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente(EM) que estuvieran en periodos estables de la enfermedad y que como mucho requirieran asistencia unilateral para caminar 100 metros edad: 45,5+-13,4(LES),49,8+-	**V.resultado:** disfunciones cognitivas medidas con ANAM	En el 50% de los pacientes con LES se encontró un funcionamiento alterado en al menos un subtest, mientras que en un 11% estos hallazgos aparecieron en al menos 4 subtest.	ANAM es sensible para detectar causas de fallos cognitivos tanto a nivel del SNC como del SNP, pero no puede detectar la especificidad del deterioro de dominios específicos en las habilidades cognitivas y no puede por tanto sustituir a una valoración neuropsicológica real. Si tendría utilidad como herramienta de diagnóstico precoz	III

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	10,2(AR), 41,9+-7,4(EM), 40,2+-9,8(controles) Sexo mujer/hombre:63/5(LES), 32/1(AR), 20/0(EM), 27/2(controles). etnia blancos/otros: 92,6/7,4(LES), 93,9/6,1(AR), 100/0(EM), 100/0(control) no especifican el resto de parámetros				
Ho - 2001 E. observacional	Cincuenta y tres pacientes con LES mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, sin antecedentes de otros síndromes como la esclerodermia, la sarcoidosis, la artritis reumatoide, la dermatomiositis o polimiositis, la vasculitis sistémica o espondiloartropatías seronegativas (52 mujeres, un hombre, duración media de la enfermedad 11,4 años)	**Duración:** 12 meses Variables de resultado: Principales: Brotes y cambios serológicos.	La disminución de C3 y C4 se asocia con brotes [C3 medidos a través de la M-LAI (OR 1,9; P= 0,01) y el SLAM (OR 1,9; P= 0,03); C4 definidos por el SLAM (OR 2,2; P= 0,007)]. El aumento de la actividad renal medida a través de la subescala del LAI [C3 (OR 2,2; 95% CI 1,4–3,5; P= 0,001); C4 (OR 1,9; 95% CI 1,1–3,4; P= 0,02)] y la actividad hematológica [C3, recuento de glóbulos blancos (OR 2,2; P= 0,002), recuento de plaquetas (OR 2,5; P= 0,0006), o el hematocrito (OR 4,6; P= 0,003)] [C4, hematocrito (OR 3,2; P= 0,009)] se relaciona también con los brotes.	La disminución de C3 y C4 se asocia con brotes y aumento de actividad renal y hematológica.	2++
Jacobs 2013 Estudio de cohortes	Pacientes con LES (N=126). Población 72% caucásica. 89.7% mujeres. Edad media: 39.0±12.2 años. Duración media del LES: 5.5±6.6 años. El 70% de los pacientes usó GC durante el seguimiento (dosis media 5.0±5.0 mg/día). El 23.0% de los pacientes usaron	**Duración:** 6.7 años (rango 1.9–9.3 años). **Variables de resultado:** Principales: DMO a nivel de la columna lumbar y de la cadera. Secundarias: Características	DMO a nivel lumbar: disminución significativa observada con elevadas dosis de GC (≥7.5 mg prednisona/día) en comparación con dosis bajas (≤7.5 mg prednisona/día) (p=0.05). Reducción asociada con bajos niveles séricos de calcidiol	No especifica el número de abandonos ni si hubo cegamiento en la evaluación de los resultados. Debido a la alta proporción de mujeres en el estudio, los resultados podrían no ser aplicables a la población masculina con LES.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	bifosfonatos.	demográficas, del paciente y de la enfermedad lúpica.	(25(OH)D). Incremento asociado con el uso de inmunosupresores (exceptuando los GC y antipalúdicos) (p<0.016) y altos niveles séricos de calcidiol (p<0.03) en el momento basal. DMO de la cadera: disminución asociada con bajo nivel sérico de calcidiol (25(OH)D) en la inclusión. Aumento asociado con un alto nivel sérico de calcidiol en el momento basal (p<0.03). No hubo cambios asociados con dosis elevadas de GC. El uso de bifosfonatos no estuvo relacionado con cambios significativos de DMO a ningún nivel.		
Cervera, 2003, Cohorte Multicéntrico, europeo (12 centros universitarios). Seguimiento medio 10 años (1990-2000)	1000 LES (criterios ACR), 97% caucásicos. 6.8% mortalidad.	**Principales:** Causas de muerte globales, tempranas (≥5 años) y tardías (>5 años). Supervivencia 10 años (%).	LES activo (26.5%), trombosis (26.5%), infecciones (25%). Tempranas: LES activo (28.9%), infecciones (28.9%). Tardías: Trombosis (26.1%) 92%. 88% vs 94%, con/sin nefropatía, p=0.045.	Las casusas de mortalidad temprana en el LES están relacionadas directamente con la actividad de la enfermedad y las infecciones, mientras que ha largo plazo son más ostensibles las determinadas por comorbilidades relacionadas con el LES. Posible sesgo de clasificación de las causas de muerte. Pérdidas del 19.5%, tratadas mediante censura (último dato disponible). Aplicabilidad: cohorte representativa de la etnia caucásica.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿Cuál es el protocolo de seguimiento clínico más recomendable para las personas con lupus eritematoso sistémico?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. Clinical monitoring protocol.tw. 11. monitoring protocol.tw. 12. *Diagnostic Tests, Routine/ 13. Laboratory test#.tw. 14. (Testing or Protocol or assessment tool# or measurement tool or Tool# or Clinical assessment or Evaluation or Assessment or Monitoring or Examination# or Test#).tw. 15. *Physician's Practice Patterns/ 16. Physician Practice Pattern#.tw. 17. Physicians Practice Pattern#.tw. 18. Clinical Practice Variation#.tw. 19. (Professional Practice Pattern# or Clinical Practice Pattern# or Practice Pattern Variation# or Practice Pattern# or Practice Variation#).tw. 20. 15 or 16 or 17 or 18 or 19 21. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 22. 9 and 20 and 21 23. 9 and 21 24. limit 23 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 25. limit 24 to (("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") and (english or	Desde inicio de la base de datos	513

Vigente hasta 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	spanish)) 26. limit 23 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)" 27. limit 26 to (("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") and (english or spanish)) 28. 25 or 27 29. 24 or 26 30. limit 29 to (("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") and (english or spanish)) 31. remove duplicates from 30 32. (Testing or assessment tool# or measurement tool or Clinical assessment or Evaluation or Assessment or Monitoring or Examination#).tw. 33. 10 or 11 or 12 or 13 or 32 34. 9 and 33 35. limit 34 to ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" or "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)") 36. limit 35 to (("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") and (english or spanish))		

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. Bertsias G, Cervera R, Boumpas D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features.

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

In: BMJ Group (ed). EULAR Textbook of rheumatic diseases. London (UK), 2012, pp 476–505.

4. 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.
5. Nikpour M, Gladman DD, Ibáñez D, Harvey PJ, Urowitz MB. Variabiity over time and correlates of cholesterol and blood pressure in systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort study. Arthritis Res Ther 2010; 12:1–9.
6. 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.
7. Gladman DD, Ibáñez 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.
8. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibáñez D, Tam L-S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30:1955–9.
9. Walz L, Gladman D, Urowitz M. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus--predictors of clinical flares. J Rheumatol 1994; 21:2239–2241.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Banerjee S, Sarkar RN, Mullick OS, Bhattacharyya K, Das A, Bhattacharya R et al. A cross-sectional study to assess the association of systemic lupus erythematsous disease activity with levels of high

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

sensitivity C-reactive protein. Indian J Rheumatol 2013; 8:61–64.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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; 335:99–104.
22. 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.
23. 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.
24. Inman R, Fong J, Pussell B, Ryan P, Hughes G. The C1q binding assay in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980; 23:1282–1286.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
American College of Rheumatology - 1999 GPC	Pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology	**Intervención/Control:** Manejo del LES y tareas del médico de AP	El seguimiento de los pacientes con LES que tienen cursos benignos puede ser realizado por AP con visitas espaciadas a reumatología. Las cuatro tareas principales del médico de AP en el diagnóstico y el manejo del LES son: - Estar alerta de la posibilidad de LES en sus pacientes y; - El manejo y la monitorización de sus pacientes con LES con curso benigno o estables (- Reconocer cuándo está indicada la derivación al reumatólogo - Colaborar con el especialista en la monitorización de la actividad de la enfermedad y la terapia en pacientes con LES de moderado a severo		4
Mosca – 2010 GPC EULAR	Pacientes con LES	**Variable de resultado:** Monitorización de la infección latente.	Los pacientes con LES con algún factor de riesgo personal deben ser examinados para VIH, VHB y	Datos basados en el documento de consenso de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para el seguimiento de los	4

Transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			VHC antes de administrarles glucocorticoides. Se recomienda realizar una evaluación continua del riesgo de infección dentro de las visitas médicas rutinarias y el seguimiento de la enfermedad, teniendo en cuenta la presencia de: – Neutropenia severa (< 500 células/mm3). – Linfopenia severa (< 500/mmc). – Bajo nivel de IgG (< 500mg/dL). Las evaluaciones en paciente sin actividad, sin daños, y sin comorbilidad, se recomiendan realizarlas cada 6 a 12 meses.	pacientes con LES en la práctica clínica.	
Mosca - 2011 Consenso expertos	Pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Periodicidad de la monitorización.	La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) recomienda que a los pacientes sin enfermedad activa ni daño y sin comorbilidad, los exámenes clínicos y de laboratorio se realicen cada 6–12 meses.		4
Gladman – 2003 E. cohortes	Setenta y tres pacientes con LES con al menos 15 años de seguimiento. (62 mujeres, 11 hombres).	**Intervención/Control:** Glucocorticoides. Duración: 15 años. **Variables de resultado:** Principal: daño.	La puntuación media de la escala SLICC aumentó de 0,33 a los 6 meses a 1,99 a los 15 años. El 49% del nuevo daño acumulado a los 15 años se consideró secundario a corticoides de forma definitiva con un 31% adicional asociado de forma probable.	El tratamiento con prednisona se asocia a daño irreversible	2-
Walz - 1994 E. cohorte	Setenta y tres pacientes con LES silentes y serológicamente activos	**Intervención/Control:** Frecuencia de	La frecuencia de visitas fue de 3.8 meses, sugiriendo	Los pacientes con LES leve o inactivo deberían ser revisados	2+

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

	(68 mujeres, cinco hombres, media de edad 33 años, duración media de la enfermedad 82,9 meses).	revisiones clínicas en pacientes con índice de actividad medio.	que el intervalo de revisión (clínica y de laboratorio) para los pacientes con LES inactivo esté próximo a los 4 meses para identificar estas importantes manifestaciones silentes.	clínica y analíticamente cada 4 meses.	
Gheita 2012 Casos-control	Casos: 45 mujeres con LES con una media de edad de 26,13 años (DS: 7,21) Controles: 30 mujeres sanas con una edad media de 27,37 años (DS: 2,48)	**Intervención/Control:** Medición niveles de proteína C reactiva con relación con clínica y laboratorio actividad de la enfermedad e índices de daño **Variables de resultado:** Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias: grosor de la íntima-media	La prot C reactiva en los pacientes con LES está elevada de forma significativa (4,84+-3,91 mg/l) comparada con controles (1,74+-0,61mg/l) (p<0,001). La actividad de la enfermedad se evalúa con el Índice de actividad del Lupus eritematoso sistémico (SLEDAI) que se correlaciona de forma significativa con la prot C reactiva (r 0,67, p<0,001)	La actividad de la enfermedad que se evalúa con el Índice de actividad del Lupus eritematoso sistémico (SLEDAI) se correlaciona de forma significativa con la proteína C reactiva.	2+
Lee 2008 Transversal	610 pacientes con LES con una edad media de 44,6 años (DS:13,1). El 92% son mujeres	Intervención/Control: Medición de la asociación de la proteína C reactiva con el índice SELENA-SLEDAI y PGA(physician´s global assessment **Variables de resultado:** Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias	Los niveles de proteína C reactiva están correlacionados positivamente con el índice PGA (p<0,05) y con el índice SELENA-SLEDAI (p=0,001). En una regresión logística múltiple con variable dependiente el nivel de proteína C reactiva, el índice SELENA-SLEDAI presenta una Odd ratio de 1,76 (IC95%: 1,09-2,87)	Existe una asociación positiva entre los niveles de proteína C reactiva y los índices de actividad de la enfermedad.	3
Bertoli 2008 Transversal	588 pacientes con LES con una edad media de 36,7 años (DE: 12,5). El 89,30 % son mujeres.	Intervención/Control: Medición del SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure-Revised) **Variables de resultado:** Principales: Nivel	Existe una correlación positiva entre la proteína C reactiva y SLAM-R (r=0,35, p<0,001) y existe asociación entre ellos en una análisis multivariable con regresión lineal (Beta: 0,27, p<0,001)	Existe una asociación positiva entre los niveles de proteína C reactiva y los índices de actividad de la enfermedad.	3

Transcurrido menos de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

		proteína C reactiva Secundarias			
Pradhan 2013 Transversal	110 pacientes con LES, con una media de edad de 29 años (DS: 11) El 89% son mujeres	**Intervención/Control:** Medición actividad de la enfermedad medida con Índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) **Variables de resultado:** Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias:	Niveles elevados de proteína C-reactiva podría ser usada como marcador de infección activa (p<0,001)	Niveles elevados de proteína C-reactiva podría ser usada como marcador de infección activa.	3
Sjöwall 2004 Transversal	10 pacientes con LES Con una edad media de 38 años (rango: 10-69). El 90% son mujeres.	**Intervención/Control:** Valorar asociación de la proteína C reactiva con el índice SLEDAI **Variables de resultado:** Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias	Correlación entre los anti-PRC autoanticuerpos con medidas clínicas y de laboratorio de actividad de enfermedad.	Correlación entre los anti-PRC autoanticuerpos con medidas clínicas y de laboratorio de actividad de enfermedad. Muy pocos pacientes.	3
Valentijn RM 1985 Transversal	33 mujeres con LES. 711 muestras. Con una media de edad de 39 años (DS:14)	**Intervención/Control:** evaluar la posible correlación entre diferentes parámetros serológicos (niveles de complemento y varios tipos de inmunocomplejos) y la actividad de la enfermedad, afectación orgánica y características individuales de los pacientes. La actividad y la afectación orgánica se valoró utilizando una escala de puntuación estándar (la describen): < 5 puntos – inactiva; 5-10 puntos moderada; >	Niveles < 230 units/l de CH50: 22/334 con puntuación <5 vs 32/299 con puntuación 5-10 vs 35/78 con puntuación >10. Niveles C3 < 54mg: 6 vs 19 vs 65 con los mismos denominadores. C1q-BA +: 31 vs 35 vs 47. La especificidad y el VPP de C3 < 54mg fue de 94% y 82% respectivamente. La sensibilidad y VPN para ese punto de corte 20% y 47% respectivamente). CH50 255±97 vs 285±68 vs 316±119; C3 60±20 vs 62±15 vs 73±22. CH50 I vs II NS; I vs III p<0,05. C3 I vs II NS; I vs III p<0,05	Niveles bajos de CH50 y C3 se asocian con mayor grado de actividad, así como la presencia de C1q-BA. Sólo el 35% de los sueros que se recogen durante fases activas de la enfermedad se asocian con niveles de CH50 bajos. Pero se encuentran niveles bajos de CH50 en sueros recogidos durante fase de inactividad Un nivel bajo de C3 se asocia correctamente con LES activo en un 82% de las muestras pero niveles normales de C3 indican correctamente inactividad en el 47% de los casos. Los niveles medios de CH50 y C3 son más bajos de manera significativa cuando se	3

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

		10 puntos - alta. Sólo se hizo biopsia renal a 8 pacientes. **Variables de resultado:** Principales: La detección de inmunocomplejos se hizo mediante el test de fijación del C1q (C1qBA) y PEG para los inmunocomplejos que contienen IgG, IgA, C3 o C4.		comparan muestras NL activa con ausencia de NL. Pero los niveles medios de CH50 y C3 no son distintos cuando se comparan fase activa e inactiva de NL. En pacientes con LES la determinación de parámetros séricos como CH50, C3, C4 e inmunocomplejos circulantes tiene una utilidad muy limitada para la valoración de grado de actividad de la enfermedad.	
Thudi A 2008 Tranversal	37 mujeres con LES (12 caucásicas, 12 afroamericanas, 13 hispanas). 25 con criterios de LES según la American College of Rheumatology y 12 con Síndrome de Lupus Incompleto. Con una media de edad de 45,5 años (DS:2,2)	**Intervención/Control:** Investigar la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en nuestros pacientes con lupus. Pero en la metodología expone que se han estudiado correlaciones con las medidas clínicas e inmunológicas. Índice combinado sobre estado funcional=modified Health Assessment Questionnaire+Escala Visual Analógica (VAS) para fatiga +VAS global. **Variables de resultado:** Principales: Niveles de 25-hydroxy vitamina d	Las pacientes con deficiencia de vitamina D tienen un peor estado funcional, con un índice combinado más elevado que las pacientes sin deficiencia de vitamina D: 44.7± 5.4 (13.4–67.4) vs 25.6± 3.2 (5.0–55.6).	Encontraron una prevalencia de deficiencia de Vitamina D (<47,7nmol/L) del 21,6% (n=8) y de insuficiencia de Vitamina D	3
Yeap SS 2012 Cohorte anidada en un ensayo clínico	38 mujeres premenopausicas con LES en tratamiento con Corticoesteroides y con medicación para la activación osea (4 de malasia, 29 chinas, 5 indias) con una edad media de	**Intervención/Control:** Determinar si los niveles basales de Vitamina D influyen en el aumento de densidad mineral osea en mujeres	Los niveles medios de 25OHVitD son mayores en los pacientes con baja actividad de la enfermedad (SLEDAI <o igual a 10) comparando con los de alta	Se hallaron que las pacientes con deficiencia de Vitamina D tenían menor densidad de masa ósea en cuello femoral izquierdo que las pacientes con insuficiencia de Vitamina D.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y se valora que no ha sido revisada

	31.02 años (DS: 7.93)	premenopausicas de Malasia que tienen LES y toman Corticoides y tratamiento para la activación osea. Evalúan el índice SLEDAI-2K y densidad mineral ósea **Variables de resultado:** Principales: Niveles de 25-hydroxy vitamina d	actividad de la enfermedad (SLEDAI> o igual a 11): 23,09±4,54 ng/mL vs 19,95±4,10 ng/mL. Las pacientes con deficiencia de Vitamina D tenían menor densidad de masa ósea en cuello femoral izquierdo que las pacientes con insuficiencia de Vitamina D: 0,836 0,140 vs 0,921 0,116;		
Kingsmore SF 1989 Transversal	61 pacientes con LES (pierden 21 se quedan con 44), 20 artritis reumatoide, 20 vasculitis, 15 glomerulonefritis, 9 endocarditis, 3 púrpura de Schonlein-Henoch, 16 psoriasis, 7 dermatitis herpetiforme, 13 atopias.	**Intervención/Control:** Medición de la actividad de la enfermedad según criterios de Morimoto . **Variables de resultado:** Principales: Inmunocomplejos (IC) circulantes: IgG, IgM, IgA e IgE	La mayoría de pacientes con LES presentan elevados niveles de IC, principalmente de tipo IgG (93%). Los niveles elevados de IC de todos los tipos (IgG, IgM, IgA e IgE) correlacionan con actividad de la enfermedad por criterios de Morimoto	Los niveles elevados de IC de todos los tipos (IgG, IgM, IgA e IgE) correlacionan con actividad de la enfermedad	3
Inman RD 1980 Transversal	33 pacientes con LES, 232 muestras séricas	**Intervención/Control:** evaluar la asociación entre presencia de complejos inmunes circulantes (C1qBA) y la actividad del LES **Variables de resultado:** Principales: Determinación C1qBA mediante el test de fijación del C1q.	59/135 (43,7%) muestras en LES con actividad presentaron niveles C1qBA +; 45/85 (53%) muestras LES sin actividad presentaron niveles C1qBA +. X2 Yates 1,8575	Existe discordancia entre los resultados del test de fijación del C1q (C1qBA) y la actividad de la enfermedad en los pacientes con LES	3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿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?

Fecha límite de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (Efficacy or Effectiveness or Cost-effectiveness or Sensitivity or Specificity or Reproducibility).tw. 11. (Biomarker or Biomarkers or Activity biomarkers or Vitamine D or anti double stranded DNA or anti-ds DNA or Serum complement or Cytokines or interferon-a or interferon-g or Soluble cytokine receptors or Immune or complexes or Soluble cell surface molecules or B cell-activating factor).tw. 12. (B lymphocyte simulator or Endothelial activation markers or intercellular adhesion molecule or soluble vascular cell adhesion or molecule or thrombomodulin or Acute phase proteins or Erythrocyte or sedimentation rate or C-reactive protein or high-sensitivity or ferritin or Antinucleosome antibodies or Anti-nucleosome antibodies or Urinary markers).tw. 13. *Vitamin D/ 14. 11 or 12 or 13 15. (Monitor disease activity or disease activity or activity measure or immunologic activity or serological activity or clinical activity or degree of activity).tw.	Desde el inicio de la base de datos	169

	16. 9 and 10 and 14 and 15 17. limit 16 to (english or spanish) 18. remove duplicates from 17		

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Nikpour M, Gladman DD, Ibáñez D, Harvey PJ, Urowitz MB. Variabiity over time and correlates of cholesterol and blood pressure in systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort study. Arthritis Res Ther 2010; 12:1–9.
6. 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.
7. Gladman DD, Ibáñez 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

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

Rheumatol 2013; 40:630–633.

8. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibáñez D, Tam L-S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30:1955–9.
9. Walz L, Gladman D, Urowitz M. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus--predictors of clinical flares. J Rheumatol 1994; 21:2239–2241.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Banerjee S, Sarkar RN, Mullick OS, Bhattacharyya K, Das A, Bhattacharya R et al. A cross-sectional study to assess the association of systemic lupus erythematsous disease activity with levels of high sensitivity C-reactive protein. Indian J Rheumatol 2013; 8:61–64.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

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

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Inman R, Fong J, Pussell B, Ryan P, Hughes G. The C1q binding assay in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980; 23:1282–1286.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
American College of Rheumatology - 1999 GPC	Pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology	**Intervención/Control:** Manejo del LES y tareas del médico de AP	El seguimiento de los pacientes con LES que tienen cursos benignos puede ser realizado por AP con visitas espaciadas a reumatología. Las cuatro tareas principales del médico de AP en el diagnóstico y el manejo del LES son: - Estar alerta de la posibilidad de LES en sus pacientes y; - El manejo y la monitorización de sus pacientes con LES con curso benigno o estables (- Reconocer cuándo está indicada la derivación al reumatólogo - Colaborar con el especialista en la monitorización de la actividad de la enfermedad y la terapia en pacientes con LES de moderado a severo		4
Mosca – 2010 GPC EULAR	Participantes: Pacientes con LES	**Variable de resultado:** Monitorización de la infección latente.	Los pacientes con LES con algún factor de riesgo personal deben ser examinados para VIH, VHB y VHC antes de administrarles glucocorticoides.	Datos basados en el documento de consenso de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para el seguimiento de los pacientes con LES en la práctica clínica.	4

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			Se recomienda realizar una evaluación continua del riesgo de infección dentro de las visitas médicas rutinarias y el seguimiento de la enfermedad, teniendo en cuenta la presencia de: – Neutropenia severa (< 500 células/mm3). – Linfopenia severa (< 500/mmc). – Bajo nivel de IgG (< 500mg/dL). Las evaluaciones en paciente sin actividad, sin daños, y sin comorbilidad, se recomiendan realizarlas cada 6 a 12 meses.		
Mosca - 2011 Consenso expertos	Pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Periodicidad de la monitorización.	La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) recomienda que a los pacientes sin enfermedad activa ni daño y sin comorbilidad, los exámenes clínicos y de laboratorio se realicen cada 6–12 meses.		4
Gladman – 2003 E. cohortes	Setenta y tres pacientes con LES con al menos 15 años de seguimiento. (62 mujeres, 11 hombres).	**Intervención/Control:** Glucocorticoides. Duración: 15 años. **Variables de resultado:** Principal: daño.	La puntuación media de la escala SLICC aumentó de 0,33 a los 6 meses a 1,99 a los 15 años. El 49% del nuevo daño acumulado a los 15 años se consideró secundario a corticoides de forma definitiva, con un 31% adicional asociado de forma probable.	El tratamiento con prednisona se asocia a daño irreversible	2-
Walz - 1994 E. cohorte	Setenta y tres pacientes con LES silentes y serológicamente activos (68 mujeres, cinco hombres, media de edad 33 años, duración	**Intervención/Control:** Frecuencia de revisiones clínicas en pacientes con índice de	La frecuencia de visitas fue de 38 meses, sugiriendo que el intervalo de revisión (clínica y de laboratorio) para	Los pacientes con LES leve o inactivo deberían ser revisados clínica y analíticamente cada 4 meses.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	media de la enfermedad 82,9 meses).	actividad medio.	los pacientes con LES inactivo esté próximo a los 4 meses para identificar estas importantes manifestaciones silentes.		
Gheita 2012 Casos-control	Casos: 45 mujeres con LES con una media de edad de 26,13 años (DS: 7,21) Controles: 30 mujeres sanas con una edad media de 27,37 años (DS: 2,48)	**Intervención/Control:** Medición niveles de proteína C reactiva con relación con clínica y laboratorio actividad de la enfermedad e índices de daño **Variables de resultado:** Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias: grosor de la íntima-media	La prot C reactiva en los pacientes con LES está elevada de forma significativa (4,84+-3,91 mg/l) comparada con controles (1,74+-0,61mg/l) (p<0,001). La actividad de la enfermedad se evalúa con el Índice de actividad del Lupus eritematoso sistémico (SLEDAI) que se correlaciona de forma significativa con la prot C reactiva (r 0,67, p<0,001)	La actividad de la enfermedad que se evalúa con el índice de actividad del Lupus eritematoso sistémico (SLEDAI) se correlaciona de forma significativa con la proteína C reactiva.	2+
Lee 2008 Transversal	610 pacientes con LES con una edad media de 44,6 años (DS:13,1). El 92% son mujeres	**Intervención/Control:** Medición de la asociación de la proteína C reactiva con el índice SELENA-SLEDAI y PGA(physician´s global assessment **Variables de resultado:** Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias	Los niveles de proteína C reactiva están correlacionados positivamente con el índice PGA (p<0,05) y con el índice SELENA-SLEDAI (p=0,001). En una regresión logística múltiple con variable dependiente el nivel de proteína C reactiva, el índice SELENA-SLEDAI presenta una Odd ratio de 1,76 (IC95%: 1,09-2,87)	Existe una asociación positiva entre los niveles de proteína C reactiva y los índices de actividad de la enfermedad.	3
Bertoli 2008 Transversal	588 pacientes con LES con una edad media de 36,7 años (DE: 12,5). El 89,30 % son mujeres.	**Intervención/Control:** Medición del SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure-Revised) **Variables de resultado:** Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias	Existe una correlación positiva entre la proteína C reactiva y SLAM-R (r=0,35, p<0,001) y existe asociación entre ellos en una análisis multivariable con regresión lineal (Beta: 0,27, p<0,001)	Existe una asociación positiva entre los niveles de proteína C reactiva y los índices de actividad de la enfermedad.	3

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

Pradhan 2013 Transversal	110 pacientes con LES, con una media de edad de 29 años (DS: 11) El 89% son mujeres	**Intervención/Control:** Medición actividad de la enfermedad medida con Índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) Duración: XX Variables de resultado: Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias:	Niveles elevados de proteína C-reactiva podría ser usada como marcador de infección activa (p<0,001)	Niveles elevados de proteína C-reactiva podría ser usada como marcador de infección activa.	3
Sjöwall 2004 Transversal	10 pacientes con LES Con una edad media de 38 años (rango: 10-69). El 90% son mujeres.	**Intervención/Control:** Valorar asociación de la proteína C reactiva con el índice SLEDAI **Variables de resultado:** Principales: Nivel proteína C reactiva Secundarias	Correlación entre los anti-PRC autoanticuerpos con medidas clínicas y de laboratorio de actividad de enfermedad.	Correlación entre los anti-PRC autoanticuerpos con medidas clínicas y de laboratorio de actividad de enfermedad. Muy pocos pacientes.	3
Valentijn RM 1985 Transversal	33 mujeres con LES. 711 muestras. Con una media de edad de 39 años (DS:14)	**Intervención/Control:** evaluar la posible correlación entre diferentes parámetros serológicos (niveles de complemento y varios tipos de inmunocomplejos) y la actividad de la enfermedad, afectación orgánica y características individuales de los pacientes. La actividad y la afectación orgánica se valoró utilizando una escala de puntuación estándar (la describen): < 5 puntos – inactiva; 5-10 puntos moderada; > 10 puntos - alta. Sólo se hizo biopsia renal a 8	Niveles < 230 units/l de CH50: 22/334 con puntuación <5 vs 32/299 con puntuación 5-10 vs 35/78 con puntuación >10. Niveles C3 < 54mg: 6 vs 19 vs 65 con los mismos denominadores. C1q-BA +: 31 vs 35 vs 47. La especificidad y el VPP de C3 < 54mg fue de 94% y 82% respectivamente. La sensibilidad y VPN para ese punto de corte 20% y 47% respectivamente). CH50 255±97 vs 285±68 vs 316±119; C3 60±20 vs 62±15 vs 73±22. CH50 I vs II NS; I vs III p<0,05. C3 I vs II NS; I vs III p<0,05	Niveles bajos de CH50 y C3 se asocian con mayor grado de actividad, así como la presencia de C1q-BA. Sólo el 35% de los sueros que se recogen durante fases activas de la enfermedad se asocian con niveles de CH50 bajos. Pero se encuentran niveles bajos de CH50 en sueros recogidos durante fase de inactividad Un nivel bajo de C3 se asocia correctamente con LES activo en un 82% de las muestras pero niveles normales de C3 indican correctamente inactividad en el 47% de los casos. Los niveles medios de CH50 y C3 son más bajos de manera significativa cuando se comparan muestras NL activa con ausencia de NL. Pero los	3

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

		pacientes. **Variables de resultado:** Principales: La detección de inmunocomplejos se hizo mediante el test de fijación del C1q (C1qBA) y PEG para los inmunocomplejos que contienen IgG, IgA, C3 o C4.		niveles medios de CH50 y C3 no son distintos cuando se comparan fase activa e inactiva de NL. En pacientes con LES la determinación de parámetros séricos como CH50, C3, C4 e inmunocomplejos circulantes tiene una utilidad muy limitada para la valoración de grado de actividad de la enfermedad.	
Thudi A 2008 Tranversal	37 mujeres con LES (12 caucásicas, 12 afroamericanas, 13 hispanas). 25 con criterios de LES según la American College of Rheumatology y 12 con Síndrome de Lupus Incompleto. Con una media de edad de 45,5 años (DS:2,2)	**Intervención/Control:** Investigar la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en nuestros pacientes con lupus. Pero en la metodología expone que se han estudiado correlaciones con las medidas clínicas e inmunológicas. Índice combinado sobre estado funcional=modified Health Assessment Questionnaire+Escala Visual Analógica (VAS) para fatiga +VAS global. Duración: XX **Variables de resultado:** Principales: Niveles de 25-hydroxy vitamina d	Las pacientes con deficiencia de vitamina D tienen un peor estado funcional, con un índice combinado más elevado que las pacientes sin deficiencia de vitamina d: 44.7± 5.4 (13.4–67.4) vs 25.6± 3.2 (5.0–55.6).	Encontraron una prevalencia de deficiencia de Vitamina D (<47,7nmol/L) del 21,6% (n=8) y de insuficiencia de Vitamina D	3
Yeap SS 2012 Cohorte anidada en un ensayo clínico	38 mujeres premenopausicas con LES en tratamiento con Corticoesteroides y con medicación para la activación osea (4 de malasia, 29 chinas, 5 indias) con una edad media de 31.02 años (DS: 7.93)	**Intervención/Control:** Determinar si los niveles basales de Vitamina D influyen en el aumento de densidad mineral osea en mujeres premenopausicas de	Los niveles medios de 25OHVitD son mayores en los pacientes con baja actividad de la enfermedad (SLEDAI <o igual a 10) comparando con los de alta actividad de la enfermedad	Se hallaron que las pacientes con deficiencia de Vitamina D tenían menor densidad de masa ósea en cuello femoral izquierdo que las pacientes con insuficiencia de Vitamina D.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y se vigente no ha sido revisada

		Malasia que tienen LES y toman Corticoides y tratamiento para la activación osea. Evalúan el índice SLEDAI-2K y densidad mineral ósea **Variables de resultado:** Principales: Niveles de 25-hydroxy vitamina d	(SLEDAI> o igual a 11): 23,09±4,54 ng/mL vs 19,95±4,10 ng/mL. Las pacientes con deficiencia de Vitamina D tenían menor densidad de masa ósea en cuello femoral izquierdo que las pacientes con insuficiencia de Vitamina D: 0,836 0,140 vs 0,921 0,116;		
Kingsmore SF 1989 Transversal	61 pacientes con LES (pierden 21 se quedan con 44), 20 artritis reumatoide, 20 vasculitis, 15 glomerulonefritis, 9 endocarditis, 3 púrpura de Schonlein-Henoch, 16 psoriasis, 7 dermatitis herpetiforme, 13 atopias.	**Intervención/Control:** Medición de la actividad de la enfermedad según criterios de Morimoto . **Variables de resultado:** Principales: Inmunocomplejos (IC) circulantes: IgG, IgM, IgA e IgE	La mayoría de pacientes con LES presentan elevados niveles de IC, principalmente de tipo IgG (93%). Los niveles elevados de IC de todos los tipos (IgG, IgM, IgA e IgE) correlacionan con actividad de la enfermedad por criterios de Morimoto	Los niveles elevados de IC de todos los tipos (IgG, IgM, IgA e IgE) correlacionan con actividad de la enfermedad	3
Inman RD 1980 Transversal	33 pacientes con LES, 232 muestras séricas	**Intervención/Control:** evaluar la asociación entre presencia de complejos inmunes circulantes (C1qBA) y la actividad del LES **Variables de resultado:** Principales: Determinación C1qBA mediante el test de fijación del C1q.	59/135 (43,7%) muestras en LES con actividad presentaron niveles C1qBA +; 45/85 (53%) muestras LES sin actividad presentaron niveles C1qBA +. X2 Yates 1,8575	Existe discordancia entre los resultados del test de fijación del C1q (C1qBA) y la actividad de la enfermedad en los pacientes con LES	3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Questionnaires/ 11. (index or measurement tool or Questionnaire# or British Isles Lupus Assessment Group Index or British Isles Lupus Assessment Group or BILAG or European Consensus Lupus Activity Measure or ECLAM or Systemic Lupus Activity Measure or SLAM or Systemic Lupus Activity Measure- revised or SLAM-R or Lupus Activity Index or LAI or Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index or SLE Disease Activity Index or SLE Activity Index or SLEDAI or MEX SLEDAI or SELENA or SLEDAI or SELENA-SLEDAI or Responder Index for Lupus Erythematosus or RIFLE or SLEDAI-2K or SLICC-ACR Damage Index or standardized tool or standardized assessment tool).tw. 12. 10 or 11 13. *"Predictive Value of Tests"/ 14. *Sensitivity/ and Specificity/ 15. 13 or 14 16. ((Sensitivity and Specificity) or Sensitivity or Specificity or Predictive value of tests or Predictive value or Prognostic value or ROC curve or Odds ratio).tw. 17. 9 and 12 and 15 and 16 18. 9 and 12 and 15 19. 15 or 16 20. 9 and 12 and 16 and 19	Inicio de base de datos hasta septiembre de 2013	221

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

	21. limit 20 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 22. limit 21 to (english or spanish) 23. remove duplicates from 22		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. index:ab,ti OR 'measurement tool':ab,ti OR questionnaire:ab,ti OR 'british isles lupus assessment group index':ab,ti OR 'british isles lupus assessment group':ab,ti OR bilag:ab,ti OR 'european consensus lupus activity measure':ab,ti OR eclam:ab,ti OR 'systemic lupus activity measure':ab,ti OR slam:ab,ti OR 'systemic lupus activity measure- revised':ab,ti OR 'slam r':ab,ti OR 'lupus activity index':ab,ti OR lai:ab,ti OR 'systemic lupus erythematosus disease activity index':ab,ti OR 'sle disease activity index':ab,ti OR 'sle activity index':ab,ti OR 'mex sledai':ab,ti OR selena:ab,ti OR sledai:ab,ti OR 'selena sledai':ab,ti OR 'responder index for lupus erythematosus':ab,ti OR rifle:ab,ti OR 'sledai 2k':ab,ti OR'slicc-acr damage index':ab,ti OR 'standardized tool':ab,ti OR 'standardized assessment tool':ab,ti #10. 'questionnaire'/mj #11. #9 OR #10 #12. 'sensitivity and specificity'/mj #13. 'predictive value'/mj #14. 'sensitivity and specificity':ab,ti OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR 'predictive value of tests':ab,ti OR 'predictive value':ab,ti OR 'prognostic value':ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'odds ratio':ab,ti #15. #12 OR #13 OR #14 #16. #8 AND #11 AND #15 #17. #16 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	243
WOK	#6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=('Predictive Value of Tests' or 'Sensitivity and Specificity') OR Title=('Sensitivity and Specificity' or Sensitivity or Specificity or 'Predictive value of tests' or 'Predictive value' or 'Prognostic value' or 'ROC curve' or 'Odds ratio') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=(index OR measurement tool OR Questionnaire or British Isles Lupus Assessment Group Index OR British Isles Lupus Assessment Group OR BILAG OR European	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	42

Hay vencimiento mas de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Consensus Lupus Activity Measure OR ECLAM OR Systemic Lupus Activity Measure OR SLAM OR Systemic Lupus Activity Measure- revised OR SLAM-R OR Lupus Activity Index OR LAI OR Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index OR SLE Disease Activity Index OR SLE Activity Index OR SLEDAI OR MEX SLEDAI OR SELENA OR SLEDAI OR SELENA-SLEDAI OR Responder Index for Lupus Erythematosus OR RIFLE OR SLEDAI-2K OR SLICC-ACR Damage Index OR standardized tool OR standardized assessment tool) OR Topic=(Questionnaires) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

10 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.

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

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Costenbader KH, Khamashta M, Ruiz-García S, Pérez-Rodríguez 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.
8. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Rahmann, 2001, Cohorte Unicéntrico (Canadá), universitario. Seguimiento medio: 10 años.	263 LES, casos incidentes, evolución ≤1 año. 28% con daño orgánico temprano (SDI ≥1 primer año de evolución).	**Principales:** Mortalidad en daño orgánico temprano vs no daño.	25% vs 7.3%, a 10 años, p=0.013.	El daño orgánico temprano en el curso del LES (≤1 año), se asocia a mayor tasa de mortalidad en el plazo de 10 años. No control de potenciales factores de confusión. Aplicabilidad: muestra representativa de la raza caucásica.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (Predictor or Predictors or Predictive factors or Risk factors).tw. 11. *Risk Factors/ 12. 10 or 11 13. (Disease outbreak or outbreak or Increased activity or Flare or Lupus flare or High activity).tw. 14. *Disease Outbreaks/ 15. 13 or 14 16. 9 and 12 and 15 17. limit 16 to (english or spanish) 18. remove duplicates from 17	Desde inicio de la base de datos	73

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

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

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. Zonana-Nacach A, Salas M, Sánchez 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

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

Rheumatology 2007; 46:44–8.

11. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Ho a, 2001, E. observacional	Cincuenta y tres pacientes con LES mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, sin antecedentes de otros síndromes como la esclerodermia, la sarcoidosis, la artritis reumatoide, la dermatomiositis o polimiositis, la vasculitis sistémica o espondiloartropatías seronegativas (52 mujeres, un hombre, duración media de la enfermedad 11, 4 años)	**Duración:** 12 meses **Variables de resultado:** Principales: Brotes y cambios serológicos.	La disminución de C3 y C4 se asocia con brotes [C3 medidos a través de la M-LAI (OR 1,9; P= 0,01) y el SLAM (OR 1,9; P= 0,03); C4 definidos por el SLAM (OR 2,2; P= 0,007)]. El aumento de la actividad renal medida a través de la subescala del LAI [C3 (OR 2,2; 95% CI 1,4–3,5; P= 0,001); C4 (OR 1,9; 95% CI 1,1–3,4; P= 0,02)] y la actividad hematológica [C3, recuento de glóbulos blancos (OR 2,2; P= 0,002), recuento de plaquetas (OR 2,5; P= 0,0006), o el hematocrito (OR 4,6; P= 0,003)] [C4, hematocrito (OR 3,2; P= 0,009)] se relaciona también con los brotes.	La disminución de C3 y C4 se asocia con brotes y aumento de activid ad renal y hematológica.	2++
Ng KP, 2006, E. observacional	Veintiún pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology quiescentes y serológicamente activos (20 mujeres, un hombre, media de edad 45 años).	**Variables de resultado:** Principales: Brotes y cambios serológicos.	Se obtuvo que la presencia del antinucleosoma (anti-NCS) (r= 0,57; P= 0,007) es mejor predictor de futuros brotes que el anti-dsDNA, que no se asoció en este caso (r= 0,13; P= 0,58).	El anti-NCS es predictor de futuros brotes en pacientes con LES, superior incluso a los niveles de anti-DNA.	2++
Zonana-Nacach A, 1995, E.	Cincuenta y tres pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology	**Duración:** 12 meses. **Variables de resultado:**	El estudio muestra un incremento significativo del número de brotes en	Los bajos niveles de C3 y los títulos altos de DNA son factores predictivos de brote.	2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

observacional	(52 mujeres, un hombre, media de edad 36 años, duración media de la enfermedad 101 meses).	Principales: Brotes y cambios serológicos.	pacientes asintomáticos con títulos altos de anti-DNA (OR= 3,2; IC95%: 1,7-5,7) y niveles bajos de C3 (OR= 1,8; IC95%: 1,3-4,5).		
Petri M, 2009, E. observacional	Doscientos noventa y nueve pacientes con LES (263 mujeres, 36 hombres, media de edad 47 años, duración media de la enfermedad 12,5 años)	**Duración:** 12 meses. **Variables de resultado:** Principales: Brotes y cambios serológicos.	Se encuentran como factores de predicción de los brotes los títulos bajos de C3 (OR= 2,57; IC95%: 1,45-4,55; P= 0,0019) y C4 (OR= 2,75; IC95%: 1,54-4,90; P= 0,0009) y los títulos altos de anti-dsDNA (OR= 2,24; IC95%: 1,28-3,92; P= 0,0070).	Los bajos niveles de C3 y C4 y los títulos altos de DNA son factores predictivos de brote.	2++
Petri MA, 2013	Quinientos dos pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis de estudio (523 mujeres, 39 hombres, media de edad 38,1 años, duración media de la enfermedad 6,7 años).	**Duración:** 52-76 meses **Variables de resultado:** Principales: Brotes y cambios serológicos.	Se encontró que los bajos niveles de C3 (<90 mg/dl, P< 0,001) y C4 (<16 mg/dl, P < 0,01), y los títulos altos de anti-dsDNA (≥200 UI/ml, P< 0,001) son predictores de los brotes. Los valores de laboratorio altos en la proteína C reactiva (>3 mg/l, P < 0,01), la proteinuria (≥0,5 g/24 h, P < 0,001) y el estimulador de linfocitos B (≥2 ng/ml, P< 0,001) parecen predecir brotes en el LES.	Los bajos niveles de C3 y C4 y los títulos altos de DNA son factores predictivos de brote y de aumento de la actividad en pacientes con LES.	
Alarcón GS, 2006, E. observacional	Quinientos cincuenta y cuatro pacientes con LES mayores de 16 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, con una duración de la enfermedad superior a 5 años (499 mujeres, 55 hombres, media de edad 36,8, duración media de la enfermedad 17,4 meses).	**Variables de resultado:** Principales: Actividad del LES, brotes, factores sociodemográficos y cambios serológicos.	Se encuentra como factores sociodemográficos predictores de alta actividad: – Rener una edad joven (OR=0,986; IC95%: 1.094-2.938; P= 0,0046). – Ser de las razas hispana y afroamericana (OR= 1,793; IC95%: 1,094-2,938; P= 0,0204 y OR= 2,310; IC95%: 1,507-	Los títulos altos de DNA son factores predictivos de brote y se asocian a aumento de la actividad en pacientes con LES.	2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			3,540, P= 0,0001, respectivamente). – La falta de seguro de salud (OR=1,609; IC95%: 1,167-2,205; P= 0,0001). – La presencia de comportamientos anormales relacionados con la salud (P= 0,0001). – El bajo apoyo social (OR= 1,065; IC95%: 1,000-1,205, P= 0,0481). – La indefensión (P= 0,0001). – Una alta puntuación previa en la escala SLAM-R (P= 0,0001). Por otro lado, como marcador serológico de brote encuentra el nivel de anti-DNA alto (OR= 2,248; IC95%: 1,638-3,085; P= 0,0001).		
Tian S, 2007, E. observacional	Setenta y tres pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology y glomerulonefritis proliferativa (confirmada por biopsia).	**Intervención/Control:** **Duración:** **Variables de resultado:** Principales: brotes y niveles urinario alto de RANTES y M-CSF Secundarias:	Se obtuvo que el nivel urinario alto de RANTES (HR= 0,094; IC95%: 0,020-0,434; P= 0,002) y M-CSF (HR= 0,258; IC95%: 0,074-0,940; P= 0,034) son predictores de brote renal en pacientes con NL.	El nivel urinario alto de RANTES y M-CSF es predictor de brote renal en pacientes con NL	2++
Rubinstein T, 2010, E. observacional	Ciento siete pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology y NL (clase II, III, IV o V confirmada por biopsia, 97 mujeres, 10 hombres, media de edad 41 años).	**Intervención/Control:** **Duración:** **Variables de resultado:** Principales: Lipocaina asociada con la gelatinasa y afectación renal.	En los datos se observa que la lipocaina asociada con la gelatinasa de neutrófilos es un factor predictor de afectación (OR= 1,54; IC95%: 1,00-2,35; P< 0,05) y brote renal (OR= 4,49; IC95%: 1,37-14,69; P= 0,013).	UNGAL es un marcador de afectación y brote renal.	2++

Transcurrido más de 5 meses desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

Singh RG, 2012, E. observacional	Veinte pacientes (10 casos de brote de lupus no renal y 10 casos de pacientes con LES estable fueron incluidos en el estudio como controles, 17 mujeres, tres hombres, media de edad 28 años).	**Variables de resultado:** Principales: Proteína urinaria monocítica quimiotáctica 1 (UMCP-1) y severidad de la NL	Los análisis mostraron que el nivel alto de UMCP-1 es predictor de brote en la NL (P=0,0093).	El nivel urinario alto de UMCP-1 es predictor de brote renal en pacientes con NL.	2+
Chan RW-Y, 2007, E. observacional	Sesenta pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology: 30 pacientes con una historia de NL pero sin actividad después del tratamiento y otros 30 sin actividad de la enfermedad y sin antecedentes de enfermedad renal (57 mujeres, tres hombres, media de edad 38,8 años, duración media de la enfermedad 10,2 años).	**Duración:** 4 años. **Variables de resultado:** Principales: Expresión en orina del mRNA de T-bet y del GATA, riesgo de exacerbación de la enfermedad.	Los altos niveles urinarios de expresión del mRNA de T-bet son un predictor de brote lúpico. Los pacientes con una alta expresión urinaria del mRNA de T-bet tienen un riesgo significativamente más alto de sufrir brotes de lupus y brotes graves que los pacientes con una baja expresión (log-rank test; P= 0,001 para ambos).	El nivel urinario alto de mRNA de T-bet es un marcador de brote lúpico.	2++
Bauer J, 2009, E. observacional	Doscientos sesenta y siete pacientes con LES y NL.	**Duración:** 12 meses. **Variables de resultado:** Principales: Actividad de la enfermedad y niveles de quimioquinas.	Los niveles altos de dos quimioquinas [IP-10 (HR= 1,16; IC95%: 1,08-1,25; P= 0,0001) y MIP-3B (HR= 1,08; IC95%: 1,00-1,17; P= 0,032)], en suero son predictoras de brote en el siguiente año y se correlacionan con la actividad de la enfermedad.	Los niveles altos en suero de las quimioquinas IP-10 y MIP-3B son predictores de brote en el siguiente año y se correlacionan con la actividad de la enfermedad.	2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Evidence-Based Medicine/ 11. (therapeutic goals or therapeutic targets or evidence-based therapies or targeted therapies or therapeutic strategy or treat to target).tw. 12. 10 or 11 13. 9 and 12 14. limit 13 to (english or spanish) 15. remove duplicates from 14	Desde inicio de la base de datos	220

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos

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

de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Martínez-Berriotxoa A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2004; 13:900–905.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Chambers S, 2009, Cohorte histórica Unicéntrico (Reino Unido), nivel terciario.	232 LES (criterios ACR), multiétnica con predominio de caucásicos (72%). ≥10 años de evolución, 50% con daño orgánico a los 10 años del diagnóstico.	**Principales:** Factores pronósticos mortalidad: daño orgánico irreversible-SDI	HR:1.32;IC95%:1.09-1.60), por cada punto de aumento del SDI. HR:1.40;IC95%:1.14-1.72, SDI ajustado por edad de debut del LES.	El daño orgánico acumulado irreversible incrementa el riesgo de muerte en pacientes con LES. El daño orgánico aumenta progresivamente con los años de evolución. En etapas tempranas del LES predomina el daño musculoesquelético y cutáneo. En etapas intermedias el musculoesquelético, renal y neuropsiquiátrico, y en etapas avanzadas el cardiovascular y musculoesquelético. Incluye solo LES evolucionados y éxitus de, al menos 10 años de seguimiento. No control de otros factores pronósticos sobre mortalidad: demográficos, socioeconómicos, actividad LES, clínicos o inmunológicos. Aplicabilidad: cohorte representativa de LES de larga evolución, de etnia fundamentalmente caucásica.	2-
Mak, 2012, RS con MA.	77 estudios prospectivos, retrospectivos y transversales (1950-2010). 18.998 pacientes con	**Principales:** Supervivencia 5 años (%). Supervivencia 10 años (%).	74.8%(1950)—94.8%(2010), p<0.001 RR:0.88;IC95%:0.86-0.90. 63.2%(1950)—91.4%(2010), p<0.001	La supervivencia del LES ha mejorado significativamente entre 1950 y 2010. El daño renal es un factor pronóstico de supervivencia a 5 años, pero no a 10 años. El daño neuropsiquiátrico es factor pronóstico de supervivencia a 5 y 10	2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	LES, de los 5 continentes.	**Secundarios:** Factores pronósticos supervivencia (daño orgánico SDI).	RR:0.80;IC95%:0.76-0.84). Supervivencia a 5 años: Daño renal : -4.27;IC95%:-4.85-3.68, p=0.0004 Daño neuropsiquiátrico: -2.11;IC95%:-3.05-1.17, p=0.0026 Supervivencia a 10 años: Daño neuropsiquiátrico: -2.15;IC95%:-2.37-1.93, p<0.001	años. El sesgo de publicación no modifica la dirección ni magnitud del resultado. El daño orgánico es homogéneamente evaluado por SLICC/ACR_SDI. Aplicabilidad: Diferencias significativas de supervivencia según países en supervivencia a 5 años, no a 10 años.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. *Antimalarials/ 2. *Immunosuppressive Agents/ 3. (Antimalarial Agents or anti malarial# or antiinflammatory or anti-inflammatory or anti-inflammatory agents or Antimalarial Drugs or antimalarial# or anti-malarial# or azathioprine or Belimumab or chloroquine or citotoxic drugs or corticoid# or corticosteroid# or cyclophosphamide or cyclosporine or dapsone or Deflazacort or glucocorticoid# or hydroxychloroquine or Immunosuppresants or Leflunomide or methotrexate or methylprednisolone or mycophenolate mofetil or Mycophenolic acid or non-steroidal antiinflamatory drugs or prednisone or quinacrine or Rituximab or steroids or tacrolimus or thalidomide or topic steroid or vitamin D).tw. 4. 1 or 2 or 3 5. *Drug Toxicity/ 6. (Indication or Beneficial effects or Antithrombotic effects or Additional beneficial effects or Additional effects or Risk of adverse events or adverse effect# or adverse event# or adverse reaction# or side effect# or Maintenance therapy or drug monitoring or Tolerance or Maximum maintenance doses or drug toxicity or toxicity or drug safety or Efficacy or Effectiveness or Safety or security).tw. 7. 5 or 6 8. 4 and 7 9. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 10. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 11. SLE.tw. 12. (lupus adj5 erythematosus).mp. 13. 9 or 10 or 11 or 12 14. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 15. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 16. 14 or 15 17. 13 not 16 18. 8 and 17 19. limit 18 to "reviews (best balance of sensitivity and	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	149

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

	specificity)" 20. limit 18 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 21. 19 or 20 22. *Biological Therapy/ 23. (biologic therapies or biological therapy).tw. 24. 22 or 23 25. 21 not 24 26. limit 25 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 27. limit 26 to (english or spanish) 28. remove duplicates from 27		
Embase	#1. 'immunosuppressive agent'/mj #2. 'antimalarial agent'/mj #3. 'antimalarial agents':ab,ti OR antiinflammatory:ab,ti OR 'anti inflammatory':ab,ti OR 'anti-inflammatory agents':ab,ti OR 'antimalarial drugs':ab,ti OR antimalarial:ab,ti OR 'anti malarial':ab,ti OR azathioprine:ab,ti OR belimumab:ab,ti OR chloroquine:ab,ti OR 'citotoxic drugs':ab,ti OR corticoid:ab,ti OR corticosteroid:ab,ti OR cyclophosphamide:ab,ti ORcyclosporine:ab,ti OR dapsone:ab,ti OR deflazacort:ab,ti OR glucocorticoid:ab,ti OR hydroxychloroquine:ab,ti OR immunosuppresants:ab,ti OR leflunomide:ab,ti OR methotrexate:ab,ti ORmethylprednisolone:ab,ti OR 'mycophenolate mofetil':ab,ti OR 'mycophenolic acid':ab,ti OR 'non-steroidal antiinflamatory drugs':ab,ti OR prednisone:ab,ti OR quinacrine:ab,ti ORrituximab:ab,ti OR steroids:ab,ti OR tacrolimus:ab,ti OR thalidomide:ab,ti OR 'topic steroid':ab,ti OR 'vitamin d':ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. indication:ab,ti OR 'beneficial effects':ab,ti OR 'antithrombotic effects':ab,ti OR 'additional beneficial effects':ab,ti OR 'additional effects':ab,ti OR 'risk of adverse events':ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR 'maintenance therapy':ab,ti OR 'drug monitoring':ab,ti OR tolerance:ab,ti OR 'maximum maintenance doses':ab,ti OR 'drug toxicity':ab,ti OR toxicity:ab,ti OR 'drug safety':ab,ti OR efficacy:ab,ti OR effectiveness:ab,ti OR safety:ab,ti OR security:ab,ti #6. 'systemic lupus erythematosus'/exp #7. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #8. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #9. #6 OR #7 OR #8 #10. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #11. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #12. #10 OR #11 #13. #9 NOT #12 #14. #4 AND #5 AND #13 #15. 'drug toxicity'/mj	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	74

Fin de vigencia: 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#16. #5 OR #15 #17. #4 AND #13 AND #16 #18. #17 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #19. #17 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) #20. random:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'double blind':ab,ti #21. #17 AND #20 #22. 'meta analys':ab,ti OR search:ab,ti #23. review:it #24. #22 OR #23 #25. #17 AND #24 #26. #21 OR #25 #27. #26 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim #28. #26 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #29. 'biologic therapies':ab,ti #30. 'biological therapy'/mj #31. #29 OR #30 #32. #26 NOT #31 #33. #32 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #34. #32 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=('antimalarial agent' or 'immunosuppressive agent') OR Title=('antimalarial agents' or antiinflammatory OR 'anti inflammatory' OR 'anti-inflammatory agents' OR 'antimalarial drugs' OR antimalarial OR 'antimalarial' OR azathioprine OR belimumab OR chloroquine OR 'citotoxic drugs' OR corticoid OR corticosteroid OR cyclophosphamide ORcyclosporine OR dapsone OR deflazacort OR glucocorticoid OR hydroxychloroquine OR immunosuppresants OR leflunomide OR methotrexate OR methylprednisolone OR 'mycophenolate mofetil' OR 'mycophenolic acid' OR 'non-steroidal antiinflamatory drugs' OR prednisone OR quinacrine ORrituximab OR steroids OR tacrolimus OR thalidomide OR 'topic steroid' OR 'vitamin d') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=('drug toxicity') OR Title=(indication OR 'beneficial effects' OR 'antithrombotic effects' OR 'additional beneficial effects' OR 'additional effects' OR 'risk of adverse events' OR 'adverse effect' OR 'adverse event' OR 'adverse reaction' OR 'side effect' OR 'maintenance therapy' OR 'drug monitoring' OR	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	202

Herramienta de uso para apoyar la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	tolerance OR 'maximum maintenance doses' OR 'drug toxicity' OR toxicity OR 'drug safety' OR efficacy OR effectiveness OR safety OR security) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Topic=('biological therapy') OR Title=('biologic therapies' or 'biological therapy') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #5 not #6 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. (#8) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

16 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES extrarrenal, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Stojanovich L, Stojanovich R, Kostich V, Ozjolich E. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). Lupus 2003; 12:3–7.
2. 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.
3. González-López L, Cardona-Muñoz 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.
4. 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.

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

5. Carneiro J, Sato E. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26:1275–1279.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Stojanovich – 2003 ECA	Sesenta pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology con manifestaciones neuropsiquiátricas (54 mujeres, 6 hombres, media de edad 44,5 años, media de la duración de la enfermedad 12 meses).	**Intervención/Control:** ciclofosfamida intravenosa (CIC IV) (200-400mg/mes x 6 meses) + prednisona vs prednisona. **Duración:** 6 meses. **Variables de resultado:** Principales: Mejoría clínica y recaída. Secundarias: Mejoría electroencefalográfica y en los potenciales evocados.	Los pacientes tratados con CIC presentaron mejoría estadísticamente significativa en las manifestaciones clínicas, las recaídas, los registros electroencefalográficps y los potenciales evocados respecto al grupo control (P=0,005, P=0,005, P=0,003 y P=0,003, respectivamente).	La CIC IV con prednisona es mejor que prednisona sola en el tratamiento a corto plazo del LES neuropsiquiátrico y en la reducción de sus recidivas.	1-
Barile-Fabris – 2005 ECA	Treinta y dos pacientes con lupus neuropsiquiátrico de establecimiento reciente (30 mujeres y dos hombres, media de edad 30,15 años, media de la duración de la enfermedad 3,5 años).	**Intervención/Control:** metilprednisolona IV (1g/día x 3 días) seguida de prednisona (1mg/día con posterior descenso de dosis) y CIC IV (0.75g/m2/mes x 12 meses y, después, cada 3 meses durante 1 año) vs metilprednisolona IV (3g/mes x 4 meses, seguidos de 3g/2 meses x 6 meses, seguidos de 3g/3 meses x 12 meses). **Duración:** 24 meses. **Variables de resultado:** Principal: Tasa de respuesta.	Los pacientes tratados con CIC presentaron una tasa de respuesta (mejoría ≥20% en los parámetros clínicos, serológicos y neurológicos) significativamente mayor que los del grupo control (P<0,03).	La CIC IV con prednisona es mejor que prednisona sola en el tratamiento a corto plazo del LES neuropsiquiátrico.	1+
González-López – 2004 ECA	Treinta y cuatro pacientes con hipertensión arterial pulmonar (definida como presión arterial pulmonar sistólica > 30mmHg medida a través de una ecocardiografía Doppler)	**Intervención/Control:** CIC IV (0.5g/m2/mes x 6 meses) vs enalapril (10mg/día). **Duración:** 6 meses. **Variables de resultado:** Principales Mejoría clínica y presión arterial pulmonar sistólica	Los pacientes tratados con CIC presentaron mejoría de manera estadísticamente significativa en ambos parámetros respecto al grupo control (P=0,02 y P=0,04, respectivamente).	La CIC IV es mejor que el enalapril para mejorar las manifestaciones clínicas y reducir la PAPs en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	1+

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

	asociada a LES (100% mujeres, media de edad 38 años, media de la duración de la enfermedad 7 años).	(PAPs).		asociada a LES.	
Griffiths – 2010 ECA	Ochenta y nueve pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology, con un nuevo agente economizador de corticoides, con enfermedad grave, tal como se define por el requisito de al menos 15 mg de prednisolona/día y con la misma dosis durante al menos cuatro semanas antes de iniciar el estudio.	**Intervención/Control:** ciclosporina A (1mg/Kg/día con posterior incremento a 2,5-3,5mg/Kg/día) vs AZA (0,5mg/Kg/día con posterior incremento a 2-2,5mg/Kg/día). **Duración:** 12 meses. **Variables de resultado:** Principales: Cambio medio en la dosis de prednisolona.	También se valoró la aparición de brotes de LES. Los pacientes de los dos grupos redujeron significativamente la dosis diaria de prednisolona al final del estudio (P<0,001) sin que hubiera diferencia significativa en dicha reducción al comparar ambos grupos entre sí. No hubo diferencias en la reducción de brotes de LES entre ambos grupos.		1+
Carneiro - 1999	Cuarenta y un pacientes con LES (39 mujeres, dos hombres, media de edad 32,1 años y media de la duración de la enfermedad 82,5 meses) de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology con actividad leve-moderada y escaso compromiso renal que estaban recibiendo <0,5mg/Kg/día de prednisona y no habían recibido inmunosupresores durante los 4 meses previos	**Intervención/Control:** **Duración:** 6 meses. **Variables de resultado:** **Principales:** Actividad de la enfermedad (SLEDAI), dolor articular (EVA), mejoría de la artritis, mejoría de las lesiones cutáneas y la reducción en la dosis diaria de prednisona.	Los pacientes tratados con MTX presentaron mejoría estadísticamente significativa en todos los mencionados parámetros respecto al grupo placebo. Se redujo significativamente la actividad del LES a lo largo del tratamiento en la condición de MTX (tres, cuatro, cinco y seis meses (P< 0,05) y las puntuaciones de los pacientes en el grupo de MTX fueron significativamente más baja a los tres y seis meses (P< 0,05). A los seis meses, el 84% de los pacientes del grupo placebo y el 5% de MTX presentaban esos síntomas (P< 0,001). El dolor articular fue significativamente más alto en el grupo placebo que en el MTX desde el primer mes del estudio hasta el sexto mes (P< 0,05).	En pacientes con manifestaciones de actividad lúpica extrarrenal a pesar de prednisona, la asociación de MTX (15-20mg/semana) reduce la actividad global, articular y cutánea de la enfermedad a corto plazo (6 meses) con un efecto ahorrador de corticoides adicional	1++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Carneiro – 1999 ECA	Cuarenta y un pacientes con LES (39 mujeres, dos hombres, media de edad 32,1 años y media de la duración de la enfermedad 82,5 meses) de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology con al menos uno de los siguientes síntomas: artralgia en más de tres articulaciones con una duración de más de una semana y con dolor a la palpación de estas articulaciones durante el examen, o artritis con una duración superior a una semana o con una lesión discoide activa, eritema malar, pleuritis o pericarditis, vasculitis, proteinuria o presencia de cilindros urinario. Uso de prednisona en una dosis < 0,5 mg/kg/día. Uso de métodos contraceptivos.	**Intervención/control:** 15 - 20 mg/semana de metotrexato (MTX) vs placebo. **Duración:** 6 meses. **Variable de resultado:** Principal: Actividad del LES (SLEDAI). Secundaria: Requerimiento de glucocorticoides.	Se redujo significativamente la actividad del LES a lo largo del tratamiento en la condición de MTX (tres, cuatro, cinco y seis meses (P< 0,05) y las puntuaciones de los pacientes en el grupo de MTX fueron significativamente más baja a los tres y seis meses (P< 0,05). El 72,2% de los participantes del grupo de MTX y un 5% terminaron los 6 meses de estudio con una dosis de prednisona al menos un 50% más baja que la inicial (P< 0,001).	La intervención con MTX reduce la actividad del LES y el requerimiento de glucocorticoides. Ensayo de calidad. Muestra reducida.	1++
Fortin - 2008	Ochenta y seis pacientes mayores de 18 años con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology (78 mujeres, ocho hombres, media de edad 41,2 años), con una actividad de la enfermedad moderada al inicio del estudio, según la puntuación ≥ 8 en la Systemic Lupus Activity Measure (SLAM-R).	**Intervención/control:** Dosis escalada de estándar de MTX (a partir de dosis de 7,5 – 20 mg/semana) vs placebo. **Duración:** 12 meses. **Variables de resultado:** Principales: Actividad del LES (SLAM-R) y reducción de la dosis de prednisona.	Los pacientes tratados con MTX presentaron mejoría estadísticamente significativa en ambos parámetros respecto al grupo placebo (P=0,03 y P=0,01, respectivamente).	En pacientes con LES y actividad extrarrenal moderada a pesar del empleo de AINEs, prednisona y antimaláricos, el tratamiento con MTX (20mg/semana) reduce la actividad de la enfermedad a medio plazo (12 meses) con un efecto ahorrador de corticoides adicional. La intervención con	1++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

				MTX reduce la actividad del LES	
Tam – 2004 ECA	Doce pacientes que cumplían los criterios del American College of Reumatology para el LES con actividad moderada (índice SLEDAI ≥6), uso de prednisona en una dosis < 0,5 mg/kg/día y uso de anticonceptivos seguros (100% mujeres, media de edad 41 años y media de la duración de la enfermedad 8,5 años).	**Intervención/Control:** 100 mg durante tres días, seguida de una dosis de 20 mg de leflunomida (LEF) hasta el final del estudio vs placebo **Duración:** 24 semanas. **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad.	Se observó una reducción significativamente mayor en el grupo tratado con LEF respecto al grupo placebo (P=0,02). También se evaluaron los niveles de proteinuria, anti-dsDNA y las dosis diarias de prednisolona, encontrándose cambios similares entre ambos grupos. Cuatro pacientes en el grupo de leflunomida y dos en el placebo presentaban como manifestación característica la artritis. La actividad de la enfermedad disminuyó significativamente después de seis meses en ambos grupos (14,7 ± 6,0 a 3,7 ± 2,3, P= 0,028 en el grupo de leflunomida; 9,7 ± 3,4 a 5,2 ± 4,1 en el grupo placebo, P= 0,027). Sin embargo, la reducción en el SLEDAI desde la línea base a las 24 semanas fue significativamente mayor en el grupo de leflunomida en comparación con el grupo placebo (11,0 ± 6,1 en el grupo de leflunomida y 4,5 ± 2,4 en el grupo placebo, respectivamente, P = 0,026).	En pacientes con LES y actividad leve-moderada a pesar de prednisolona, LEF es más efectiva que el placebo en la reducción de la actividad de la enfermedad a corto plazo (6 meses).	1++
Dammacco - 2000	Dieciocho pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology con actividad moderada indicada por el uso de glucocorticoides (14	**Intervención/Control:** Metilprednisolona IV (1g/día x 3 días) seguida de prednisona (0.5-1mg/Kg/día con posterior reducción de dosis) y Cs A (<5mg/Kg/día) vs prednisona (0.5-1mg/Kg/día con posterior	Los pacientes tratados con Cs A presentaron mejoría estadísticamente significativa en ambos parámetros respecto al grupo control (P<0,05 y P<0,005, respectivamente).	En pacientes con LES y actividad renal y/o no renal refractaria a corticoides, la adición de Cs A puede reducir la actividad y tener un efecto ahorrador de	1-

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

	mujeres, cuatro hombres, media de edad 29,6 años, duración media de la enfermedad 0,25 años).	reducción de dosis). **Duración:** 24 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Actividad de la enfermedad y dosis acumulada de corticoide.		corticoides a largo plazo	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda utilizada es la misma de la pregunta "¿Qué tratamientos inmunosupresores no biológicos son efectivos en lupus extrarrenal?"

Fecha de la búsqueda:

16 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramírez 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.
3. 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

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

antibodies. Arthritis Rheum 2009; 61:29–36.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martínez-Berriotxoa A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 2009; 11:R109.

8. 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.

9. 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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y se desconoce si ha sido revisada.

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Ruiz-Irastorza - 2010 RS	Pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Antipalúdicos: hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CQ). **Variables de resultado:** Principal: Actividad del LES Secundarias: Trombosis y daño irreversible. Efectos secundarios.	Se obtuvo un alto grado de evidencia para la reducción de la actividad en pacientes con LES, tanto dentro como fuera del embarazo, y, de forma muy llamativa, para una disminución de la mortalidad superior al 50% en pacientes tratados con HCQ y/o CQ. Se obtuvo una moderada la evidencia sobre el efecto protector frente a las trombosis y frente a la aparición de daño irreversible. Se obtuvo un alto grado de evidencia para la seguridad del tratamiento con antipalúdicos. La tasa de toxicidad por antipalúdicos es baja y poco grave, fundamentalmente a nivel gastrointestinal y cutáneo. La tasa de suspensión del tratamiento antipalúdico por efectos adversos se calculó en un 15%, con una menor probabilidad de suspensión del tratamiento con HCQ que con CQ (HR=0,62; IC95%:0,40-0,96). La HCQ presenta una mayor seguridad global que la CQ. En relación con la toxicidad retiniana, el incremento de riesgo	Búsqueda: artículos en inglés indexados entre 1982 y 2007 en MEDLINE y EMBASE. El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia en pacientes con LES. El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas en pacientes con LES. Los antipalúdicos tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos. La toxicidad de la CQ es superior a la de la HCQ, particularmente la retiniana.	2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

			de maculopatía definitiva en pacientes tratados con CQ frente a aquéllos tratados con HCQ fue significativo (OR=25,88; IC95%:6,05-232,28; P<0,001).		
Shinjo - 2010 E. cohortes	Mil cuatrocientos ochenta pacientes con LES de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology de la cohorte del Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso (GLADEL), agrupados de acuerdo con los que habían recibido fármacos antipalúdicos durante al menos 6 meses consecutivos (n= 1141) y los que habían recibido fármacos antipalúdicos durante <6 meses consecutivos o que nunca habían recibido medicamentos antipalúdicos (n= 339).	**Intervención/Control:** Antipalúdicos. **Variables de resultado:** Principal: Tasa de mortalidad.	La mortalidad se redujo en un 38% en los pacientes tratados con antipalúdicos, cifra similar a la de estudios previos. La tasa de mortalidad (por mil pacientes/mes) se redujo de forma progresiva con el tiempo de tratamiento con antipalúdicos: 3,07 en los no tratados, 3,85 en los tratados menos de 11 meses, 2,70 en los tratados entre 12 y 23 meses y 0,54 en los tratados durante más de dos años (P<0,001).	El uso de antipalúdicos reduce las tasa de mortalidad en el LES.	2++
Tektonidou - 2009 E. cohortes	Ciento cuarenta y cuatro pacientes con LES que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES, portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y 144 controles emparejados por sexo con lupus sin AAF.	**Intervención/Control:** HCQ, **Variables de resultado:** Principal: Riesgo de trombosis.	Los meses en tratamiento con HCQ se asociaron de forma inversa con el riesgo de trombosis, tanto en pacientes con AAF (HR=0,99; IC95%:0,98-1,00; P=0,05) como sin AAF (HR=0,98; IC95%:0,95-0,99; P=0,04).	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis en pacientes con LES, tanto portadores como no portadores de AAF.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Jung – 2010 E. casos/controles	Cincuenta y cuatro pacientes con LES y trombosis y 108 pacientes con LES sin trombosis. Todos los pacientes con al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES o 3 criterios más una lesión histológica indicativa de LES activo en la biopsia renal o cutánea.	**Intervención/Control:** antipalúdicos. **Variables de resultado:** Principal: Riesgo de trombosis.	El uso de antipalúdicos se asoció de forma independiente a un descenso del riesgo de sufrir trombosis (OR=0,32; IC95% 0,14–0,74), tanto para las trombosis arteriales (OR=0,34, IC95%:0,12–0,99) como venosas (OR=0,26, IC95%:0,07–1,02).	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas en pacientes con LES	2+
Sabio JM Lupus 2008 ID 469 Cross-sectional study/Cohorte Sur España, Granada	Diana: 160 SLE (blancos) y 245 Control (blancos) Control: inicio /final Método selección de la muestra: ACR >4. Síndrome Metabólico (SM)- ATP III -Compara en sur de España FR TRAD+CVD+TTO+ Síndrome Metabólico (SM) en SLE de raza blanca con Control raza blanca.	**Duración:** 4meses **Variables de resultado:** -Principales: CVD, SM. -Secundarias: Marcadores Inflamatorios (CPR, C3 y C4), Anticuerpos (ANA, anti-DNA, anti RNP, anti Sm, anti-SSa, anti SSb, bioquímica), Tratamientos (HCQ, Glucocorticoides)	Diferencia SLE y Control: -SM= Frecuencia total en SLE incrementada ligeramente (32 de 160; 20'%) en comparación Control (32 de 260; 13%; P = 0.083); se observa mayor frecuencia en SLE jóvenes y mayores de 40a. en comparación con Control de la misma edad (12 de 76;15.8% vs. 5 de 119; 4.2%; Razón de Prevalencia: 3.8; 95% IC: 1.4-10.2, P<0.001); Nº de criterios SM mayor en SLE (1.55 ± l.11) que en control (1.12+ 1.17; P<0.001); Duración media en SLE=12,2 años ±8.2; edad media de aparición de SM= 30,9 ± 13,5 años. -TAS, TAD y Presion de pulso significativamente mayores en SLE (P< 0.001) -Nivel educativo=factor protector independiente en SM frente a CVD. Diferencias SLE y Control con SM: -PAS y PP son mas altas	-CT-LDL: mas alto significativamente en C+SM que en SLE+SM, probablemente debido al uso de estatinas superior en SLE que en control (22% vs. 3%; P= 0.083); Frecuencia SM subestimada en SLE.	2+

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

			significativamente en SLE +SM que en C+SM (P<0.020). - CT-LDL: mas alto significativamente en C+SM que en SLE+SM. -Diferencias no significativas entre SLE+SM y C+SM=edad, sexo, IMC, GB, TG y HDL. -Fenotipo SM=HTA+ Per Braquial (WC) es similar: 26de 32 SLE+SM (81%) y 28 de 32 C+SM (87%). -CVD 8 veces mayor en SLE+SM (8 de 32; 25%) que en C+SM (1 de 32; 3.1%; RR: 10.3, 95% IC: 1.2-88.4; P=0.018) Diferencias entre SLE con/sin SM: -CVD en SLE+SM es 3.2 mayor que en SLE sin SM (8 de 32; 25% vs. 10 de 128; 7.8%; RR: 3.9; 95% IC: 1.4-11.0; P=0.032). –En SLE+SM aumenta significativamente Cerebro-VD que resto de SLE sin SM (16% vs. 3.9%; P=0.041). -Ingesta de HCQ menos frecuente en SLE+SM (53% vs. 74%; P=0.035). -C3 y Ácido úrico mas elevados en SLE+SM que en SLE sin SM. - Marcadores Inflamatorios =C3, ESR, CPR, SLICC están mas elevados en SLE+SM que en SLE sin SM. -HCQ se toma menos en SLE+SM (53%) que en SLE sin SM (74%); P= 0. 035) y se asocia a dosis acumulativa media inferior no significativa de HCQ en SLE+SM.		

Transcurrido más de cinco años desde su publicación esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			-CVD menor en SLE con tto. HCQ (11% vs. 27%; RR 0.32; 95 % IC: 0.14-0.77; P=0.0018) -Triglicéridos, HDL, C3, Nivel educativo y uso HCQ se asocian independientemente con SM (sentibilidad y especificidad 0.80 y 0.86 respectivamente para un cut-off de 0.20).		
Ruiz-Irastorza – 2009 E. casos/controles	Doscientos cuarenta y nueve pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology.	**Intervención/Control:** Antipalúdicos. **Variables de resultado:** Principal: Riesgo de infecciones graves.	El tratamiento con antipalúdicos disminuyó de forma independiente el riesgo de infecciones graves (OR=0,06; IC95%:0,02-0,18).	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de infecciones graves en pacientes con LES.	2+
Toubi – 2000 Serie de casos	Seis mujeres con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology.	**Intervención/Control:** Mepacrina (MC) más HCQ. **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad (SLEDAI). Secundaria: Dosis de prednisona.	Se observó una reducción significativa de SLEDAI y de la dosis de prednisona.	La MC asociada a la HCQ reduce la actividad en pacientes con LES de predominio articular y cutáneo que no responden a tratamiento convencional	3
Wolfe – 2010 E. Cohortes	Tres mil novecientos noventa y cinco pacientes con LES y artritis reumatoide tratados con HQC.	**Intervención/Control:** Mepacrina (MC) más HCQ. **Variables de resultado:** Principal: Seguridad	Se calculó un riesgo del 2% a los 15 años de tratamiento, con un incremento brusco de la tasa de maculopatía tras alcanzarse una dosis acumulada de 1000 g de HCQ.	El riesgo de toxicidad retiniana por HCQ aumenta de forma relevante a partir de una dosis acumulada de 1000 g.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda utilizada es la misma de la pregunta "¿Qué tratamientos inmunosupresores no biológicos son efectivos en lupus extrarrenal?"

Fecha de la búsqueda:

16 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibáñez D, Tam L-S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30:1955–9.
2. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martínez-Berriotxoa A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 2009; 11:R109.
3. 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.
4. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus.

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

Semin Arthritis Rheum 2003; 32:370–377.

5. 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.
6. Thamer M, Hernán M, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Relationship between prednisone, lupus activity and permanet organ damage. J Rheumatol 2013; 36:560–564.
7. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina J-A, Morán M-A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2014; 53:1470–6.
8. Badsha H, Kong K, Lian T, Chan S, Edward C, Chng H. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus ares is ef cacious and has a decreased risk of infectious complications. Lupus 2002; 11:508–513.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Gladman – 2003 E. cohortes	Setenta y tres pacientes con LES con al menos 15 años de seguimiento. (62 mujeres, 11 hombres).	**Intervención/Control:** Glucocorticoides. **Duración:** 15 años. **Variables de resultado:** Principal: daño.	La puntuación media de la escala SLICC aumentó de 0,33 a los 6 meses a 1,99 a los 15 años. El 49% del nuevo daño acumulado a los 15 años se consideró secundario a corticoides de forma definitiva, con un 31% adicional asociado de forma probable.	El tratamiento con prednisona se asocia a daño irreversible	2-
Ruiz-Irastorza – 2009 E. casos/controles	Doscientos cuarenta y nueve pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology.	**Intervención/Control:** Antipalúdicos. **Variables de resultado:** Principal: Riesgo de infecciones graves.	El tratamiento con antipalúdicos disminuyó de forma independiente el riesgo de infecciones graves (OR=0,06; IC95%:0,02-0,18).	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de infecciones graves en pacientes con LES.	2+
Zeher – 2011 ECA	Ochenta y un pacientes mayores de 18 años (66 mujeres, 15 hombres, media de edad 33,1 años, duración media de la enfermedad 56,9 meses), que cumplen al menos cuatro criterios del American College of Rheumatology de LES, con presencia de nefritis lúpica proliferativa clasificada como clase III o IV por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, biopsia renal realizada dentro de los 24 meses anteriores al ingreso al estudio, proteinuria (creatinina >0,5 en	**Intervención/Control:** Dosis estándar (3 pulsos de metilprednisona + prednisona a dosis iniciales de 1 mg/kg/d, oscilando entre 45 y 70 mg/d) vs dosis reducida (3 pulsos de metilprednisona + prednisona a dosis iniciales de 0,5 mg/kg/d) **Duración:** 24 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Remisión de la enfermedad.	La tasa de remisión completa a las 24 semanas fue del 19% en el grupo de dosis estándar y del 20,5% en el grupo de dosis reducida (P=0,098 para no inferioridad). Se produjeron tasas similares de remisión parcial y de descenso de las puntuaciones en SLEDAI en ambos grupos. La frecuencia de efectos adversos atribuibles a la medicación de estudio fue de 19% vs 10,3%, respectivamente (P= 0,26). La tasa de infecciones fue de 57,1% en el grupo de dosis	El tratamiento con dosis medias de prednisona obtiene una tasa de respuesta al menos similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con nefritis lúpica. El tratamiento con prednisona aumenta el riesgo de infecciones de forma dosis-dependiente.	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	el cribado y la línea de base), y actividad clínica definida por uno o más de los siguientes síntomas: creatinina sérica >1 mg/dl; hematuria microscópica (>5 glóbulos rojos /alta potencia) y la presencia de cilindros celulares.		estándar vs 35,9% en el grupo de dosis reducida (P= 0,056).		
Badsha – 2003 RS	Pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Prednisona oral sola, aratioprina con y sin prednisona, ciclofosfamida oral con prednisona, azatioprina y ciclofosfamida oral con prednisona y ciclofosfamida intravenosa con prednisona. **Variables de resultado:** Principales: Enfermedad renal y mortalidad.	Los resultados mostraron una mayor eficacia de la terapia combinada metilprednisolona /ciclofosfamida sobre ambas drogas en monoterapia en pacientes con NL. Los resultados mostraron la eficacia de los pulsos de metilprednisolona en diversas manifestaciones del LES, como artritis, erupciones, pleuritis, trombocitopenia, lupus neuropsiquiátrico, hemorragia alveolar y mielitis transversa, entre otras. La eficacia de dosis de 1 gr. durante tres días no parece ser mayor que la de dosis más reducidas de 500, 400 e incluso 100 mg.	Búsqueda: artículos sobre el uso de la metilprednisolona en el LES entre 1966-2002 indexados en PubMed. Los pulsos de metilprednisolona mejoran la respuesta a corto plazo en pacientes con actividad lúpica	1-
Zonana-Nacach – 2000 E. cohortes	Quinientos treinta y nueve pacientes con LES (501 mujeres, 38 hombres)	**Intervención/Control:** Glucocorticoides **Variables de resultado:** Principal: daño.	La dosis acumulada de glucocorticoides se asoció de forma significativa con un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas (P= 0,0001), necrosis avascular (P= 0,0001), cataratas (P= 0,0001), diabetes mellitus (P= 0,04), enfermedad arterial coronaria (P= 0,0009), fibrosis pulmonar (P= 0,006) y deterioro cognitivo/psicosis (P= 0,007). La dosis acumulada de	Las dosis acumuladas de prednisona se asocian con daño orgánico permanente.	2++

Transcurrido menos de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

			prednisona aumentó el riesgo d fracturas osteoporóticas, cataratas y enfermedad arterial coronaria entre 1,7 y 2,5 veces (por cada 10 mg/d durante 10 años). Las dosis altas de prednisona, definidas como ≥ 60 mg/d durante 2 meses, aumentaron el riesgo de osteonecrosis y enfermedad vascular cerebral un 20%. Los pulsos de metilprednisolona solo se asociaron con una mayor frecuencia de psicosis.		
Ruiz-Arruza – 2014 E. cohortes	Doscientos treinta pacientes con LES (206 mujeres, 24 hombres).	**Intervención/Control:** Prednisona. **Variables de resultado:** Principal: daño.	Se encontró asociación entre la dosis acumulada de prednisona y la puntuación total de la escala SLICC al año 5 (P= 0,001), así como con el incremento de SLICC desde la medida basal al año 5 (P= 0,02). Los pacientes con dosis de prednisona >7,5 mg/d tuvieron un mayor riesgo de sufrir daño que los no tratados con prednisona (OR= 5,39; IC95% 1,59-18,27), mientras que el riesgo no fue mayor en los tratados con dosis ≤7,5 mg/d (OR=1,65; IC95% 0,53-5,10). Se obtuvieron resultados similares en relación con el riesgo de sufrir daño atribuible a glucocorticoides (cataratas, diabetes, fracturas osteoporóticas, osteonecrosis): OR 9,9; IC95% 1,1-84 en pacientes tratados con >7,5 mg/d vs no tratados, OR 1,7; IC95% 0,17-17 en los tratados con ≤7,5 mg/d vs no tratados.	Dosis de prednisona inferiores a 7,5 mg/d no causan daño irreversible clínicamente relevante. Los pulsos de metilprednisolona no producen efectos adversos serios, ni daño irreversible	2++

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

			No se encontró ninguna relación entre daño y el tratamiento con metilprednisolona.		
Badsha – 2002 E. cohortes	Cincuenta y cinco pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology que habían recibido un pulso de metilprednisolona para un brote grave (46 mujeres, 9 hombres, media de edad 35,2 años).	**Intervención/Control:** Dosis baja (1-1,5 g) vs dosis alta (3-5 g) de metilprednisolona. **Duración:** 6 meses. **Variables de resultado:** Principales Riesgo de infección.	Ambas pautas mostraron una eficacia similar en reducir la puntuación de SLEDAI y las dosis de prednisona oral. Sin embargo, la pauta de dosis altas se asoció a un riesgo más elevado de sufrir infecciones graves (OR=3,34; IC 95%:1,29-8,65).	El tratamiento con prednisona aumenta el riesgo de infecciones de forma dosis-dependiente.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (Biologic treatment or Biologic therapy or Biologic drugs or Biologic agents or biological or belimumab or rituximab or abatacept or infliximab or tocilizumab or anakinra).tw. 11. 9 and 10 12. *Treatment Outcome/ 13. (Effectiveness or efficacy or indication or Guideline or Indication).tw. 14. appropriate treatment.tw. 15. 12 or 13 or 14 16. 11 and 15 17. limit 16 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 18. limit 17 to (english or spanish) 19. remove duplicates from 18	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	67
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	82

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

	#8. #4 NOT #7 #9. 'biologic treatment':ab,ti OR 'biologic therapy':ab,ti OR 'biologic drugs':ab,ti OR 'biologic agents':ab,ti OR biological:ab,ti OR belimumab:ab,ti OR rituximab:ab,ti ORabatacept:ab,ti OR infliximab:ab,ti OR tocilizumab:ab,ti OR anakinra:ab,ti #10. 'treatment outcome'/mj #11. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR guideline:ab,ti OR indication:ab,ti OR 'appropriate treatment':ab,ti #12. #10 OR #11 #13. #8 AND #9 AND #12 #14. #13 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=(Biologic treatment or Biologic therapy or Biologic drugs or Biologic agents or biological or belimumab or rituximab or abatacept or infliximab or tocilizumab or anakinra) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Topic=(Treatment Outcome) OR Title=(Effectiveness or efficacy or indication or Guideline or Indication or appropriate treatment) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #6 AND #5 AND #4 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	82

Fecha de la búsqueda:

5 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo. Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales. Idiomas: Inglés y español

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

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Navarra S V, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy R a, Jiménez 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.
2. 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.
3. 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.
4. Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta M a. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI. Rev clínica espanõla 2013; 213:42–58.
5. 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.
6. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molinelos 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.
7. Fernández-Nebro A, Marenco JL, Fuente D, Carren L, Olive A. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. Lupus 2012; 21:1063–1076.
8. 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.
9. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltrán-Castillo A, Jiménez-Hernández 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.

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

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Cortés-Hernández J, Egri N, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Etanercept in refractory lupus arthritis: An observational study. Semin Arthritis Rheum 2015.
15. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Navarra – 2011 ECA	Ochocientos sesenta y siete pacientes mayores de 18 años con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology (821 mujeres, 46 hombres, media de edad 35,4 años), enfermedad activa, ANAs o anti-dsADN positivos y en régimen de tratamiento estable durante al menos 30 días.	**Intervención/control:** Belimumab (1 mg/kg ó 10 mg/kg) vs placebo. Duración: 48 semanas. **Variable de resultado:** Principal: Brote.	El 18% de los pacientes con una dosis de 1 mg/kg presentó un brote frente al 23% de los pacientes en la condición placebo (OR= 0,76; IC95% 0,52-1,09; P= 0,1342). Por otro lado, el 14% de los pacientes con una dosis de 10 mg/kg presentó un brote frente al 23% de los pacientes en la condición placebo (OR= 0,57; IC95% 0,39-0,85; P= 0,0055). El tiempo medio hasta el brote fue de 126 días en los pacientes con una dosis de 1 mg/kg presentó un brote frente a los 84 días en el grupo placebo (OR= 0,75; IC95% 0,62-0,90; P= 0,0026). En el caso de los pacientes con una dosis de 10 mg/kg el tiempo medio fue de 119 días (OR= 0,76; IC95% 0,63-0,91; P= 0,0036).	La intervención con belimumab reduce el riesgo de brotes en el LES.	1++
Furie – 2011 ECA	Ochocientos diecinueve pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis	**Intervención/Control:** Belimumab (1mg/kg y 10 mg/kg) vs placebo. **Duración:** 76 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasa de respuesta y actividad del LES.	La tasa de respuesta del belimumab 10 mg/kg fue significativamente mayor que el placebo (43,2% vs a 33,5%, P= 0,017). La tasa de 1 mg/kg fue de 40,6% (P= 0,089). En comparación con los pacientes asignados al grupo placebo, los que recibieron el belimumab 10 mg/kg presentaron una reducción significativa de la actividad de la	El Belimumab es efectivo en pacientes con LES activo que no responde al tratamiento estándar (se excluyen pacientes con nefritis o afectación grave del SNC).	1++

Transcurrido más de 5 años desde su publicación esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

	de estudio (764 mujeres, 55 hombres, media de edad 40,2 años).		enfermedad en la semana 52, medida a través de las escala SLEDAI (46,5% frente a 35,3%, P= 0,006). Los eventos adversos graves (infecciones, anomalías de laboratorio, los tumores malignos y las muertes) fueron comparables entre los grupos.		
Manzi – 2012 Análisis post-hoc de dos ECAS	Ochocientos diecinueve pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis de estudio (764 mujeres, 55 hombres, media de edad 40,2 años). Ochocientos sesenta y siete pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis de estudio (821 mujeres, 46 hombres, media de edad 35,5 años).	**Intervención/Control:** belimumab (1 mg/kg y 10 mg/kg) vs placebo **Duración:** 52 y 76 semanas. **Variables de resultado:** Principal: Manifestaciones articulares.	El Belimumab presentaba un efecto especialmente beneficioso con una diferencia estadísticamente significativa frente al placebo en las manifestaciones articulares (1 mg/kg, P= 0,02).	El LES con manifestaciones articulares puede ser uno de los escenarios clínicos donde el belimumab está más claramente indicado ante la falta de respuesta al tratamiento habitual	1+
Garcia-Carrasco - 2010	Cincuenta y dos pacientes que reúnen al menos cuatro criterios del American College of	**Intervención/Control:** 1 g RTX+ 500 mg de metilprednisolona en los	El uso del RTX se asoció a una reducción significativa en la actividad media de la enfermedad	El uso del rituximab se asocia a una reducción en la actividad de la	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisa

E. cohorte retrospectivo	Reumatology para el LES con trastorno músculo esquelético severo, tratados con anti-CD20 (rituximab) (50 mujeres, dos hombres, media de edad 36 años, media de la duración de la enfermedad 5 años).	días uno y 15. **Duración:** 6 meses **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad.	(P = 0,004) y su eficacia fue mayor en los pacientes con poliartritis erosiva (P = 0,004).	enfermedad, especialmente, en pacientes con poliartritis erosiva	
Merrill – 2010 ECA	Doscientos cincuenta y siete pacientes entre 16 y 75 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, seropositividad (resultados positivos de ANA), enfermedad activa (> 1 en la escala A del BILAG [actividad de la enfermedad grave] o ≥2 en la escala B del BILAG [actividad moderada de la enfermedad]) y un régimen de tratamiento con inmunosupresores estable a la entrada en el estudio (234 mujeres, 23 hombres, media de edad 40,3 años).	**Intervención/Control:** Rituximab (1000 mg) vs placebo (en los días 1, 15, 168 y 182). **Duración:** 52 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Respuesta clínica.	No se observaron diferencias entre el placebo y el rituximab en los criterios de valoración de eficacia primaria, incluida la respuesta BILAG.		1++
Rovin - 2012	Ciento cuarenta y cuatro pacientes entre 16 y 75 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, nefritis lúpica clase III o IV según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society y demostrada por biopsia renal, historial de positividad de ANA y proteinuria.	**Intervención/Control:** Rituximab (1000 mg) vs placebo (en los días 1, 15, 168 y 182). **Duración:** 78 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasa de respuesta renal.	No se observaron diferencias entre el placebo y el rituximab en los criterios de valoración de eficacia primaria. Las tasas de eventos adversos graves, incluyendo infecciones, fueron similares en ambos grupos. La neutropenia, leucopenia, y la hipotensión ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de rituximab.		1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Immunoglobulins/ 11. (immunoglobulins or immunoglobulin or IVIG or Intravenous immunoglobulin).tw. 12. 10 or 11 13. *drug therapy/ 14. (drug therapy or therapy or therapeutic treatment or therapeutic# or indication or treatment#).tw. 15. 13 or 14 16. (effectiveness or efficacy or toxicity or adverse effect# or adverse reaction# or side effect# or security or safety or indication or Guideline# or appropriate treatment).tw. 17. 9 and 12 and 15 and 16 18. limit 17 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 19. limit 18 to (english or spanish) 20. remove duplicates from 19 21. 10 or 11 or 13 or 14 22. 9 and 16 and 21 23. limit 22 to ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" or "therapy (best balance of sensitivity and specificity)") 24. limit 23 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 25. limit 24 to (english or spanish) 26. remove duplicates from 25	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	137

Versión preliminar publicada en línea antes de la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'immunoglobulin'/mj #10. immunoglobulins:ab,ti OR immunoglobulin:ab,ti OR ivig:ab,ti OR 'intravenous immunoglobulin':ab,ti #11. 'drug therapy':ab,ti OR therapy:ab,ti OR 'therapeutic treatment':ab,ti OR therapeutic:ab,ti OR indication:ab,ti OR treatment:ab,ti #12. #9 OR #10 OR #11 #13. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR toxicity:ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR security:ab,ti OR safety:ab,ti OR indication:ab,ti OR guideline:ab,ti OR 'appropriate treatment':ab,ti #14. #8 AND #12 AND #13 #15. #14 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #16. random:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'double blind':ab,ti #17. #14 AND #16 #18. #15 OR #17 #19. #18 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	83
SCI, SSCI	#1. Topic= (Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic= (immunoglobulins) OR Title= (immunoglobulins OR immunoglobulin OR IVIG OR 'Intravenous immunoglobulin' or 'drug therapy' or therapy or 'therapeutic treatment' or therapeutic or indication or treatment) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. Title= (effectiveness or efficacy or toxicity or 'adverse effect' or 'adverse reaction' or 'side effect' or security or safety or indication or Guideline or 'appropriate treatment') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	181

Hay información más actualizada disponible en la versión publicada de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #7. (#6) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

5 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Monova D, Belovezhdov N, Altunkova I, Monov S. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: clinical experience lasting 15 years. Nephron 2002; 90:262–266.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Tufan F, Kamali S, Eren B, Gul A, Inanc M, Ocal L et al. Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases. Clin Rheumatol 2007; 26:1913–1915.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Boletis – 1999 ECA	Catorce pacientes con LES y glomerulonefritis lúpica proliferativa (media de edad 31 años, duración media de la enfermedad 1,5 años).	**Intervención/Control:** Inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (400 mg/kg/mes) vs ciclofosfamida intravenosa. **Duración:** 18 meses. **Variables de resultado:** Principales: Niveles de creatinina y proteinuria.	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos del ensayo.	Las IgIV podrían ser eficaces como terapia de mantenimiento en la glomerulonefritis lúpica, al menos, tanto como el tratamiento con ciclofosfamida.	1-
Monova – 2002 E. observacionales	Ciento dieciséis pacientes con (58 pacientes con glomerulonefritis lúpica o idiopática probada a través de biopsia (74 mujeres, 42 hombres, edad media 38,21 años).	**Intervención/Control:** IgIV (85 mg/kg/día tres veces). **Variables de resultado:** Principales: Remisión completa y parcial de la enfermedad.	La respuesta fue completa en un 31% de los pacientes, parcial en un 41,4% y 27,6 pacientes presentaron enfermedad renal terminal o murieron.	IgIV es eficaz en pacientes con enfermedad activa.	2-
Camara – 2014 E. observacionales	Cincuenta y dos pacientes con LES según los criterios del American College of Reumatology, que recibieron al menos un ciclo de IgIV (42 mujeres, 7 hombres, media de edad 33,3 años).	**Intervención/Control:** IgIV 400mg/kg/día durante 5 días **Variables de resultado:** Principal: Respuesta al tratamiento.	En pacientes con enfermedad activa o infecciones concomitantes, la respuesta fue completa en el 36%, parcial en el 32% y no hubo respuesta en el 32% de los pacientes. En pacientes con la enfermedad refractaria, la respuesta fue completa en el 23%, parcial en el 46% y no hubo respuesta en el 31%.	IgIV es eficaz en pacientes con enfermedad activa y con infección concomitante.	2-
Arnal – 2002 E. observacionales	Cincuenta y nueve pacientes (49 mujeres, 10 hombres, media de edad 29 años) con al menos cuatro criterios del	**Intervención/Control:** Altas dosis de IgIV mensuales (cada curso constaba de 2 g/kg de peso	La IgIV fue administrada en 31 pacientes. Se observó una respuesta transitoria en el 65% de los pacientes (una respuesta	Las IgIV pueden ser eficaces en pacientes con trombocitopenia grave asociada al LES, siendo	3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

	American College of Reumatology para el LES o con diagnóstico incompleto para el LES (tres criterios) asociado con trombocitopenia púrpura autoinmune (definida como recuento de plaquetas <50 × 109/L en al menos 2 veces consecutivas).	corporal de dos a cinco días). **Duración:** de dos a cinco días. **Variables de resultado:** Principales: Respuesta al tratamiento.	completa en el 39% y una respuesta parcial en el 26% de los pacientes). Se obtuvo un recuento de plaquetas ≥50 × 109/l en una media de 4,6±2,8 días. No se observó una respuesta sostenida en el tiempo.	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.	
Francioni – 1994 E. observacionales	Doce pacientes (10 mujeres y dos hombres, media de edad 29,41) con diagnóstico de LES según los criterios del American College of Reumatology.	**Intervención/Control:** Altas dosis de IgIV mensuales (cada dosis constaba de 2 g/kg de peso corporal; 400 mg/kg durante 5 días). **Duración:** 24 meses. **Variables de resultado:** Principales: Secundarias:	Se observó una respuesta clínica beneficiosa en el 11 de los 12 pacientes. La puntuación media de la actividad de la enfermedad disminuyó después del tratamiento con IgIV de 10,25±5,05 a 5,8±3,46 (P< 0,01).	El tratamiento con IgIV a dosis altas se asocia con una mejoría clínica y una disminución de la actividad de la enfermedad.	2-
Tufan – 2007 E. observacionales	Treinta y ocho pacientes (25 mujeres y 13 hombre, media de edad 38 años) con enfermedades autoinmunes (19 pacientes con LES, 10 con granulomatosis de Wegener según los criterios del American College of Reumatology, seis con dermatomiositis, uno con polimiositis, uno con dermatomiositis juvenil, y tres con síndrome antifosfolipídico)	**Intervención/Control:** altas dosis de IgIV mensuales (cada dosis constaba de 2 g/kg de peso corporal administradas durante 5 días consecutivos a 50 mg/kg/h) **Variables de resultado:** Principales: eventos adversos.	Eventos adversos leves (escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza y dolor de espalda) se observaron en pocos casos durante las infusiones de dosis altas de IgIV. La infusión se detuvo y continuó más lentamente y terminó sin incidentes en estos casos.	Los riesgos inherentes al uso de IgIV pueden reducirse si se aplican ciertas medidas preventivas como un adecuado tiempo de infusión.	2-

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

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda utilizada es la misma de la pregunta "¿Qué tratamientos inmunosupresores no biológicos son efectivos en lupus extrarrenal?"

Fecha de la búsqueda:

16 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: Estudio transversal, RS, GPC.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Navarra S V, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy R a, Jiménez 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.
3. 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.

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

4. Pego-Reigosa J, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S et al. Efficacy and Safety of Nonbiologic Immunosuppressants in the Treatment of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65:1775–1185.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Navarra – 2011 ECA	Ochocientos sesenta y siete pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis de estudio (821 mujeres, 46 hombres, media de edad 35,5 años).	**Intervención/Control:** Belimumab (1mg/kg y 10 mg/kg) vs placebo. **Duración:** 52 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasa de respuesta y actividad del LES.	La tasa de respuesta del belimumab 1 mg/kg fue significativamente mayor que el placebo (51 % vs 44%, OR: 1,55, IC95% 1,10 -2,19; P = 0,0129). La tasa de 10 gr/kg fue de 58% (OR: 1,83, IC95% 1,30 -2,59; P = 0,0006) en la semana 52. En comparación con los pacientes asignados al grupo placebo, los que recibieron el belimumab 1 mg/kg presentaron una reducción significativa de la actividad de la enfermedad en la semana 52, medida a través de las escala SLEDAI (53%, OR: 1,51, IC95% 1,07 -2,14; P = 0,0189 vs a 46%). La reducción en el grupo de belimumab 10 mg fue del 58% (OR: 1,71, IC95% 1,21 -2,41). Las tasas de eventos adversos fueron similares en los grupos que recibieron belimumab y placebo.	El Belimumab es efectivo en pacientes con LES activo que no responde al tratamiento estándar (se excluyen pacientes con nefritis o afectación grave del SNC).	1++
Furie – 2011 ECA	Ochocientos diecinueve pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de	**Intervención/Control:** Belimumab (1mg/kg y 10 mg/kg) vs placebo. Duración: 76 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasa de respuesta y actividad del LES.	La tasa de respuesta del belimumab 10 mg/kg fue significativamente mayor que el placebo (43,2% vs a 33,5%, P= 0,017). La tasa de 1 mg/kg fue de 40,6% (P= 0,089). En comparación con los pacientes asignados al grupo placebo, los que recibieron el belimumab 10 mg/kg	El Belimumab es efectivo en pacientes con LES activo que no responde al tratamiento estándar (se excluyen pacientes con nefritis o afectación grave del SNC).	1++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica su vigencia no ha sido revisada

	ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis de estudio (764 mujeres, 55 hombres, media de edad 40,2 años).		presentaron una reducción significativa de la actividad de la enfermedad en la semana 52, medida a través de las escala SLEDAI (46,5% frente a 35,3%, P= 0,006). Los eventos adversos graves (infecciones, anomalías de laboratorio, los tumores malignos y las muertes) fueron comparables entre los grupos.		
Pego-Reigosa JM – 2013 RS	Pacientes con LES extrarrenal.	**Intervención/Control:** Inmunosupresores no biológicos. **Variables de resultado:** Principales: Eficacia y seguridad.	Las conclusiones a las que llega son: - Varios inmunosupresores han demostrado su seguridad y eficacia en el LES extrarrenal. - No puede recomendarse un inmunosupresor específico para cada manifestación particular aunque la ciclofosfamida (CIC) debería tenerse en cuenta para los casos más graves y el metotrexate (MTX) podría ser la primera opción en la mayoría de los pacientes con LES moderadamente activo.	La búsqueda se realizó sobre la literatura indexada entre 1961 y octubre 2011 en Medline y Embase, Cohrane sobre la eficacia y seguridad de los inmunosupresores no biológicos en el tratamiento del LES extrarrenal	1+
Merrill – 2010 ECA	Doscientos cincuenta y siete pacientes entre 16 y 75 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, seropositividad (resultados positivos de ANA), enfermedad activa (> 1 en la escala A del BILAG [actividad de la enfermedad grave] o ≥2 en la escala B del BILAG [actividad moderada de la enfermedad]) y un régimen de tratamiento con inmunosupresores estable a la	**Intervención/Control:** Rituximab (1000 mg) vs placebo (en los días 1, 15, 168 y 182). **Duración:** 52 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Respuesta clínica.	No se observaron diferencias entre el placebo y el rituximab en los criterios de valoración de eficacia primaria, incluida la respuesta BILAG.		1++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisa

	entrada en el estudio (234 mujeres, 23 hombres, media de edad 40,3 años).				
Rovin - 2012	Ciento cuarenta y cuatro pacientes entre 16 y 75 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, nefritis lúpica clase III o IV según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society y demostrada por biopsia renal, historial de positividad de ANA y proteinuria.	**Intervención/Control:** Rituximab (1000 mg) vs placebo (en los días 1, 15, 168 y 182). **Duración:** 78 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasa de respuesta renal.	No se observaron diferencias entre el placebo y el rituximab en los criterios de valoración de eficacia primaria. Las tasas de eventos adversos graves, incluyendo infecciones, fueron similares en ambos grupos. La neutropenia, leucopenia, y la hipotensión ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de rituximab.		1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (effectiveness or efficacy or toxicity or adverse effect# or adverse reaction# or side effect# or security or safety or indication or Guideline# or appropriate treatment).tw. 11. *Plasmapheresis/ 12. (plasmapheresis or plasma exchange or apheresis).tw. 13. 11 or 12 14. 9 and 10 and 13 15. limit 14 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 16. limit 15 to (english or spanish) 17. remove duplicates from 16	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	44
Embase	#14. #13 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim #13. #8 AND #11 AND #12 #1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	29

Esta recomendación es anterior a la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'plasmapheresis'/mj #10. plasmapheresis:ab,ti OR 'plasma exchange':ab,ti OR apheresis:ab,ti #11. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR toxicity:ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR security:ab,ti OR safety:ab,ti OR indication:ab,ti OR guideline:ab,ti OR 'appropriate treatment':ab,ti #12. #9 OR #10		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=(effectiveness or efficacy or toxicity or 'adverse effect' or 'adverse reaction' or 'side effect' or security or safety or indication or Guideline or 'appropriate treatment') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. Topic=(Plasmapheresis) OR Title=(plasmapheresis or plasma exchange or apheresis) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	25

Fecha de la búsqueda:

5 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

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

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok a, Domschke W et al. Prospective randomized trial of two different immunoadsorbers in severe systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 1998; 11:495–501.
9. 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.
10. 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.
11. Soerensen H, Schneidewind-Mueller J-M, Lange D, Kashiwagi N, Franz M, Yokoyama T et al. Pilot clinical study of Adacolumn cytapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2006; 26:409–415.
12. 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.

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

13. 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.
14. 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.
15. Euler H, Guillevin L. Plasmapheresis and subsequent pulse cyckiphosphamide in severe systemic lupus erythematosus. Ann Médecine Interne 1994; 145:296–302.
16. 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.
17. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998; 41:414–420.
18. 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.
19. Meinão I, Sato E, Andrade L, Ferraz M, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus 1996; 5:237–241.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. PLoS One 2013; 8:e55275.
25. 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.
26. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30:1215–1221.
27. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease

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

activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2014; 34:341–345.

28. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Ruiz-Irastorza - 2010 RS	Pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Antipalúdicos: hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CQ). **Variables de resultado:** Principal: Actividad del LES Secundarias: Trombosis y daño irreversible. Efectos secundarios.	Se obtuvo un alto grado de evidencia para la reducción de la actividad en pacientes con LES, tanto dentro como fuera del embarazo, y, de forma muy llamativa, para una disminución de la mortalidad superior al 50% en pacientes tratados con HCQ y/o CQ. Se obtuvo una moderada la evidencia sobre el efecto protector frente a las trombosis y frente a la aparición de daño irreversible. Se obtuvo un alto grado de evidencia para la seguridad del tratamiento con antipalúdicos. La tasa de toxicidad por antipalúdicos es baja y poco grave, fundamentalmente a nivel gastrointestinal y cutáneo. La tasa de suspensión del tratamiento antipalúdico por efectos adversos se calculó en un 15%, con una menor probabilidad de suspensión del tratamiento con HCQ que con CQ (HR=0,62; IC95%:0,40-0,96). La HCQ presenta una mayor seguridad global que la CQ. En relación con la toxicidad retiniana, el incremento de riesgo de maculopatía definitiva en pacientes tratados con CQ frente a	Búsqueda: artículos en inglés indexados entre 1982 y 2007 en MEDLINE y EMBASE. El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia en pacientes con LES. El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas en pacientes con LES. Los antipalúdicos tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos. La toxicidad de la CQ es superior a la de la HCQ, particularmente la retiniana.	2++

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

			aquéllos tratados con HCQ fue significativo (OR=25,88; IC95%:6,05-232,28; P<0,001).		
Lewis – 1992 ECA	Cuarenta y seis pacientes mayores de 16 años con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology, con biopsia renal.	**Intervención/Control:** Terapia estándar (60 mg/día de prednisona durante cuatro semanas + 2 mg/kg/día de ciclofosfamida) vs terapia estándar + plasmaféresis **Duración:** 136 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasas de remisión.	No se observaron diferencias en las tasas de empeoramiento ni remisión de la enfermedad, global y renal.	La adición de plasmaféresis a la terapia estándar con prednisona no mejora el curso de los pacientes con LES y nefritis lúpica grave.	1++
Wallace - 1998 ECA	Dieciocho pacientes mayores de 16 años con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology con biopsia renal clase III o IV (17 mujeres, un hombre, media de edad 32,5 años).	**Intervención/Control:** Seis dosis de ciclofosfamida + tres sesiones de plasmaféresis (60 ml/kg) al día por cada ciclo de ciclofosfamida vs seis dosis de ciclofosfamida. **Duración:** Ocho meses. **Variables de resultado:** Principal: Tasas de remisión. Secundarias: Cambios serológicos.	Dos de nueve pacientes en cada grupo desarrollaron enfermedad renal en etapa terminal y 3/9 pacientes en cada grupo presentaron una remisión renal a los 24 meses. Los niveles de albúmina sérica y C3, y las puntuaciones SLAM mejoraron en ambos grupos (P= 0,001, P= 0,02, P= 0,01) respectivamente) y el nivel de anti-DNA en los pacientes con plasmaféresis (P= 0.025).	La adición de plasmaféresis a la terapia con ciclofosfamida no mejora el curso de los pacientes con nefritis lúpica proliferativa.	1++
Wei - 1983 ECA	Veinte pacientes entre 18 y 65 años que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES, con aclaramiento de la creatinina superior a 20 ml/min y dosis estables durante al menos una semana de fármacos antinflamatorios no esteroides y/o corticoides en dosis inferiores o iguales a 1 mg/kg de peso (ocho mujeres, 12 hombres).	**Intervención/Control:** Seis recambios plasmáticos (cuatro litros) vs sesiones de reinfusión sin recambio plasmático. **Duración:** Seis sesiones durante dos semanas. **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad. Secundarias: Cambios serológicos.	Dieciséis de los 18 pacientes que completaron el estudio mejoraron o se mantuvieron estables, sin diferencias entre el grupo de recambio y el control. El recambio plasmático generó una reducción significativa en los niveles de IgG, IgM, IgA y los complejos inmunes circulantes (P< 0,01 para cada medida) , estas medidas volvieron a los niveles basales tras cuatro semanas del tratamiento.	El recambio plasmático no mejora el curso de los pacientes con LES.	1++

Transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y vigencia no ha sido revisa

Gaubitz - 1988 ECA	Veinte pacientes entre 16 y 65 años que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES, enfermedad activa (>15 puntos SLAM o un incremento > 5 en tres meses, o afección de moderada a grave de órganos), dosis estable de corticoides (16 mujeres, cuatro hombres, media de edad 35,85).	**Intervención/Control:** Dos columnas de inmunoabsorción (2,500 ml, IMPH-350 o Ig-Therasorb). **Duración:** Tres veces a lo largo de tres-cinco días. **Variables de resultado:** Principales: Actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento.	Las puntuaciones en la actividad de la enfermedad (SLAM) disminuyeron en el grupo de IMPH-350 de 14,3 ± 5,6 en la línea base, a 9,2 ± 6,2 después de un mes y 9,4 ± 3,9 después de seis meses. En el grupo de Ig-Therasorb fueron de 18,3 ± 5,5 a 11,2 ± 7,6 al mes y a 9,2 ± 2,9 a los seis meses. Cinco de 10 pacientes en el grupo IMPH-350 y 8/10 en el grupo de Ig-Therasorb cumplieron los criterios de respuesta.	Los resultados indican que la inmunoabsorción es una opción adicional en el tratamiento de LES grave.	1+
Schiel - 1997 E. cohorte	Veintiún pacientes con LES (17 mujeres, cuatro hombres, media de edad 37,9 años, duración media de la enfermedad 9,4 años).	**Intervención/Control:** ciclosporina (2,5 mg/kg/día) + plamaféresis (siete a 15 sesiones cada dos-tres días). **Variables de resultado:** Principales: Síntomas clínicos y eventos adversos.	Los síntomas clínicos mejoraron en dos-cuatro semanas. No se observaron eventos adversos graves.	La terapia sincronizada con plasmaféresis es útil en la inducción rápida de una disminución de la actividad clínica en el LES.	2-
Soerensen - 2006 E. cohorte	Dieciocho pacientes entre 18 y 75 años con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology y actividad moderada (SLEDAI ≥8) (100% mujeres, media de edad 47,2 años).	**Intervención/Control:** Citaféresis extracorpórea (sistema Adacolumn una vez a la semana durante cinco semanas consecutivas). **Duración:** Seis semanas. **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad. Secundarias: Cambios serológicos y eventos adversos.	La media del SLEDAI disminuyó de 16 al inicio del estudio a seis en la semana 11 (10 semanas después de la primera aféresis) (P< 0,001). Se observaron mejoras significativas en los sistemas musculoesquelético y dérmico. No se informaron eventos adversos graves.	La citaféresis extracorpórea es una opción adicional en el tratamiento de LES.	2+
Soltesz - 2002 E. cohorte	Ocho pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology (siete mujeres,	**Intervención/Control:** plasmaféresis (100 ml/kg) + metilprednisolona (1 mg/kg/día) + ciclofosfamida	La eficacia terapéutica de la plasmaféresis se indica por una disminución significativa de las puntuaciones SLEDAI (P< 0,01)	La terapia sincronizada con plasmaféresis es útil en la disminución de la actividad en el LES.	2+

Transcurrido máximo 5 años desde su publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

	un hombre, media de edad 33 años, duración media de la enfermedad 3,5 años).	intravenosa (800 mg tras la última sesión de plasmaféresis) **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad.	después del tratamiento. Las concentraciones de anti-dsDNA eran altos antes de la plasmaféresis y se cambian en paralelo con actividad de la enfermedad durante la plasmaféresis (P< 0,01).		
Bambauer - 2000 E. cohorte	Veintiocho pacientes con LES (24 mujeres, cuatro hombres media de edad 36,3).	**Intervención/Control:** Recambio plasmático terapéutico (de siete a 15 sesiones cada dos-tres días) + ciclosporina **Duración:** Cinco años. **Variables de resultado:** Principal: actividad clínica.	El tratamiento combinado resultó en una mejora clínica más rápida (artralgia, artritis, pleuritis, implicación cardiaca, neutopsiquiátrica y hematológica).	La terapia sincronizada con plasmaféresis es útil en la inducción rápida de una disminución de la actividad clínica en el LES.	2-
Sugimoto -2006 E. cohorte	Seis pacientes (cinco mujeres y una hombre, media de edad 25,7 años) con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology y diagnóstico de nefritis lúpica comprobada con biopsia renal.	**Intervención/Control:** Corticosteroides orales (prednisolona una mg/kg/día) y plasmaféresis (Immusorba PH - 350; 2 L de plasma dos veces por semana durante dos semanas). **Duración:** 12 meses **Variables de resultado:** Principales: Cambios serológicos.	Los títulos anti-DNA disminuyeron significativamente tras la plasmaféresis de 79,5 ± 97,7 U/ml en el pre a 6,6 ± 5,8 U/ml 12 meses después del tratamiento (P< 0,05). La proteinuria disminuyó de 2,2 ± 1,7 g/día a 0,4 ± 0,6 g/día tras el tratamiento (P< 0,001).	En combinación con el tratamiento con corticosteroides, la plasmaféresis parece un tratamiento efectivo y seguro para la nefritis lúpica	2-
Euler - 1994 E. cohorte	Catorce pacientes con LES que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES (100% mujeres, media de edad 29 años, duración de la enfermedad cuatro años).	**Intervención/Control:** plasmaféresis (tres x 60 mg/kg) + altas dosis de ciclofofamida intravenosa (36 mg/kg, seis horas después de la plasmaféresis y en los días cuatro y cinco) + ciclofosfamida oral (2-5 mg/kg/día durante seis meses). **Duración:** seis meses. **Variables de resultado:** Principal: Actividad clínica.	Se obtuvo una rápida mejoría en los 14 pacientes. La elevada media de la escala SLAM decayó de 28,4 en el pretratamiento a 14,7 a las cuatro semanas y 8,9 a los seis meses.	La terapia sincronizada con plasmaféresis es útil en la inducción rápida de una disminución de la actividad en el LES.	2+
Danieli - 2002	Veintiocho pacientes con LES	**Intervención/Control:**	Al final del periodo de tratamiento,	La terapia sincronizada	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisa

E. caso-control.	de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology, con biopsia renal (100% mujeres).	Plasmaféresis (50ml/kg, en los días uno a tres) y ciclofosfamida intravenosa (750 mg/m2) seis horas después de la tercera sesión (el tratamiento se repitió cada seis meses) vs ciclofosfamida intravenosa (750 mg/m2 cada seis meses). **Duración:** Cuatro años. **Variables de resultado:** Principal: Tasa de remisión:	el 75% de los pacientes en el grupo de plasmaféresis presentaban una remisión completa, frente al 31% de los pacientes del grupo de ciclofosfamida sola (P< 0,02); mientras que a largo plazo los porcentajes se mantuvieron similares (41% vs 50%).	con plasmaféresis es útil en la inducción de una respuesta de remisión en pacientes con nefritis lúpica proliferativa.	
Aringer - 1998 E. caso-control	Veintiún pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology y bajo tratamiento con ciclofosfamida intravenosa (19 mujeres, dos hombres, media de edad 30,2 años).	**Intervención/Control:** plasmaféresis (cuatro-seis sesiones en dos semanas) + ciclofosfamida (0,5-0,75 g/m2 en intervalos de cuatro semanas durante tres-seis meses) vs ciclofosfamida (0,5-0,75 g/m2 en intervalos de cuatro semanas durante tres-seis meses). **Duración:** Un año. **Variables de resultado:** Principal: Riesgo de infección.	Siete de los nueve pacientes tratados con plasmaféresis tenían infecciones bacterianas o virales graves, incluyendo tres casos de infecciones por citomegalovirus. Entre los 12 pacientes tratados con ciclofosfamida, sólo dos tenían infecciones graves (P< 0,01). La eficacia del tratamiento, sin embargo, fue similar para ambos grupos.	Los pacientes con LES que se han sometido a plasmaféresis a largo plazo deben ser estrechamente monitorizados para infecciones.	2++
Meinão – 1996 ECA	Veinticuatro pacientes que cumplían los criterios del American College of Reumatology para el LES, sin manifestaciones de riesgo vital (21 mujeres, dos hombres, media de edad 31,7 años y media de la duración de la enfermedad 2,6 años).	**Intervención/control:** 250 mg/día cloroquina (CQ) vs placebo. **Duración:** 12 meses. **Variables de resultados:** Principales: Exacerbación de los síntomas. Brotes.	El 18% de los pacientes de HQ y el 83% del placebo presentaron exacerbación de la enfermedad (P< 0,01). A lo largo del estudio, se observó que la implicación articular era más frecuente en el grupo placebo (en un 67% de los pacientes en el grupo placebo, P= 0,001).	La CQ previene los brotes en pacientes con LES y la implicación articular.	1+
The Canadian Hydroxychloroquine Study Group – 1991	Cuarenta y siete pacientes que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES	**Intervención/control:** Dosis habitual de hidroxicloroquina (HCQ) vs placebo.	El riesgo relativo de brotes entre los pacientes que tomaban placebo fue 2,5 veces mayor que los pacientes que tomaban HCQ (IC95% 1,08-	La intervención con HCQ reduce el riesgo de brotes en el LES.	1++

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

ECA	(46 mujeres, un hombre, media de edad 44,5 años).	**Duración:** 6 meses. **Variable de resultado:** Principal: Brotes.	5,58; P= 0,02).		
Bootsma - 1995 ECA	Cuarenta y seis pacientes mayores de 18 años que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES (40 mujeres, seis hombres, media de edad 36,4 años), no embarazadas y sin contraindicaciones para el tratamiento con corticosteroides.	**Intervención/control:** 30 mg de prednisona adicionales a su tratamiento habitual a vs tratamiento habitual. **Duración:** 18 meses. **Variable de resultado:** Principal: Recaída.	El riesgo acumulado de recaída tras un aumento significativo de los anti-dsADN fue mayor para el grupo de tratamiento habitual que para el grupo de prednisona (20 vs 2, P< 0,001)	El tratamiento con prednisona previene la recaída asociada al aumento de los niveles de anti-dsADN.	1+
Tseng – 2006 ECA	Cuarenta y un pacientes que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES LES (37 mujeres, cuatro hombres, media de edad 34,9 años), historia de anti-dsADN positivo, enfermedad inactiva y que no recibían una dosis superior a 15 mg de prednisona.	**Intervención/control:** Prednisona (30 mg durante dos semanas, 20 mg durante una semana y 10 mg durante una semana) vs placebo. **Duración:** 4 semanas. **Variable de resultado:** Principal: Brote.	En el grupo placebo, el 30% de los pacientes experimentó una exacerbación grave, sin embargo, ninguno de los pacientes en el grupo de tratamiento presentó este tipo de brote (P= 0.0086). En relación a los niveles de anti-dsADN, en el subgrupo con altos niveles del anticuerpo, ninguno de los pacientes que tomaba prednisona tuvo un brote severo, mientras que el 38% de los pacientes que recibieron placebo sí (P= 0,07). En el subgrupo con bajos niveles del anticuerpo, ninguno de los pacientes que tomaba prednisona tuvo un episodio grave, mientras que el 14% de los pacientes que recibieron placebo sí (P= 0,16).	El tratamiento a corto plazo con prednisona previene la recaída graves del LES.	1++
Ghaussy et al 2003 Estudio trasversal comparativo	Pacientes con diagnóstico de LES N=125 50% hispanos 95%mujer	**Evaluación:** asociación entre fumar o haber fumado con la actividad y el daño del LES. **Variables de resultado:** Principales: actividad del LES y daño asociado al	Fumador vs. no fumador: Actividad LES: media 15,63 ± 7,78 vs. 9,03 ± 5,75 (P=0,001) Asociación entre mayor actividad LES con mayor nº paquetes/año (P= 0,003) y mayor nº paquetes /año previo (P= 0,03)	Realizan 3 puntos de medición para hacer medias ya que los efectos no se dan a corto plazo. Definiciones del hábito tabáquico: fumador	3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

		LES. Secundarias: intensidad del hábito tabáquico.		actual: al menos un cigarro al mes en los 3 meses consecutivos previos a la entrevista. Exfumador: no haber fumado durante el año previo a la entrevista. No fumador: no explícito.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (Prevention or preventive measures or vaccination or reactivation or reactivate or flare prevention).tw. 11. 9 and 10 12. (Effectiveness or efficacy).tw. 13. 11 and 12 14. limit 13 to (english or spanish) 15. remove duplicates from 14	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	71
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR ortransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. prevention:ab,ti OR 'preventive measures':ab,ti OR vaccination:ab,ti OR reactivation:ab,ti OR reactivate:ab,ti OR 'flare prevention':ab,ti #10. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti #11. #8 AND #9 AND #10 #12. #11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	144

No ha sido modificado 5 años después de la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	[embase]/lim		
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=(Prevention or preventive measures or vaccination or reactivation or reactivate or flare prevention) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=(Effectiveness or efficacy) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	8

Fecha de la búsqueda:

19 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.

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

3. Meinão I, Sato E, Andrade L, Ferraz M, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus 1996; 5:237–241.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. PLoS One 2013; 8:e55275.
9. 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.
10. 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.
11. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30:1215–1221.
12. 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.
13. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Ruiz-Irastorza - 2010 RS	Pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Antipalúdicos: hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CQ). **Variables de resultado:** Principal: Actividad del LES Secundarias: Trombosis y daño irreversible. Efectos secundarios.	Se obtuvo un alto grado de evidencia para la reducción de la actividad en pacientes con LES, tanto dentro como fuera del embarazo, y, de forma muy llamativa, para una disminución de la mortalidad superior al 50% en pacientes tratados con HCQ y/o CQ. Se obtuvo una moderada la evidencia sobre el efecto protector frente a las trombosis y frente a la aparición de daño irreversible. Se obtuvo un alto grado de evidencia para la seguridad del tratamiento con antipalúdicos. La tasa de toxicidad por antipalúdicos es baja y poco grave, fundamentalmente a nivel gastrointestinal y cutáneo. La tasa de suspensión del tratamiento antipalúdico por efectos adversos se calculó en un 15%, con una menor probabilidad de suspensión del tratamiento con HCQ que	Búsqueda: artículos en inglés indexados entre 1982 y 2007 en MEDLINE y EMBASE. El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia en pacientes con LES. El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas en pacientes con LES. Los antipalúdicos tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos. La toxicidad de la CQ es superior a la de la HCQ, particularmente la retiniana.	2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			con CQ (HR=0,62; IC95%:0,40-0,96). La HCQ presenta una mayor seguridad global que la CQ. En relación con la toxicidad retiniana, el incremento de riesgo de maculopatía definitiva en pacientes tratados con CQ frente a aquéllos tratados con HCQ fue significativo (OR=25,88; IC95%:6,05-232,28; P<0,001).		
Meinão – 1996 ECA	Veinticuatro pacientes que cumplían los criterios del American College of Reumatology para el LES, sin manifestaciones de riesgo vital (21 mujeres, dos hombres, media de edad 31,7 años y media de la duración de la enfermedad 2,6 años).	**Intervención/control:** 250 mg/día cloroquina (CQ) vs placebo. **Duración:** 12 meses. **Variables de resultados:** Principales: Exacerbación de los síntomas. Brotes.	El 18% de los pacientes de HQ y el 83% del placebo presentaron exacerbación de la enfermedad (P< 0,01). A lo largo del estudio, se observó que la implicación articular era más frecuente en el grupo placebo (en un 67% de los pacientes en el grupo placebo, P= 0,001).	La CQ previene los brotes en pacientes con LES y la implicación articular.	1+
The Canadian Hydroxychloroquine Study Group – 1991 ECA	Cuarenta y siete pacientes que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES (46 mujeres, un hombre, media de edad 44,5 años).	**Intervención/control:** Dosis habitual de hidroxicloroquina (HCQ) vs placebo. **Duración:** 6 meses. **Variable de resultado:** Principal: Brotes.	El riesgo relativo de brotes entre los pacientes que tomaban placebo fue 2,5 veces mayor que los pacientes que tomaban HCQ (IC95% 1,08-5,58; P=0,02).	La intervención con HCQ reduce el riesgo de brotes en el LES.	1++
Bootsma - 1995 ECA	Cuarenta y seis pacientes mayores de 18 años que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES (40 mujeres, seis hombres, media de edad 36,4 años), no embarazadas y sin contraindicaciones para el	**Intervención/control:** 30 mg de prednisona adicionales a su tratamiento habitual a vs tratamiento habitual. **Duración:** 18 meses. **Variable de resultado:** Principal: Recaída.	El riesgo acumulado de recaída tras un aumento significativo de los anti-dsADN fue mayor para el grupo de tratamiento habitual que para el grupo de prednisona (20 vs 2, P< 0,001).	El tratamiento con prednisona previene la recaída asociada al aumento de los niveles de anti-dsADN.	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	tratamiento con corticosteroides.				
Tseng – 2006 ECA	Cuarenta pacientes que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES LES (37 mujeres, cuatro hombres, media de edad 34,9 años), historia de anti-dsADN positivo, enfermedad inactiva y que no recibían una dosis superior a 15 mg de prednisona.	**Intervención/control:** Prednisona (30 mg durante dos semanas, 20 mg durante una semana y 10 mg durante una semana) vs placebo. **Duración:** 4 semanas. **Variable de resultado:** Principal: Brote.	En el grupo placebo, el 30% de los pacientes experimentó una exacerbación grave, sin embargo, ninguno de los pacientes en el grupo de tratamiento presentó este tipo de brote (P= 0.0086). En relación a los niveles de anti-dsADN, en el subgrupo con altos niveles del anticuerpo, ninguno de los pacientes que tomaba prednisona tuvo un brote severo, mientras que el 38% de los pacientes que recibieron placebo sí (P= 0,07). En el subgrupo con bajos niveles del anticuerpo, ninguno de los pacientes que tomaba prednisona tuvo un episodio grave, mientras que el 14% de los pacientes que recibieron placebo sí (P= 0,16).	El tratamiento a corto plazo con prednisona previene la recaída graves del LES.	1++
Ghaussy et al 2003 Estudio trasversal comparativo	Pacientes con diagnóstico de LES N=125 50% hispanos 95%mujer	**Evaluación:** asociación entre fumar o haber fumado con la actividad y el daño del LES. **Variables de resultado:** Principales: actividad del LES y daño asociado al LES. Secundarias: intensidad del hábito tabáquico.	Fumador vs. no fumador: Actividad LES: media 15,63 ± 7,78 vs. 9,03 ± 5,75 (P=0,001) Asociación entre mayor actividad LES con mayor nº paquetes/año (P= 0,003) y mayor nº paquetes /año previo (P= 0,03)	Realizan 3 puntos de medición para hacer medias ya que los efectos no se dan a corto plazo. Definiciones del hábito tabáquico: fumador actual: al menos un cigarro al mes en los 3 meses consecutivos previos a la entrevista. Exfumador: no haber fumado durante el año previo a la entrevista. No fumador: no explícito.	3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. (lupus erythematosus or Lupus nephritis).tw. 6. *Lupus Nephritis/ 7. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 8. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 9. 7 or 8 10. Or/ 1-6 11. 10 not 9 12. *Fatigue/ 13. *Asthenia/ 14. (fatigue or asthenia or tiredness).tw. 15. Or/ 12-14 16. *Rehabilitation/ 17. *Psychotherapy/ 18. *Physical Therapy Modalities/ 19. (therapy or Rehabilitation or drug therapy or psychology or Therap* intervention* or exercise* or diet therapy or psychotherap*).tw. 20. (physic* adj2 therap*).tw. 21. (psycholog* adj2 (therap* or treatment* or intervention*)).tw. 22. Or/ 16-21 23. 11 and 15 and 22 24. limit 23 to (english or Spanish) 25. remove duplicates from 24	Inicio de la base de datos hasta junio de 2014	84
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/mj #2. 'lupus erythematosus nephritis'/mj #3. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti OR 'lupus erythematosus':ab,ti OR 'lupus nephritis':ab,ti #4. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4	Inicio de la base de datos hasta junio de 2014	161

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

	#6. 'skin lupus erythematosus'/mj OR 'kidney transplantation'/mj OR 'chronic kidney failure'/mj #7. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #8. #6 OR #7 #9. #5 NOT #8 #10. 'asthenia'/mj #11. fatigue:ab,ti OR asthenia:ab,ti OR tiredness:ab,ti #12. #10 OR #11 #13. 'rehabilitation'/mj OR 'psychotherapy'/mj OR 'physiotherapy'/mj #14. therapy:ab,ti OR rehabilitation:ab,ti OR 'drug therapy':ab,ti OR psychology:ab,ti OR 'therap intervention':ab,ti OR exercise:ab,ti OR 'diet therapy':ab,ti OR psychotherap:ab,ti #15. (physic NEAR/2 therapy):ab,ti #16. (psychology NEAR/2 (therapy OR treatment OR intervention)):ab,ti #17. #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18. #9 AND #12 AND #17 #19. #18 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
PsycInfo	S1. TI ((Systemic Lupus Erythematosus) or (SLE)) OR AB ((Systemic Lupus Erythematosus) or (SLE)) S2. TI Lupus Nephritis OR AB Lupus Nephritis S3. S1 OR S2 S4. TI ((cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation)) OR AB ((cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation)) S5. S3 NOT S4 S6. MM "Fatigue" S7. MM "Asthenia" S8. TI ((fatigue or asthenia or tiredness)) OR AB ((fatigue or asthenia or tiredness)) S9. MM "Rehabilitation" S10. MM "Psychotherapy" S11. MM "Physical Treatment Methods" S12. TI ((therapy or Rehabilitation or drug therapy or psychology or Therapy intervention or exercise or diet therapy or psychotherapy)) OR AB ((therapy or Rehabilitation or drug therapy or psychology or Therapy intervention or exercise or diet therapy or psychotherapy)) S13. S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 S14. S5 AND S13 S15. S14 S16. S6 OR S7 OR S8 S17. S9 OR S10 OR S11 OR S12 S18. S5 AND S16 AND S17 S19. S18 Limitadores - Idioma: English, Spanish	Inicio de la base de datos hasta junio de 2014	5

Hasta transcurridos 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cinahl	S1. TI ((Systemic Lupus Erythematosus) or (SLE)) OR AB ((Systemic Lupus Erythematosus) or (SLE)) S2. TI Lupus Nephritis OR AB Lupus Nephritis S3. S1 OR S2 S4. TI ((cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation)) OR AB ((cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation)) S5. S3 NOT S4 S6. MM "Fatigue" S7. MM "Asthenia" S8. TI ((fatigue or asthenia or tiredness)) OR AB ((fatigue or asthenia or tiredness)) S9. MM "Rehabilitation" S10. MM "Psychotherapy" S11. MM "Physical Treatment Methods" S12. TI ((therapy or Rehabilitation or drug therapy or psychology or Therapy intervention or exercise or diet therapy or psychotherapy)) OR AB ((therapy or Rehabilitation or drug therapy or psychology or Therapy intervention or exercise or diet therapy or psychotherapy)) S13. S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 S14. S5 AND S13 S15. S14 S16. S6 OR S7 OR S8 S17. S9 OR S10 OR S11 OR S12 S18. S5 AND S16 AND S17 S19. S18 Limitadores - Idioma: English, Spanish	Inicio de la base de datos hasta junio de 2014	20
SCI, SSCI	#1. Tema: ((Systemic Lupus Erythematosus)) OR Título: ((Systemic Lupus Erythematosus)) OR Título: ((SLE)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Tema: (Lupus Nephritis) OR Título: (Lupus Nephritis) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #4. Tema: ((cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation)) OR Título: ((cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #5. #3 NOT #4 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #6. Tema: ((Fatigue or Asthenia)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #7. Título: ((fatigue or asthenia or tiredness))	Inicio de la base de datos hasta junio de 2014	166

Para uso oficial cuando hayan transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #8. #7 OR #6 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #9. Tema: ((Rehabilitation or psychotherapy or physiotherapy)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #10. Tema: ((Therapy OR rehabilitation OR 'drug therapy' OR psychology OR 'therap intervention' OR exercise OR 'diet therapy' OR psychotherapy)) OR Título: ((Therapy OR rehabilitation OR 'drug therapy' OR psychology OR 'therap intervention' OR exercise OR 'diet therapy' OR psychotherapy)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #11. #10 OR #9 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #12. #11 AND #8 AND #5 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
Cochrane trials	#1. MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees #2. Systemic Lupus Erythematosus:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3. SLE:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. (lupus near/5 erythematosus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. (lupus erythematosus or Lupus nephritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6. MeSH descriptor: [Lupus Nephritis] this term only #7. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 #8. MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Cutaneous] explode all trees #9. MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees #10. MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees #11. MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees #12. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13. #8 or #9 or #10 or #11 or #12 #14. #7 not #13 #15. MeSH descriptor: [Fatigue] this term only #16. MeSH descriptor: [Asthenia] this term only #17. (fatigue or asthenia or tiredness):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #18. #15 or #16 or #17 #19. MeSH descriptor: [Rehabilitation] this term only #20. MeSH descriptor: [Psychotherapy] this term only #21. MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] this	Inicio de la base de datos hasta junio de 2014	21

Hay documentos más de 5 años desde su publicación donde esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	term only #22. (therapy or Rehabilitation or drug therapy or psychology or Therap* intervention* or exercise* or diet therapy or psychotherap*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #23. (physic* near/2 therap*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #24. (psycholog* near/2 (therap* or treatment* or intervention*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #25. #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 #26. #14 and #18 and #25 In Trials		

Fecha de la búsqueda:

Medline y PreMedline, PsycInfo, Cinahl 19 de junio de 2014

Embase 18 de junio de 2014

SCI, SSCI, Cochrane trials 23 de junio de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Navarra S V, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy R a, Jiménez 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.
2. 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.
3. Balsamo S, Santos-Neto L Dos. Fatigue in systemic lupus erythematosus: an association with reduced

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

physical fitness. Autoimmun Rev 2011; 10:514–518.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Navarra – 2011 ECA	Ochocientos sesenta y siete pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis de estudio (821 mujeres, 46 hombres, media de edad 35,5 años).	**Intervención/Control:** Belimumab (1mg/kg y 10 mg/kg) vs placebo. **Duración:** 52 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasa de respuesta y actividad del LES.	La tasa de respuesta del belimumab 1 mg/kg fue significativamente mayor que el placebo (51 % vs 44%, OR: 1,55, IC95% 1,10 -2,19; P = 0,0129). La tasa de 10 gr/kg fue de 58% (OR: 1,83, IC95% 1,30 - 2,59; P = 0,0006) en la semana 52. En comparación con los pacientes asignados al grupo placebo, los que recibieron el belimumab 1 mg/kg presentaron una reducción significativa de la actividad de la enfermedad en la semana 52, medida a través de las escala SLEDAI (53%, OR: 1,51, IC95% 1,07 -2,14; P = 0,0189 vs a 46%). La reducción en el grupo de belimumab 10 mg fue del 58% (OR: 1,71, IC95% 1,21 - 2,41). Las tasas de eventos adversos fueron similares en los grupos que recibieron belimumab y placebo.	El Belimumab es efectivo en pacientes con LES activo que no responde al tratamiento estándar (se excluyen pacientes con nefritis o afectación grave del SNC).	1++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Life Style/ 11. (Life Style or Life Styles or Lifestyle or Lifestyles or lifestyle measures or lifestyle modifications or lifestyle behavior change).tw. 12. *exercise/ or *Smoking/ or *Alcohol drinking/ 13. (Diet or exercise# or tobacco or Smoking or Alcohol drinking or Alcohol abuse).tw. 14. 10 or 11 or 12 or 13 15. 9 and 14 16. limit 15 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 17. limit 16 to (english or Spanish) 18. remove duplicates from 17 19. limit 18 to yr="2013 –Current"	Desde inicio de la base de datos hasta julio de 2013	43
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus' OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus' OR 'chronic kidney failure' OR 'kidney failure' OR 'renal dialysis' OR dialysis OR 'kidney transplantation' ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6	Desde inicio de la base de datos hasta julio de 2013	139

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

	#8. #4 NOT #7 #9. 'lifestyle'/mj #10. 'life style' OR 'life styles' OR lifestyle OR lifestyles OR 'lifestyle measures' OR 'lifestyle modifications' OR 'lifestyle behavior change':ab,ti #11. 'exercise'/mj OR 'smoking'/mj OR 'drinking behavior'/mj #12. diet OR exercise OR tobacco OR smoking OR 'alcohol drinking' OR 'alcohol abuse':ab,ti #13. #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14. #8 AND #13 #15. #14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim #16. #14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim AND [2013-2015]/py		
SCI, SSCI	#1. Tema: (Systemic Lupus Erythematosus) OR Título: (Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Tema: (Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) ORTítulo: (cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. #1 not #2 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #4. Tema: (Life Style or exercise or Smoking or Alcohol drinking) OR Título: (Life Style or Lifestyle or lifestyle measures or lifestyle modifications or lifestyle behavior change) OR Título: (Diet or exercise or tobacco or Smoking or Alcohol drinking or Alcohol abuse) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #5. (#4 AND #3) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI	Desde inicio de la base de datos hasta julio de 2013	171

Fecha de la búsqueda:

1 de julio de 2015

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo. Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales. Idiomas: Inglés y español

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

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30:1215–1221.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Miossi R, Benatti FB, Lúciade de Sá Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DML et al. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus:a randomized trial. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64:1159–1166.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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;

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

62:258–265.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Ghaussy et al 2003 Estudio trasversal comparativo	Pacientes con diagnóstico de LES N=125 50% hispanos 95%mujer	**Evaluación:** asociación entre fumar o haber fumado con la actividad y el daño del LES. **Variables de resultado:** Principales: actividad del LES y daño asociado al LES. Secundarias: intensidad del hábito tabáquico.	Fumador vs. no fumador: Actividad LES: media 15,63 ± 7,78 vs. 9,03 ± 5,75 (P=0,001) Asociación entre mayor actividad LES con mayor nº paquetes/año (P= 0,003) y mayor nº paquetes /año previo (P= 0,03)	Realizan 3 puntos de medición para hacer medias ya que los efectos no se dan a corto plazo. Definiciones del hábito tabáquico: fumador actual: al menos un cigarro al mes en los 3 meses consecutivos previos a la entrevista. Exfumador: no haber fumado durante el año previo a la entrevista. No fumador: no explícito.	3
Bourré-Tessier et al. 2013 Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico	Mayores de 16 años con diagnóstico de LES N=1.346 91% mujeres 62,6% blancas	**Evaluación:** asociación entre tabaco y actividad y daño cutáneo en LES. **Seguimiento:** 2005-2009 **Variables de resultado:** principales: daño cutáneo y actividad del LES. Secundarias: duración e intensidad del hábito tabáquico.	Fumador actual vs. no fumador: Actividad LES: Δ 2,17 puntos (95%IC: 1,03 a 3,32) Rash activo: OR 1,63 (95%IC: 1,07-2,48) Fotosensibilidad: OR 1,47 (95%IC: 1,11-1,95) No asociación entre ser fumador y antimaláricos. RR de rash activo por cada 5 paquetes/años 1,17; 95% IC:1,06 - 1,29)	Definiciones del hábito tabáquico: Fumador= al menos 1 cigarro/día durante 3 meses regularmente en algún momento de su vida. Fumador actual=fuman en el momento del estudio. Exfumador=cumplen la definición de "fumador" pero en el momento del estudio no. No fumador=el que no ha fumado regularmente ≥3 meses en su vida.	2+
Turchin et al 2009 Estudio de cohortes	Pacientes con diagnóstico de LES N=276 73%caucásicas	**Evaluación:** asociación entre ser fumador y daño cutáneo en LES. **Seguimiento:** 2006 hasta última evaluación anual.	Fumador vs. no fumador: Daño cutáneo total: OR 2,73 (95%IC:1,10-6,81 Escoriación: OR 4,70 (95%IC	No hay categorías de fumador, analizan solo fumador actual. No se explicita definición.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

prospectivo	92%mujer	**Variables de resultado:** Principales: daño cutáneo Secundarias: actividad de la enfermedad	1,04-21,2) Rash activo: OR 6,18 (95%IC: 1,63-23,3)		
Robb-Nicholson et al. 1989 ECA	Pacientes con LES estable que refieren fatiga N=23 100%mujer 86,9%blancas	**Intervención/Control:** GI:ejercicio aeróbico autocontrolado 30´ 3veces/semana (n=16) /GC: ejercicio no aeróbico 30´ 3veces/semana (n=10) **Duración:** 8 semanas **Variables de resultado:** principales: actividad LES, test esfuerzo, frecuencia submáxima, VO2. Secundarias: fatiga, depresión	Todos los participantes, en el momento basal, lograban el 45% de la capacidad aeróbica que tendrían si fueran sanos. Duración del test de tolerancia al ejercicio aumenta el 12% en el grupo intervención (GI) y disminuye un 4% en el control (GC) (P=0,007) El VO2 mejora un 18,65% en el GI y 7,7% en el GC (P=0,14) Frecuencia cardiaca de esfuerzo disminuye en el GI más que en el GC (P<0,05).	No diferencias significativas en actividad del LES, ansiedad, sueño. La fatiga mejora significativamente en una escala de valoración subjetiva elaborada para el estudio, pero no cuando la miden con una herramienta validada.	1-
Miossi et al. 2012 ECA	Pacientes con LES físicamente inactivas entre 20 y 45 años N=45 100%mujer	**Intervención/Control:** G1= ejercicio aeróbico y resistencia muscular 60'-70'(n=15)/ G2= LES con actividad habitual(n=15)/ G3= sanas que hacen ejercicio (n=15) **Duración:** 12 semanas **Variables de resultado:** principales: reserva cronotrópica, recuperación de la frecuencia al esfuerzo. Secundarias: actividad del LES, marcadores inflamatorios.	Frecuencia cardiaca (FC) pico, consumo de O2, reserva cronotrópica y recuperación de la FC durante el ejercicio más bajos en LES que en sanos. En comparación con las pacientes inactivas, el ejercicio aeróbico mejoró la recuperación de la frecuencia cardiaca y la reserva cronotrópica en el grupo intervención (P=0,009 y P=0,007) No se produjeron cambios en G2 y G3 No se encontró diferencias entre de actividad del LES basal y la del final del estudio en ningún grupo (P=0,9 y	El programa de ejercicio aeróbico es efectivo para mejorar la incompetencia cronotrópica y el retraso en la recuperación de la FC observadas en los pacientes con LES. En este estudio el primer análisis se hizo por intención de tratar, pero el segundo por el nº de participantes que completaron los datos.	1+

Transcurrido menos de 2 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

			P=0,6)		
Ramsey-Goldman et al. 2000 ECA	Pacientes con LES estables N=10 100% mujer	**Intervención/Control:** GI: ejercicio aeróbico: fase1supervisado y fase2 sin supervisar (n=5) / GC: ejercicio no aeróbico: fase1 de ejercicios ROM y fase 2 ejercicios de fuerza muscular (n=5) **Duración:** 9 meses **Variables de resultado:** principales: fatiga, fuerza muscular, capacidad para el ejercicio y VO2. Secundarias: estado funcional, actividad LES.	No diferencias entre grupos. Mejoría de la fatiga en ambos grupos: diferencia de medias fase 2 – basal: -GI: -0,71(-1,23, -0,18) -GC: -0,68 (-1.22, -0,13) No empeoramiento de la actividad del LES.	Se trata de un estudio piloto	1-
Yuen et al. 2011 Estudio antes-después	Pacientes con LES estables N=15 100% Mujer afroamericanas	**Intervención:** ejercicio programado con Wii Fit en domicilio. **Duración:** 10 semanas **Variables de resultado:** principales: fatiga, respuesta al ejercicio percibida, dolor Secundarias: daño asociado al LES, sueño, depresión.	Disminución de: -fatiga 18,4% (P=0,002) -ansiedad (P=0,03) -percepción del dolor (P=0,04) respecto a los niveles basales. No cambios significativos en depresión, calidad del sueño e índice total de la medición del dolor. No se observó nuevo daño asociado al lupus.	Estudio con muestra reducida y no extrapolable a la población general ya que todas las participantes eran de etnia afroamericana. En un análisis cualitativo de la experiencia de las pacientes que siguieron el programa los principales temas surgidos en relación con la motivación para hacer el ejercicio fueron: placer, beneficios para la salud, sentido del logro, comodidad (en domicilio) y personalizado.	2-
Tench et al. 2003 ECA	Pacientes con LES estables N=93 100% mujer	**Intervención/Control:** G1=Ejercicio aeróbico 30'-50'en domicilio 3veces/semana (n=33)/ G2= Sesión relajación 30' 3veces/semana (n=28)/ G3=Grupo control: vida habitual (n=32) **Duración:** 12 semanas y a los 3 meses después de la intervención. **Variables de resultado:**	Mayor mejoría subjetiva percibida en G1vs. G2 y G3 (P=0,02) Mejoría fatiga (Chadler) en G1 vs. G3 (P=0,04) Mejoría de los dominios de vitalidad y rol físico del SF-36 en G1 vs. G2 y 3 (P=0,015 y P=0,024) No diferencias de la actividad del LES entre grupos	La fatiga se midió con tres herramientas pero solo fue significativa en una de ellas. No diferencia significativa en calidad del sueño, depresión y ansiedad entre la medición basal y después del seguimiento, ni entre grupos.	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

		principales: mejoría subjetiva, VO2 , fatiga, actividad LES Secundarias: calidad sueño, estado funcional, depresión.	(P=0,20) No empeoramiento de la actividad del LES en ningún grupo.		
Clarke-Jenssen et al. 2005 Estudio antes-después	Pacientes con LES estables N=6 100%mujer	**Intervención:** ejercicio en cinta 25'-40' 3veces/semana **Duración:** 12 semanas **Variables de resultado:** Principales: actividad del LES, dolor, fatiga y capacidad aeróbica (VO2). Secundarias: Estado funcional.	Mejora significativa en las subescalas de vitalidad (P=0,03) y función física del SF-36 (P=0,03) y consumo de oxígeno (P=0,05) para el grupo después de la intervención. No empeoramiento de la actividad del LES.	Ensayo piloto con muestra muy pobre, expone los resultados de forma individual, los cuales son variables entre los participantes.	2-
Volkmann et al. 2010 Estudio trasversal comparativo 3 centros	Pacientes con LES N=242 100% mujer 50%blancas 13%asiáticas	**Evaluación:** determinar si hay asociación entre la actividad física y la arterioesclerosis subclínica en pacientes con LES. **Variables de resultado:** principales: placa carotidea, función física. Secundarias: factores riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios.	La actividad física se correlaciona negativamente con el grosor de la capa íntima-media de la arteria: r=-0,4 (P=0,002) y con el nº de placas carotideas: r=-0,30 (P= 0,0001) La baja actividad física se asocia a presencia de HDL proinflamatorio (P=0,03) Evaluaron la relación entre el ejercicio y el daño y actividad del LES sin encontrar ninguna correlación.	Establecen las comparaciones dividiendo la población en 3 grupos según el grado de ejercicio habitual medido en equivalentes metabólicos(METS) por semana: baja actividad física: <225METS, media actividad física 225-945 METS y alta actividad física >945METS.	3
Barnes et al. 2011 Estudio trasversal comparativo	Pacientes con LES y personas sanas N=41 85% mujer	**Evaluación:** comparar rigidez arterial entre enfermos que hacen ejercicio con enfermos sedentarios. Y determinar asociación entre la rigidez arterial y marcadores inflamatorios. **Variables de resultado:** principales: VO2, rigidez arterial Secundarias: Actividad física Marcadores inflamatorios	Los pacientes sedentarios vs. activos y sanos: > rigidez arterial > nivel PCR y ICAM < compliance carotidea (todos P<0,05) La cantidad y regularidad de ejercicio (confirmado por test de consumo de O2) está inversamente relacionado con el índice de aumento	Establecen las comparaciones entre enfermos activos, enfermos sedentarios y sanos sedentarios.	3

anscurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y ya vigencia no ha sido revisa

			aórtico: r=-0.30 y con la concentración de factor de necrosis tumoral alfa r=-0.31(no muestra P-valor)		
Duffy et al. 2004 ECA (diseño factorial, 4 grupos 2 intervenciones)	Pacientes con LES N=65 Mujer/hombre : 9/1	**Intervenciones:** G1: Suplemento de omega-3 (0,540gr EPA+ 0,360 gr DHA/día) (n=14) G2: 3mg cobre(Cu)/día (n=13) G3: omega-3 + cobre (dosis anteriores)(n=13) G4: Placebo(n=12) **Duración:** 24semanas Variables de resultado: principales: actividad del LES. Secundarias: acidos grasos en membrana plaquetaria y actividad de la enzima bencilamina-oxidasa.	Los pacientes que tomaron omega-3 comparado con los que no lo hicieron mostraron aumento de EPA y DHA plaquetarios (P<0,05) y diisminución del índice de actividad de la enfermedad (P<0,05) Los pacientes que tomaron Cu comparado con los que no mostraron aumento de la actividad de la enzima bencilamina-oxidasa (P<0,05). No observaron cambios en la actividad del LES en los pacientes que tomaron cobre.	Los autores de este ensayo observaron que los pacientes no ingerían el aporte recomendado de ácidos omega-3 por la dieta. No encontraron cambios en la presión arterial, valores hematológicos, bioquímicos ni en la serología. Concluyen que los omega-3 ejercen un efecto beneficioso sobre la actividad del LES, mientras que los aportes de cobre no tuvieron efecto sobre ella.	1+
Elkan et al. 2012 Estudio trasversal comparativo	Participantes con LES y sanos N=236 >88% mujer	**Evaluación:** comparación de hábitos alimentarios entre LES y sanos. Determinar si existe asociación entre los ácidos grasos y la actividad del LES, lípidos en sangre y placa ateromatosa. **Variables de resultado:** principales: actividad y daño del LES, lípidos en sangre, marcadores inflamatorios. Secundarias: análisis de los adipocitos y placa arterial.	Correlación negativa entre la concentración de EPA y DHA en el tejido adiposo con la actividad de la enfermedad (P<0,001ambos) y con la presencia de placa ateromatosa (P= 0,002 y P=0,001), y correlación positiva con nivel de apolipoproteína A1 (P=0,004 y P= 0,029). Correlación positiva entre la concentración de omega-6 en tejido adiposo con daño por LES (P= 0,045), y con la presencia de placa ateromatosa (P= 0,027), y correlación negativa con apolipoproteína A1 sérica	Los autores concluyen que la ingesta baja de omega-3 y elevada de carbohidratos parece estar relacionada con niveles de actividad del LES peores y la presencia de placa ateromatosa y lípidos perjudiciales en sangre.	3

anscurrido mucho tiempo desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y ha sido revisa

			(P=0,037). Así como una correlación positiva de la ingesta de omega-6 con el daño por LES (P=0,045), y con la actividad del LES (P=0,028)		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Sunscreening Agents/ 11. (sunscreening agents or photoprotection or photoprotective or sunscreens or sunscreen or sunblock or sun protection or ultraviolet rays protection or solar ultraviolet protection or radiation-protective or photoprotective habits).tw. 12. 10 or 11 13. 9 and 12 14. limit 13 to (english or spanish) 15. remove duplicates from 14	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	38
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'sunscreen'/mj #10. 'sunscreening agents':ab,ti OR photoprotection:ab,ti OR	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	24

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

	photoprotective:ab,ti OR sunscreens:ab,ti OR sunscreen:ab,ti OR sunblock:ab,ti OR 'sun protection':ab,ti OR 'ultraviolet rays protection':ab,ti OR 'solar ultraviolet protection':ab,ti OR 'radiation-protective':ab,ti OR 'photoprotective habits':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. #8 AND #11 #13. #12 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(sunscreening agents) OR Title=((‘sunscreening agents’ or photoprotection or photoprotective or sunscreens or sunscreen or sunblock or ‘sun protection’ or ‘ultraviolet rays protection’ or ‘solar ultraviolet protection’ or ‘radiation-protective’ or ‘photoprotective habits’)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	2

Fecha de la búsqueda:

3 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

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

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Herzinger T, Plewig G, Röcken M. Use of sunscreens to protect against ultraviolet-induced lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2004; 50:3045–3046.
2. Sanders CJG, Weelden HVAN, Kazzaz GAA, Sigurdsson V. Photobiology Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiologica study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. Br J Dermatol 2003; 149:131–137.
3. 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.
4. Rihner M, McGrath Hj. Fluorescent Light Photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol 1992; 35:949–952.
5. 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.
6. Vilá L, Mayor A, Valentín A, Rodríguez S, Reyes M, Acosta E et al. Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus. P R Health Sci J 1999; 18:89–94.
7. 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.
8. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Rihner, M. 1992 ECA	60 pacientes con LES asignados en 2 grupos de 30 c/uno según fueran o no fotosensibles a la luz solar. Todos caucásicos, excepto uno. Todos diagnosticados por un reumatólogo. GRUPO A: 30 pacientes fotosensibles a la luz solar. Edad media del grupo 44.5 años. GRUPO B: 30 no fotosensibles a la luz solar. Edad media del grupo 42.5 años.	Valoración de la fotosensibilidad a la luz fluorescente, cubierta o no en pacientes con LES. Manifestaciones clínicas que produce en estos individuos. **Variables de resultado:** Medidas fotométricas indicando la cantidad de luz UV A / B fue necesaria para presentar manifestaciones clínicas y cuales fueron éstas.	Manifestaciones clínicas de los pacientes con LES en la exposición a la luz fluorescente Tras la exposición a la luz fluorescente 13 de los pacientes del grupo A presentan los siguientes síntomas versus 2 pacientes del grupo B, siendo en éstos últimos necesaria una exposición más prolongada para presentar sintomatología. Grupo A versus Grupo B Rash 6 (46%) vs. 0 Fatiga 12 (92%) vs. 2.con p< 0,001 frente a los pacientes fotosensibles. Dolor articular 8 (62%) vs. 0. Dolor de cabeza 1 (8%) vs.0. Nausea 2 (15%) vs. 0.	Fotometría: Nos dice que la luz emitida por 4 lámparas de luz blanca fría con irradiación UV A/UV B a una distancia de 12 cm es de 3 x 10 -5 W/cm2, y de 4.1 x 106 w/cm2, respectivamente. La emisión de radiación con pantallas acrílicas difusoras disminuye en un 33% UV A y en un 94% UV B; y el ratio UV-B:UV-A es de 93%. No informa del cegamiento, ni de la duración de la intervención, ni del seguimiento. El nivel de radiación emitida por las lámparas fluorescentes disminuye en un 93%cuando tiene difusor acrílico a cuando no lo tiene, según la medición realizada.	2-
Vilá, Luis M. 1999 Transversal descriptivo	60 pacientes portorriqueños con LES. Los pacientes con LES inducido por fármacos no participaron en este estudio	**Intervención/Control:** Determinar los resultados clínicos de los pacientes con LES basados en el tiempo de exposición directa a la luz solar y las medidas fotoprotectoras con la evolución clínica de los pacientes con LES. Se administró cuestionario específico para explorar actitudes y	Resultados clínicos y exposición solar Entre los que utilizaban protector solar se obtuvo una menor afectación renal (13,3% vs. 43,3%), menor trombocitopenia (13,3% vs. 40,0%), menos hospitalizaciones (26,7% vs.		3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica, su vigencia no ha sido revisada

		conductas relacionadas a la exposición solar y a las medidas protectoras utilizadas contra esta. Revisión de Historias Clínicas para valorar ingresos por este motivo, manifestaciones clínicas, nº de episodios y tratamiento farmacológico. **Duración:** 8 meses **Variables de resultado:** Fotosensibilidad en LES con exposición solar de menos de 1 hora y de más de 1 hora	76,7%) y una menor necesidad de tratamiento con ciclofosfamida (6,7 vs. 30,0%) que para los que no lo utilizaron de manera regular (P<0,05).		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Patient Education as Topic/ 11. (education* adj2 (program* or intervention* or meeting* or session* or strateg* or workshop* or visit* or material*)).tw. 12. ((education* adj2 method?) or matherial?).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier] 13. (Structured patient education programs or Education of Patients or Patient Education or psychoeducational or Health education).tw. 14. 10 or 11 or 12 or 13 15. 9 and 14 16. (nursing or nurse or nursing process or nurse role).tw. 17. (nurse patient adj (interaction? or relationship?)).tw. 18. 16 or 17 19. 15 and 18 20. limit 19 to (english or spanish)	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	6
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal	Inicio de la base de datos hasta septiembre de	8

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

	dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'patient education'/mj #10. (education* NEAR/2 (program* OR intervention* OR meeting* OR session* OR strateg* OR workshop* OR visit* OR material*)):ab,ti #11. (education* NEAR/2 method*):ab,ti OR material*:ab,ti #12. 'structured patient education programs':ab,ti OR 'education of patients':ab,ti OR 'patient education':ab,ti OR psychoeducational:ab,ti OR 'health education':ab,ti #13. #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14. #8 AND #13 #15. nursing:ab,ti OR nurse:ab,ti OR 'nursing process':ab,ti OR 'nurse role':ab,ti #16. ('nurse patient' NEAR/5 (interaction* OR relationship*)):ab,ti #17. #15 OR #16 #18. #14 AND #17 #19. #18 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	2013	
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Patient Education as Topic) OR Title=(Structured patient education programs or Education of Patients or Patient Education or psychoeducational or Health education) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=((education program or education intervention or education meeting or education session or education strategie or education workshop or education visit or education material)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 OR #4 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #6 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. Title=(nursing or nurse or nursing process or nurse role) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. #8 AND #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	0

Para uso exclusivo de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada. Plan Nacional de Salud de España publicado en 2013

Fecha de la búsqueda:

5 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Sohng KY. Effects of a self-management course for patients with systemic lupus erythematosus. Issues Innov Nurisng Pract 2003; 42:479–486.
6. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Cano et al. Abstract XXXVII Congreso Nacional SER, 2011 Estudio intervención abierto no controlado	n=23 pacientes con criterio de LES según ACR	**Intervención:** programa educativo formativo impartido por equipo multidisciplinar (enfermería, fisioterapia y terapia ocupacional) y liderado por una enfermera. Temática del mismo relacionada con la enfermedad de LES y su tratamiento, promoción de hábitos de vida saludable, actividad física y ayudas técnicas de desenlace. **Duración del estudio:** entiendo en el abstract que se hace solamente una actividad educativa de un día y que se vuelve a citar a los pacientes en 3 meses para evaluar variables. **Variables de resultado:** calidad de vida relacionada con la salud, la percepción del dolor y de la enfermedad, el afrontamiento al dolor crónico y la adherencia al tratamiento.	Se observó que los resultados de este programa educativo en LES fueron significativos 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.	Limitaciones en el tamaño de la n de la muestra (muy pequeña); además todavía NO está publicado en revista científica de rigor; el período postevaluación de los resultados del programa es corto (solamente 3 meses postintervención); no especifa tiempo de duración de la intervención (2 horas? 8h?). Impartido por equipo MTD: enfermería, fisioterapia y terapia ocupacional	2-
Karlson, 2004 ECA	LES y pareja del paciente con LES n=122	**Intervención/Control:** EG:n=64 CG:n=58 **Duración estudio:** 12 meses **Variables de resultado:** autoeficacia, apoyo social, comunicación entre las parejas en relación al LES, fatiga, calidad de vida y el estado de salud mental global.	Se aumentó de forma significativa el estado de salud mental global, el apoyo social y la calidad de vida de dichos pacientes	Limitaciones relacionadas con el reclutamiento de pacientes, solamente participaron 2 hospitales, lo que igual no hace representativo de pacientes de LES en general. Sesgos relacionados con la randomización también (solamente se incluyeron aquellos pacientes que respondieron de forma motivada	1-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisa

				a un cuestionario por correo). Además solamente se utilizó a un único consejero educacional. El curso fue impartido por una enfermera master level, >20 años de experiencia	
Austin, 1996 ECA	LES n=55, ≥21 años	**Intervención/Control:** EG: n=28 CG: n=27 **Duración estudio:** 6 meses **Variables de resultado:** resultados en salud a través de una escala de fatiga y otra escala que evaluó el resultado del impacto de la artritis en los pacientes con LES.	Una intervención psico-educacional individual basada en consejo telefónico mejoró los resultados de salud relacionados con la función física y el apoyo social, en pacientes con LES	La muestra de pacientes de este estudio tenían educación superior y había una gran proporción de caucásicos. El "counselor" tenía un certificado "terapia de consejo", calificación de máster en "consejo de rehabilitación" y experiencia en artritis (NO ESPECÍFICO ENFERMERÍA).	1-
Maisiak, 1996 ECA	LES (n=15) y AR (n=58) Grupo experimental (n=8) la intervención fue de una llamada telefónica de 30 minutos, seguida de llamadas telefónicas posteriores de 15 a 30 minutos cada 4-6 semanas durante 6 meses. Grupo control (n=7) no especifica la intervención	**Intervención/Control grupo LES:** EG:n=8 (consejo centrado paciente) CG:n=7 (cuidados rutina) **Duración estudio:** 6 meses **Variables de resultado:** resultados en salud a través de una escala que evaluó el resultado del impacto de la artritis en los pacientes con LES.	El estado psicológico de los pacientes con LES mejoró de forma significativa a través de intervenciones de asesoramiento telefónicas centradas en el paciente	Limitaciones n muy pequeña, llevado a cabo por dos únicos "consejeros" en salud con un máster experto en consejo centrado en el paciente (no especifica profesión)	1-
Haupt. 2005 E. observacional	n=34 participantes con criterio de LES según ACR, >18 años, con una situación de salud estable y con baja actividad de la enfermedad	**Intervención:** consistió en un programa que consistía en información relacionada con la enfermedad y sus problemas y en intervenciones psicoeducativas y psicoterapéuticas. La intervención duró 6 meses. Hubo cuestionarios basales, a los 3-6 y 12 meses (6 meses post finalizar el curso) **Duración estudio:** 12 meses	Este estudio estableció que una intervención psico-educacional grupal mejoró los resultados de salud mental en pacientes con LES, habiendo mejorías significativas en los niveles de depresión y ansiedad de estos pacientes.	Limitaciones en el tamaño de la n de la muestra (muy pequeña), aunque podría considerarse considerable teniendo en cuenta que el estudio es monocéntrico. Impartido por reumatólogo cualificado y psicoterapeuta graduado.	2-

Transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica, la evidencia ha sido revisada

		Variables de resultado: depresión, ansiedad, habilidades de manejo de la enfermedad, carga y salud mental, entre otras.			

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿Cuáles son los criterios para recomendar una biopsia renal?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Nephritis/ 2. (lupus nephritis or severe lupus nephritis or proliferative lupus nephritis or lupus nephritis membranous or Minimal mesangial lupus nephritis or minimal mesangial LN or mesangial LN or mesangial lupus nephritis or focal LN or focal lupus nephritis or diffuse lupus nephritis or membranous LN or membranous lupus nephritis or sclerosing LN).mp. 3. (lupus nephritis class I or LN class I or lupus nephritis type I or lupus nephritis stage I or lupus nephritis class II or mesangial lupus nephritis class II or lupus nephritis type II or lupus nephritis stage II or proliferative lupus nephritis class III or lupus nephritis class III or lupus nephritis type III or lupus nephritis stage III or proliferative lupus nephritis type III or focal lupus nephritis class III or diffuse LN class IV or sclerosing lupus nephritis class IV or diffuse lupus nephritis class IV or lupus nephritis stage IV or lupus nephritis type IV or membranous lupus nephritis class V or lupus nephritis type V or lupus nephritis stage V).mp. 4. 1 or 2 or 3 5. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 6. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 7. 5 or 6 8. 4 not 7 9. exp Biopsy/ 10. (Renal biopsy or biopsy or biopsies or kidney biopsy or first renal biopsy or kidney biopsias or renal biopsias).mp. 11. 9 or 10 12. 8 and 11 13. limit 12 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 14. limit 13 to (english or Spanish)	Inicio de la base de datos hasta junio de 2013	126

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

Fecha de la búsqueda:

14 de junio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo. Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales. Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal. Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. J Am Soc Nephrol 2004; 15:241–250.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. González-Crespo MR, López-Fernández JI, Usera G, Poveda MJ, Gómez-Reino JJ. Outcome of silent lupus nephritis. Semin Arthritis Rheum 1996; 26:468–476.
6. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. Kidney Int 2007; 71:491–495.
7. 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

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

affected by chronic lesions. Rheumatology 2008; 47:702–707.

8. Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R et al. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:223–230.
9. 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.
10. 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.
11. Austin H, Muenz R, Joyce K, Antonovych T, Balow J. Diffuse prolifertative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. Kidney Int 1984; 25:689–695.
12. 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.
13. Anders H-J, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always 'lupus nephritis'. Arthritis Res Ther 2013; 15:108.
14. 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.
15. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Grootscholten C. 2008, E. cohortes	Muestra de 126 biopsias (87 primeras y 39 sucesivas) obtenidas de 87 pacientes con NL de tipos proliferativo.	Grado de concordancia	Índices de actividad CCI= 0,716 Índices de cronicidad CCI= 0,494	Este estudio permitió concluir que existía un elevado grado de concordancia, que resultó muy elevado para los índices de actividad y menor para los de cronicidad. 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.	2+
Kojo, 2009, E. cohortes	Muestra de 99 biopsias de riñón de pacientes con NL.	Comparación de la clasificación (OMS) frente a la nueva clasificación (ISN/RPS).	Peor pronóstico renal de la clase IV-G que la clase IV-S. Peor supervivencia renal en los pacientes con mayor puntuación global.	Evidenció que con la nueva clasificación la clase IV-G tenían un peor pronóstico renal que la clase IV-S. Cuando analizaron puntuaciones globales de cada biopsia la supervivencia renal fue peor en los pacientes con mayor puntuación respecto a los de menor puntuación.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica, su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿Cuáles son los objetivos terapéuticos específicos para la nefritis lúpica?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Nephritis/ or exp Glomerulonephritis/ 2. (lupus nephritis or severe lupus nephritis or (proliferative adj5 lupus nephritis) or LN or proliferative lupus nephritis or lupus nephritis membranous or Minimal mesangial lupus nephritis or minimal mesangial LN or mesangial LN or mesangial lupus nephritis or focal LN or focal lupus nephritis or diffuse lupus nephritis or membranous LN or membranous lupus nephritis or sclerosing LN or glomerulopathy or Diffuse Glomerulonephritis or Focal Glomerulonephritis or vasculopathy).mp. 3. (lupus nephritis class I or LN class I or lupus nephritis type I or lupus nephritis stage I or lupus nephritis class II or mesangial lupus nephritis class II or lupus nephritis type II or lupus nephritis stage II or proliferative lupus nephritis class III or lupus nephritis class III or lupus nephritis type III or lupus nephritis stage III or proliferative lupus nephritis type III or focal lupus nephritis class III or diffuse LN class IV or sclerosing lupus nephritis class IV or diffuse lupus nephritis class IV or lupus nephritis stage IV or lupus nephritis type IV or membranous lupus nephritis class V or lupus nephritis type V or lupus nephritis stage V).mp. 4. 1 or 2 or 3 5. Randomized Controlled Trials as Topic/ 6. randomized controlled trial/ 7. Random Allocation/ 8. Double Blind Method/ 9. Single Blind Method/ 10. clinical trial/ 11. clinical trial, phase i.pt. 12. clinical trial, phase ii.pt. 13. clinical trial, phase iii.pt. 14. clinical trial, phase iv.pt. 15. controlled clinical trial.pt. 16. randomized controlled trial.pt. 17. multicenter study.pt. 18. clinical trial.pt. 19. exp Clinical Trials as topic/ 20. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	Inicio de base de datos hasta enero de 2014	171

Fuentes secundarias de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	21. (clinical adj trial$).tw. 22. ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw. 23. PLACEBOS/ 24. placebo$.tw. 25. randomly allocated.tw. 26. (allocated adj2 random$).tw. 27. 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 28. 20 or 27 29. case report.tw. 30. letter/ 31. historical article/ 32. 29 or 30 or 31 33. 28 not 32 34. (Target or specific therapeutic target or therapeutic target or specific target).tw. 35. *Treatment Outcome/ or *Endpoint Determination/ 36. (ineffective adj5 (Therapy or treatment or therapeutic regimen)).tw. 37. (inefficacy adj5 (Therapy or treatment or therapeutic regimen)).tw. 38. (Poor renal outcome or Refractory or refractary or refractory cases or resistant or treatment resistance or predictors of treatment resistance).tw. 39. 34 or 35 or 36 or 37 or 38 40. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ 41. cutaneous lupus erythematosus.tw. 42. 40 or 41 43. 4 not 42 44. 39 and 43 45. limit 44 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 46. 33 and 44 47. 45 or 46 48. limit 47 to (humans and ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)")) 49. limit 48 to (english or spanish) 50. remove duplicates from 49		
Embase	#1. 'lupus erythematosus nephritis'/exp OR 'glomerulonephritis'/exp #2. 'lupus nephritis':ab,ti OR 'severe lupus nephritis':ab,ti OR ln:ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis':ab,ti OR 'lupus nephritis membranous':ab,ti OR 'minimal mesangial lupus nephritis':ab,ti OR 'minimal mesangial ln':ab,ti OR 'mesangial ln':ab,ti OR 'mesangial lupus nephritis':ab,ti OR 'focal ln':ab,ti OR 'focal lupus nephritis':ab,ti OR'diffuse lupus nephritis':ab,ti OR 'membranous ln':ab,ti OR 'membranous lupus nephritis:ab,ti OR 'sclerosing ln':ab,ti OR glomerulopathy:ab,ti OR 'diffuse glomerulonephritis':ab,ti OR 'focal glomerulonephritis':ab,ti OR vasculopathy:ab,ti #3. (proliferative NEAR/5 'lupus nephritis'):ab,ti #4. 'lupus nephritis class i':ab,ti OR 'ln class i':ab,ti OR 'lupus nephritis type i':ab,ti OR 'lupus nephritis stage i':ab,ti OR 'lupus nephritis class ii':ab,ti OR 'mesangial lupus nephritis class ii':ab,ti OR 'lupus nephritis type ii':ab,ti OR 'lupus	Inicio de base de datos hasta enero de 2014	53

Herramienta de búsqueda desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	nephritis stage ii':ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'lupus nephritis type iii':ab,ti OR 'lupus nephritis stage iii':ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis type iii':ab,ti OR 'focal lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'diffuse ln class iv':ab,ti OR 'sclerosing lupus nephritis class iv':ab,ti OR 'diffuse lupus nephritis class iv':ab,ti OR 'lupus nephritis stage iv':ab,ti OR 'lupus nephritis type iv':ab,ti OR'membranous lupus nephritis class v':ab,ti OR 'lupus nephritis type v':ab,ti OR 'lupus nephritis stage v':ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6. 'systemic lupus erythematosus'/exp #7. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #8. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #9. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti AND ortransplantation:ab,ti #10. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #11. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12. #5 NOT #11 #13. target:ab,ti OR 'specific therapeutic target':ab,ti OR 'therapeutic target':ab,ti OR 'pecific target':ab,ti #14. 'treatment outcome'/mj #15. (ineffective NEAR/5 (therapy OR treatment OR 'therapeutic regimen')):ab,ti #16. (inefficacy NEAR/5 (therapy OR treatment OR 'therapeutic regimen')):ab,ti #17. 'endpoint determination':ab,ti OR 'poor renal outcome':ab,ti OR refractory:ab,ti OR refractary:ab,ti OR 'refractory cases':ab,ti OR resistant:ab,ti OR 'treatment resistance':ab,ti OR 'predictors of treatment resistance':ab,ti #18. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #19. #12 AND #18 #20. #19 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #21. #19 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) #22. #20 OR #21 #23. #22 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim #24. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti #25. 'skin lupus erythematosus'/exp #26. #6 OR #7 OR #8 OR #24 OR #25 #27. #5 NOT #26 #28. #18 AND #27 #29. #28 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #30. #28 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) #31. #29 OR #30 #32. #31 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND		

Herramienta válida hasta 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. TOPIC: ((Lupus Nephritis or Glomerulonephritis)) OR TITLE: ((‘lupus nephritis’ or ‘severe lupus nephritis’ or LN or ‘proliferative lupus nephritis’ or ‘lupus nephritis membranous’ or ‘Minimal mesangial lupus nephritis’ or ‘minimal mesangial LN’ or ‘mesangial LN’ or ‘mesangial lupus nephritis’ or ‘focal LN’ or ‘focal lupus nephritis’ or ‘diffuse lupus nephritis’ or ‘membranous LN’ or ‘membranous lupus nephritis’ or ‘sclerosing LN’ or glomerulopathy or ‘Diffuse Glomerulonephriti’s or ‘Focal Glomerulonephritis’ or vasculopathy)) OR TITLE: ((‘lupus nephritis class I’ or ‘LN class I’ or ‘lupus nephritis type I’ or ‘lupus nephritis stage I’ or ‘lupus nephritis class II’ or ‘mesangial lupus nephritis class II’ or ‘lupus nephritis type II’ or ‘lupus nephritis stage II’ or ‘proliferative lupus nephritis class III’ or ‘lupus nephritis class III’ or ‘lupus nephritis type III’ or ‘lupus nephritis stage III’ or ‘proliferative lupus nephritis type III’ or ‘focal lupus nephritis class III’ or ‘diffuse LN class IV’ or ‘sclerosing lupus nephritis class IV’ or ‘diffuse lupus nephritis class IV’ or ‘lupus nephritis stage IV’ or ‘lupus nephritis type IV’ or ‘membranous lupus nephritis class V’ or ‘lupus nephritis type V’ or ‘lupus nephritis stage V’)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. TOPIC: ((Systemic Lupus Erythematosus)) OR TITLE: ((Systemic Lupus Erythematosus or SLE)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. TOPIC: (Cutaneous Lupus Erythematosus) OR TITLE: (cutaneous lupus erythematosus) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. #3 OR #2 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. #1 not #4 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. TOPIC: ((Target or specific therapeutic target or therapeutic target or specific target)) OR TITLE: ((Target or specific therapeutic target or therapeutic target or specific target)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. TOPIC: ((Treatment Outcome or Endpoint Determination)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. TITLE: ((ineffective near/5 Therapy)) OR TITLE: ((ineffective near/5 treatment)) OR TITLE: ((ineffective near/5 “therapeutic regimen”)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. TITLE: ((inefficacy near/5 Therapy)) OR TITLE: ((inefficacy near/5 treatment)) OR TITLE: ((inefficacy near/5 “therapeutic regimen”)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #10. TITLE: ((Poor renal outcome or Refractory or refractary or refractory cases or resistant or treatment resistance or predictors of treatment resistance).) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #11. #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6	Inicio de base de datos hasta enero de 2014	316

Han identificado más estudios desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #12. #11 AND #5 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #13. (#12) AND LANGUAGE: (English OR Spanish) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #14. (#12) AND LANGUAGE: (English OR Spanish) Refined by: DOCUMENT TYPES=(REVIEW) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #15. (#12) AND LANGUAGE: (English OR Spanish) Refined by: DOCUMENT TYPES=(REVIEW) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

15 de enero de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con nefritis lúpica, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. Semin la Fund Española Reumatol 2008; 9:219–234.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

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

5. 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.
6. Teplitsky V, Shoenfeld Y, Tanay A. The renin-angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. Lupus 2006; 15:319–325.
7. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
LUMINA Duran-Barragan 2008 Observacional	Vivir en una de las 3 zonas geográficas, edad ≥ 16 años, duración de la enfermedad ≤ 5 años, 1 de las 3 etnicidades (los 4 abuelos de la misma)	**Intervención/Control:** Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores ECA) (N=80) Control: No uso (N=298) Duración: NI **Variables de resultado:** Principales: Supervivencia a 10 años sin afectación renal Secundarias: Actividad de la enfermedad (eventos) - medido a través del SLAM-R	Probabilidad de la NO afectación renal a 10 años (media): 88,10% vs 75%; p=0,0099. Desarrollo de proteinuria persistente: 7,1% vs 22,9%; p=0,0016. Actividad de la enfermedad (SLAM-R) (N=288, 90% mujeres, 18,8% usuarios de los inhibidores de la ECA): 4,2±3,2 vs. 4,8±3,5; p=0,23.	El uso de los inhibidores de ECA fue asociado con un menor riesgo de la actividad de la enfermedad (HR 0,56; IC95% 0,34-0,94; P=0,026). Tiempo hasta la afectación renal: - Se observó un tiempo más corto hasta la afectación para la enticidad de Hispano de Texas (HR 3,94; IC95% 1,58-9,81) y de Afro-americano (HR 4,73; IC95% 2,13-10,50). - Un tiempo más largo se observó para mayor edad (HR 0,96; IC95% 0,94-0,99), mayor educación (HR 0,90; IC95% 0,83-0,97) y uso de los inhibidores ECA (HR 0,31; IC95% 0,12-0,79). - Se observó un tiempo más largo para el uso de los inhibidores ECA (HR 0,27; IC95% 0,09-0,78). Tiempo más corto para etnicidad Afro-americana (HR 3,31; IC95% 1,44-7,61).	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿Qué circunstancias definen una pauta terapéutica como ineficaz/refractario a tratamiento?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda utilizada es la misma de la pregunta "¿Cuáles son los objetivos terapéuticos específicos?"

Fecha de la búsqueda:

15 de enero de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con nefritis lúpica, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. Semin la Fund Española Reumatol 2008; 9:219–234.
2. 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/ERACEDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012; 71:1771–82.
3. 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.

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

4. 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.
5. 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.
6. 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.

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

Pregunta Clínica:

¿Cuál debe ser el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

No se realizó una búsqueda específica para esta pregunta. Los estudios considerados se seleccionaron de los estudios recuperados en las búsquedas realizadas para las demás preguntas sobre la nefritis lúpica.

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con nefritis lúpica proliferativa, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Martínez-Berriotxoa A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2004; 13:900–905.
2. 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.
3. 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.
4. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, García M, Delgado S et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? Autoimmun Rev 2014; 13:206–214.
5. Illei GG, Iii HAA, Crans 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.

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

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, Olejarova M, Horák P, Hrncír Z et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. Lupus 2010; 19:1281–1289.
14. Renal disease subcomite of the American collegue of rheumatology ad hoc comite on systemic lupus erythematosus response criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheum 2006; 54:421–432.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Austin H, Klippel J, Balow J, Le Riche N, Steinberg A, Plotz P et al. Therapy of lupus nephritis.

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

Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986; 314:614–619.

20. Steinberg A, Steinberg S. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. Arthritis Rheumatol 1991; 34:945–950.
21. Gourley M, Austin H, Scott D, Yarboro C, Vaugham E, Muir J et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125:549–557.
22. Sesso R, Monteiro M, Sato E, Kirsztaijn G, Silva L, Ajzen H. A controlled trial of pulse cyclophospgamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. Lupus 1994; 3:107–112.
23. Bansal VK, Beto J a. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis 1997; 29:193–199.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Appenzeller S, Blatyta PF, Costallat LTL. Ovarian failure in SLE patients using pulse cyclophosphamide: comparison of different regimes. Rheumatol Int 2008; 28:567–571.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Zeher – 2011 ECA	Ochenta y un pacientes mayores de 18 años (66 mujeres, 15 hombres, media de edad 33,1 años, duración media de la enfermedad 56,9 meses), que cumplen al menos cuatro criterios del American College of Rheumatology de LES, con presencia de nefritis lúpica proliferativa clasificada como clase III o IV por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, biopsia renal realizada dentro de los 24 meses anteriores al ingreso al estudio, proteinuria (creatinina >0,5 en el cribado y la línea de base), y actividad clínica definida por uno o más de los siguientes síntomas: creatinina sérica >1 mg/dl; hematuria microscópica (>5 glóbulos rojos /alta potencia) y la presencia de cilindros celulares.	**Intervención/Control:** Dosis estándar (3 pulsos de metilprednisona + prednisona a dosis iniciales de 1 mg/kg/d, oscilando entre 45 y 70 mg/d) vs dosis reducida (3 pulsos de metilprednisona + prednisona a dosis iniciales de 0,5 mg/kg/d) **Duración:** 24 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Remisión de la enfermedad.	La tasa de remisión completa a las 24 semanas fue del 19% en el grupo de dosis estándar y del 20,5% en el grupo de dosis reducida (P=0,098 para no inferioridad). Se produjeron tasas similares de remisión parcial y de descenso de las puntuaciones en SLEDAI en ambos grupos. La frecuencia de efectos adversos atribuibles a la medicación de estudio fue de 19% vs.10,3%, respectivamente (P= 0,26). La tasa de infecciones fue de 57,1% en el grupo de dosis estándar vs 35,9% en el grupo de dosis reducida (P= 0,056).	El tratamiento con dosis medias de prednisona obtiene una tasa de respuesta al menos similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con nefritis lúpica. El tratamiento con prednisona aumenta el riesgo de infecciones de forma dosis-dependiente.	1+
Fischer-Betz – 2012 E. cohortes	Cuarenta pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology y un episodio de nefritis lúpica (duración ≤ 6 meses).	**Intervención/Control:** 12 pulsos de ciclofosfamida intravenosa + prednisona (en función de las manifestaciones extrarrenales del lupus). **Duración:** 24 meses. **Variables de resultado:**	A los 24 meses, se alcanzó la remisión completa en el 62,5% de los pacientes, con un 20% adicional de respuestas parciales. Cuando analizó por separado a los pacientes que recibieron dosis iniciales de prednisona ≥ 20 mg /día o < 20 mg/día, se obtuvo remisión	El tratamiento con dosis medias de prednisona obtiene una tasa de respuestas al menos similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con nefritis lúpica.	2+

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

		Principal: Remisión completa. Secundaria: Remisión parcial.	completa en el 52,6% en el grupo de ≥ 20 mg /día, en comparación con el 71,4% en el grupo de < 20 mg/día (P= 0,37). La remisión parcial se obtuvo en el 26,3% de los pacientes frente al 14,3%, respectivamente (P = 0,58).		
Ruiz-Irastorza 2014 E. cohortes	Cuarenta y cinco pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology y nefritis lúpica confirmada por biopsia (38 mujeres, 7 hombres, media de edad, 33,7 años).	**Intervención/Control:** Dosis medias de prednisona (media 20 mg/d) vs dosis altas (media 50 mg/d). **Duración:** 6 meses. **Variables de resultado:** Principal: Remisión completa. Secundaria: Remisión parcial.	La tasa de respuesta completa o parcial a los 12 meses fue de 87% vs. 63%, respectivamente (P=0,055). A largo plazo, la remisión completa se alcanzó en el 100% de los pacientes con dosis medias vs 70% en el grupo con dosis altas (P= 0,013). La tasa de efectos adversos atribuibles a los corticoides en los grupos tratados con dosis medias y altas de prednisona fue de 7% vs 67% (P< 0,0001). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la toxicidad global por corticoides y los efectos adversos metabólicos y la dosis de prednisona acumulada a los 6 meses (HR =1,4; IC95%:1,17–1,65 y HR =1,38; IC95%:1,14–1,66, respectivamente); entre la osteonecrosis y la dosis diaria inicial de prednisona (HR= 1,03; IC95%:1,01–1,3); y entre las fracturas osteoporóticas y las semanas recibiendo dosis de prednisona superiores a 5 mg/d (HR= 1,01; IC95%:1,00–1,02).	El pronóstico renal a largo plazo es mejor en pacientes con nefritis lúpica tratados con dosis medias de prednisona, frente a pacientes tratados con dosis altas de prednisona y ciclofosfamida. Los efectos secundarios asociados a la prednisona aumentan de forma dosis-dependiente.	2+
Illei – 2001 ECA	Ochenta y dos pacientes con nefritis lúpica proliferativa (68 mujeres, 14 hombres, media de edad 30 años).	**Intervención/Control:** Metilprednisolona intravenosa (1g/m2) vs ciclofosfamida intravenosa (1g/m2) vs combinación de ambos	La tasa de respuesta fue superior en el grupo de terapia combinada: 81% vs 63% en el de ciclofosfamida (P= 0,24) vs 33% en el de metilprednisolona (P= 0,002).	La combinación de pulsos metilprednisolona y ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica mejora la eficacia de	1+

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

		tratamientos. **Duración:** 36 meses. **Variables de resultado:** Principal: Tasa de respuesta.		ambos fármacos por separado.	
Rovin - 2012	Ciento cuarenta y cuatro pacientes entre 16 y 75 años con pacientes entre 16 y 75 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, nefritis lúpica clase III o IV según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society y demostrada por biopsia renal, historial de positividad de ANA y proteinuria.	**Intervención/Control:** Rituximab (1000 mg) vs placebo (en los días 1, 15, 168 y 182). **Duración:** 78 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasa de respuesta renal.	No se observaron diferencias entre el placebo y el rituximab en los criterios de valoración de eficacia primaria. Las tasas de eventos adversos graves, incluyendo infecciones, fueron similares en ambos grupos. La neutropenia, leucopenia, y la hipotensión ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de rituximab.		1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿En qué condiciones el tratamiento de inducción con micofenolato aportaría ventajas sobre otros fármacos?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

No se realizó una búsqueda específica para esta pregunta. Los estudios considerados se seleccionaron de los estudios recuperados en las búsquedas realizadas para las demás preguntas sobre la nefritis lúpica.

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con nefritis lúpica, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Martínez-Berriotxoa A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2004; 13:900–905.
2. 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.
3. 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.
4. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, García M, Delgado S et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? Autoimmun Rev 2014; 13:206–214.
5. 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.
6. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J et al. Efficacy and safety of

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

rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012; 64:1215–1226.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, Olejarova M, Horák P, Hrncír Z et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. Lupus 2010; 19:1281–1289.
14. Renal disease subcomite of the American collegue of rheumatology ad hoc comite on systemic lupus erythematosus response criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheum 2006; 54:421–432.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

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

20. Steinberg A, Steinberg S. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. Arthritis Rheumatol 1991; 34:945–950.
21. Gourley M, Austin H, Scott D, Yarboro C, Vaugham E, Muir J et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125:549–557.
22. Sesso R, Monteiro M, Sato E, Kirsztaijn G, Silva L, Ajzen H. A controlled trial of pulse cyclophospgamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. Lupus 1994; 3:107–112.
23. Bansal VK, Beto J a. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis 1997; 29:193–199.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Appenzeller S, Blatyta PF, Costallat LTL. Ovarian failure in SLE patients using pulse cyclophosphamide: comparison of different regimes. Rheumatol Int 2008; 28:567–571.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Zeher – 2011 ECA	Ochenta y un pacientes mayores de 18 años (66 mujeres, 15 hombres, media de edad 33,1 años, duración media de la enfermedad 56,9 meses), que cumplen al menos cuatro criterios del American College of Rheumatology de LES, con presencia de nefritis lúpica proliferativa clasificada como clase III o IV por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, biopsia renal realizada dentro de los 24 meses anteriores al ingreso al estudio, proteinuria (creatinina >0,5 en el cribado y la línea de base), y actividad clínica definida por uno o más de los siguientes síntomas: creatinina sérica >1 mg/dl; hematuria microscópica (>5 glóbulos rojos /alta potencia) y la presencia de cilindros celulares.	**Intervención/Control:** Dosis estándar (3 pulsos de metilprednisona + prednisona a dosis iniciales de 1 mg/kg/d, oscilando entre 45 y 70 mg/d) vs dosis reducida (3 pulsos de metilprednisona + prednisona a dosis iniciales de 0,5 mg/kg/d) **Duración:** 24 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Remisión de la enfermedad.	La tasa de remisión completa a las 24 semanas fue del 19% en el grupo de dosis estándar y del 20,5% en el grupo de dosis reducida (P=0,098 para no inferioridad). Se produjeron tasas similares de remisión parcial y de descenso de las puntuaciones en SLEDAI en ambos grupos. La frecuencia de efectos adversos atribuibles a la medicación de estudio fue de 19% vs.10,3%, respectivamente (P= 0,26). La tasa de infecciones fue de 57,1% en el grupo de dosis estándar vs 35,9% en el grupo de dosis reducida (P= 0,056).	El tratamiento con dosis medias de prednisona obtiene una tasa de respuesta al menos similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con nefritis lúpica. El tratamiento con prednisona aumenta el riesgo de infecciones de forma dosis-dependiente.	1+
Fischer-Betz – 2012 E. cohortes	Cuarenta pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology y un episodio de nefritis lúpica (duración ≤ 6 meses).	**Intervención/Control:** 12 pulsos de ciclofosfamida intravenosa + prednisona (en función de las manifestaciones extrarrenales del lupus). **Duración:** 24 meses. **Variables de resultado:** Principal: Remisión	A los 24 meses se alcanzó la remisión completa en el 62,5% de los pacientes, con un 20% adicional de respuestas parciales. Cuando analizó por separado a los pacientes que recibieron dosis iniciales de prednisona ≥ 20 mg /día o < 20 mg/día, se obtuvo remisión completa en el 52,6% en el grupo	El tratamiento con dosis medias de prednisona obtiene una tasa de respuestas al menos similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con nefritis lúpica.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica su vigencia no ha sido revisada

		completa. Secundaria: Remisión parcial.	de ≥ 20 mg /día, en comparación con el 71,4% en el grupo de < 20 mg/día (P= 0,37). La remisión parcial se obtuvo en el 26,3% de los pacientes frente al 14,3%, respectivamente (P = 0,58).		
Ruiz-Irastorza 2014 E. cohortes	Cuarenta y cinco pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology y nefritis lúpica confirmada por biopsia (38 mujeres, 7 hombres, media de edad, 33,7 años).	**Intervención/Control:** Dosis medias de prednisona (media 20 mg/d) vs dosis altas (media 50 mg/d). **Duración:** 6 meses. **Variables de resultado:** Principal: Remisión completa. Secundaria: Remisión parcial.	La tasa de respuesta completa o parcial a los 12 meses fue de 87% vs. 63%, respectivamente (P=0,055). A largo plazo, la remisión completa se alcanzó en el 100% de los pacientes con dosis medias vs 70% en el grupo con dosis altas (P= 0,013). La tasa de efectos adversos atribuibles a los corticoides en los grupos tratados con dosis medias y altas de prednisona fue de 7% vs 67% (P< 0,0001). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la toxicidad global por corticoides y los efectos adversos metabólicos y la dosis de prednisona acumulada a los 6 meses (HR =1,4; IC95%:1,17–1,65 y HR =1,38; IC95%:1,14–1,66, respectivamente); entre la osteonecrosis y la dosis diaria inicial de prednisona (HR= 1,03; IC95%:1,01–1,3); y entre las fracturas osteoporóticas y las semanas recibiendo dosis de prednisona superiores a 5 mg/d (HR= 1,01; IC95%:1,00–1,02).	El pronóstico renal a largo plazo es mejor en pacientes con nefritis lúpica tratados con dosis medias de prednisona, frente a pacientes tratados con dosis altas de prednisona y ciclofosfamida. Los efectos secundarios asociados a la prednisona aumentan de forma dosis-dependiente.	2+
Illei – 2001 ECA	Ochenta y dos pacientes con nefritis lúpica proliferativa (68 mujeres, 14 hombres, media de edad 30 años).	**Intervención/Control:** Metilprednisolona intravenosa (1g/m2) vs ciclofosfamida intravenosa (1g/m2) vs combinación de ambos tratamientos.	La tasa de respuesta fue superior en el grupo de terapia combinada: 81% vs 63% en el de ciclofosfamida (P= 0,24) vs 33% en el de metilprednisolona (P= 0,002).	La combinación de pulsos metilprednisolona y ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica mejora la eficacia de ambos fármacos por	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

		Duración: 36 meses. **Variables de resultado:** Principal: Tasa de respuesta.		separado.	
Rovin - 2012	Ciento cuarenta y cuatro pacientes entre 16 y 75 años con pacientes entre 16 y 75 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, nefritis lúpica clase III o IV según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society y demostrada por biopsia renal, historial de positividad de ANA y proteinuria.	**Intervención/Control:** Rituximab (1000 mg) vs placebo (en los días 1, 15, 168 y 182). **Duración:** 78 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Tasa de respuesta renal.	No se observaron diferencias entre el placebo y el rituximab en los criterios de valoración de eficacia primaria. Las tasas de eventos adversos graves, incluyendo infecciones, fueron similares en ambos grupos. La neutropenia, leucopenia, y la hipotensión ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de rituximab.		1+

anscurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Nephritis/ or exp Glomerulonephritis/ 2. (lupus nephritis or severe lupus nephritis or (proliferative adj5 lupus nephritis) or LN or proliferative lupus nephritis or lupus nephritis membranous or Minimal mesangial lupus nephritis or minimal mesangial LN or mesangial LN or mesangial lupus nephritis or focal LN or focal lupus nephritis or diffuse lupus nephritis or membranous LN or membranous lupus nephritis or sclerosing LN or glomerulopathy or Diffuse Glomerulonephritis or Focal Glomerulonephritis or vasculopathy).mp. 3. (lupus nephritis class I or LN class I or lupus nephritis type I or lupus nephritis stage I or lupus nephritis class II or mesangial lupus nephritis class II or lupus nephritis type II or lupus nephritis stage II or proliferative lupus nephritis class III or lupus nephritis class III or lupus nephritis type III or lupus nephritis stage III or proliferative lupus nephritis type III or focal lupus nephritis class III or diffuse LN class IV or sclerosing lupus nephritis class IV or diffuse lupus nephritis class IV or lupus nephritis stage IV or lupus nephritis type IV or membranous lupus nephritis class V or lupus nephritis type V or lupus nephritis stage V).mp. 4. 1 or 2 or 3 5. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 6. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 7. 5 or 6 8. 4 not 7 9. Randomized Controlled Trials as Topic/ 10. randomized controlled trial/ 11. Random Allocation/ 12. Double Blind Method/ 13. Single Blind Method/ 14. clinical trial/ 15. clinical trial, phase i.pt. 16. clinical trial, phase ii.pt. 17. clinical trial, phase iii.pt.	Inicio de base de datos hasta enero de 2014	377

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

	18. clinical trial, phase iv.pt. 19. controlled clinical trial.pt. 20. randomized controlled trial.pt. 21. multicenter study.pt. 22. clinical trial.pt. 23. exp Clinical Trials as topic/ 24. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 25. (clinical adj trial$).tw. 26. ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw. 27. PLACEBOS/ 28. placebo$.tw. 29. randomly allocated.tw. 30. (allocated adj2 random$).tw. 31. 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 32. 24 or 31 33. case report.tw. 34. letter/ 35. historical article/ 36. 33 or 34 or 35 37. 32 not 36 38. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ 39. cutaneous lupus erythematosus.tw. 40. 38 or 39 41. 4 not 40 42. *Renal Insufficiency, Chronic/co [Complications] 43. (chronic renal disease or renal failure or renal insufficiency or impaired Renal Function or renal function impairment).tw. 44. 42 or 43 45. 41 or 44 46. *Immunosuppressive Agents/tu [Therapeutic Use] 47. *Drug Therapy/ 48. *Mycophenolic Acid/aa [Analogs & Derivatives] 49. *Mycophenolic Acid/tu [Therapeutic Use] 50. *Mycophenolic Acid/ 51. *Treatment Outcome/ 52. (Immunosuppressive Agents or drug therapy or induction therapy Mycophenolic Acid or mycophenolate mofetil or Treatment Outcome).tw. 53. 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 54. 45 and 53 55. limit 54 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 56. 37 and 54 57. 55 or 56 58. limit 57 to (humans and ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)")) 59. limit 58 to (english or spanish) 60. remove duplicates from 59		
Embase	#1. 'lupus erythematosus nephritis'/exp OR 'glomerulonephritis'/exp #2. 'lupus nephritis':ab,ti OR 'severe lupus nephritis':ab,ti OR ln:ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis':ab,ti OR 'lupus	Inicio de base de datos hasta	116

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

	nephritis membranous':ab,ti OR 'minimal mesangial lupus nephritis':ab,ti OR 'minimal mesangial ln':ab,ti OR 'mesangial ln':ab,ti OR 'mesangial lupus nephritis':ab,ti OR 'focal ln':ab,ti OR 'focal lupus nephritis':ab,ti OR'diffuse lupus nephritis':ab,ti OR 'membranous ln':ab,ti OR 'membranous lupus nephritis':ab,ti OR 'sclerosing ln':ab,ti OR glomerulopathy:ab,ti OR 'diffuse glomerulonephritis':ab,ti OR 'focal glomerulonephritis':ab,ti OR vasculopathy:ab,ti #3. (proliferative NEAR/5 'lupus nephritis'):ab,ti #4. 'lupus nephritis class i':ab,ti OR 'ln class i':ab,ti OR 'lupus nephritis type i':ab,ti OR 'lupus nephritis stage i':ab,ti OR 'lupus nephritis class ii':ab,ti OR 'mesangial lupus nephritis class ii':ab,ti OR 'lupus nephritis type ii':ab,ti OR 'lupus nephritis stage ii':ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'lupus nephritis type iii':ab,ti OR 'lupus nephritis stage iii':ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis type iii':ab,ti OR 'focal lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'diffuse ln class iv':ab,ti OR 'sclerosing lupus nephritis class iv':ab,ti OR 'diffuse lupus nephritis class iv':ab,ti OR 'lupus nephritis stage iv':ab,ti OR 'lupus nephritis type iv':ab,ti OR'membranous lupus nephritis class v':ab,ti OR 'lupus nephritis type v':ab,ti OR 'lupus nephritis stage v':ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6. 'systemic lupus erythematosus'/exp #7. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #8. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #9. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti #10. 'skin lupus erythematosus'/exp #11. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12. #5 NOT #11 #13. 'chronic kidney failure'/mj #14. 'chronic renal disease':ab,ti OR 'renal failure':ab,ti OR 'renal insufficiency':ab,ti OR 'impaired renal function':ab,ti OR 'renal function impairment':ab,ti #15. #13 OR #14 #16. #12 OR #15 #17. 'immunosuppressive agent'/mj #18. 'drug therapy'/mj #19. 'mycophenolic acid'/mj #20. 'treatment outcome'/mj #21. 'immunosuppressive agents':ab,ti OR 'drug therapy':ab,ti OR 'induction therapy mycophenolic acid':ab,ti OR 'mycophenolate mofetil':ab,ti OR 'treatment outcome':ab,ti #22. #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 #23. #16 AND #22 #24. #23 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #25. #23 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) #26. #24 OR #25 #27. #26 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	enero de 2014	

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

WOK	#1. TOPIC: ((Lupus Nephritis or Glomerulonephritis)) OR TITLE: ((lupus nephritis or severe lupus nephritis or LN or proliferative lupus nephritis or lupus nephritis membranous or Minimal mesangial lupus nephritis or minimal mesangial LN or mesangial LN or mesangial lupus nephritis or focal LN or focal lupus nephritis or diffuse lupus nephritis or membranous LN or membranous lupus nephritis or sclerosing LN or glomerulopathy or Diffuse Glomerulonephritis or Focal Glomerulonephritis or vasculopathy)) OR TITLE: ((lupus nephritis class I or LN class I or lupus nephritis type I or lupus nephritis stage I or lupus nephritis class II or mesangial lupus nephritis class II or lupus nephritis type II or lupus nephritis stage II or proliferative lupus nephritis class III or lupus nephritis class III or lupus nephritis type III or lupus nephritis stage III or proliferative lupus nephritis type III or focal lupus nephritis class III or diffuse LN class IV or sclerosing lupus nephritis class IV or diffuse lupus nephritis class IV or lupus nephritis stage IV or lupus nephritis type IV or membranous lupus nephritis class V or lupus nephritis type V or lupus nephritis stage V)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. TOPIC: ((Systemic Lupus Erythematosus)) OR TITLE: ((Systemic Lupus Erythematosus or SLE)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. TOPIC: ((Cutaneous Lupus Erythematosus)) OR TITLE: ((cutaneous lupus erythematosus)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. #2 OR #3 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. #1 not #4 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. TOPIC: (chronic kidney failure) OR TITLE: ((chronic renal disease OR renal failure OR renal insufficiency OR impaired renal function OR renal function impairment)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #6 OR #5 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. TOPIC: ((immunosuppressive agent or drug therapy or mycophenolic acid or treatment outcome)) OR TITLE: ((immunosuppressive agents OR drug therapy OR induction therapy mycophenolic acid OR mycophenolate mofetil OR treatment outcome)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. #8 AND #7 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #10. (#9) AND LANGUAGE: (English OR Spanish) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #11. (#9) AND LANGUAGE: (English OR Spanish) Refined by: DOCUMENT TYPES=(REVIEW) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #12. (#9) AND LANGUAGE: (English OR Spanish) Refined by: DOCUMENT TYPES=(REVIEW) AND WEB OF SCIENCE CATEGORIES=(UROLOGY NEPHROLOGY OR PHARMACOLOGY PHARMACY OR MEDICINE	Inicio de base de datos hasta enero de 2014	488

Hay un lapso de 1 año para la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	GENERAL INTERNAL) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

15 de enero de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con nefritis lúpica con insuficiencia renal, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

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

8. 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.
9. 107. 575. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DRW. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. Am J Kidney Dis 2013; 61:710–715.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Boumpas, 1992, Ensayo clínico aleatorizado	Muestra de 65 pacientes con NL graves que presentaban deterioro de función renal (filtrado glomerular 25-80 ml/min) o histología de semilunas/necrosis en más del 25% de los glomérulos.	Eficacia de la terapia inmunosupresora con glucocorticoides y CFM intravenosa de seis a 30 meses. Medida de creatinina media. 3 años de seguimiento.	Reduce el riesgo de recaídas (60 vs. 13%; P=0,006) y aumenta la supervivencia renal medida como duplicar creatinina sérica basal (P=0,037). Creatinina antes de la intervención: 2,11±0,23 mg/dl en el grupo que sólo recibió MPred 6m, 2,21±0,22 mg/dl en el que recibió CFM seis meses y 1,77±0,20 mg/dl el que amplió CFM a 30 meses. Creatinina tras tres años de seguimiento: doblaron creatinina sérica el 48% del primer grupo, el 35% del segundo y sólo un 15% del tercero (P=0,037 entre el primer y tercer grupo).	Analizaron la eficacia de distintas pautas terapéuticas en 65 pacientes con NL graves que presentaban deterioro de función renal (filtrado glomerular 25-80 ml/min) o histología de semilunas/necrosis en más del 25% de los glomérulos. Tras tres años de seguimiento, doblaron creatinina sérica el 48% del primer grupo, el 35% del segundo y sólo un 15% del tercero (P=0,037 entre el primer y tercer grupo). 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. Comprobaron que 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.	1+
Yu, 2010, E. cohortes	Muestra de 313 pacientes con NL II-V y lesiones tubulointersticiales.	Características clínicas Tratamiento	78 pacientes (25%) presentaban IRA con una creatinina media de 1,32±0,97 mg/dl Los pacientes con afectación glomerular e intersticial severa presentaron mayores cifras de creatinina basal que el resto (1,5 mg/dl vs. 0,72-1,38 mg/dl,	Separando la muestra en cuatro grupos según gravedad de las lesiones tubulointersticiales y glomerulares, sólo encontraron diferencias significativas en los dos grupos extremos de afectación histológica. Esto es, ninguno de los pacientes con afectación glomerular e intersticial leve presentaron IRA (0%) frente al resto de participantes que la presentaron en un 23-40% (P<0,05). Alcanzaron	2+

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

			P<0,05) El tratamiento fue corticoides en monoterapia en 13 y con inmunosupresores en el resto (CFM 228, MFM 21, Leflunomida 35, AZA 16), sin diferencias entre grupos en términos de eficacia medida como enfermedad renal crónica (ERC)/ERCA.	respuesta 292/313 pacientes. Tras una media de seguimiento de 62±35 meses, 37 pacientes presentaron ERC o ERCA. La creatinina basal, semilunas celulares o fibrosas e hipercelularidad endocapilar quedaron en el multivariante como factores predictores de ERC/ERCA. Las causas más habituales de IRA en el paciente con NL, además de las tradicionales en la población general (nefrotoxicidad, AINE, etc.) son: semilunas/proliferación extracapilar, vasculitis necrotizante ANCA, lesiones tubulointersticiales y MAT.	

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

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

No se realizó una búsqueda específica para esta pregunta. Los estudios considerados se seleccionaron de los estudios recuperados en las búsquedas realizadas para las demás preguntas sobre la nefritis lúpica.

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con nefritis lúpica proliferativa, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Contreras, 2004, Ensayo clínico aleatorizado	59 pacientes estadounidenses, tratados de la misma forma en la inducción (CFM intravenosa seis meses).	Comparación de tratramientos: MFM, AZA, CFM Incidencia brote renal Eficacia del tratamiento	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. Se observó superioridad del MFM y AZA con respecto a la CFM intravenosa trimestral (0,5-1 g/pulso) en el mantenimiento tras 25-30 meses.		1+
Houssiau, 2010, Ensayo clínico no aleatorizado	105 pacientes Periodo de seguimiento durante 48±14 meses.	Comparación de tratamientos MFM vs. AZA Incidencia brote renal Eficacia del tratamiento Efectos secundarios	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. No consiguieron demostrar superioridad de MFM vs. AZA en su end-point principal de tiempo libre de recaída renal ni sistémica. Peores resultados para AZA en citopenias	Estudio europeo multicéntrico MANTAIN (Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis). En este estudio tampoco se exigió respuesta en inducción antes de iniciar la fase de mantenimiento. En efectos secundarios tampoco observaron diferencias salvo peores resultados para AZA en citopenias. A partir de los cinco años, la aparición de un brote renal es	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			(HR= 4,54; IC95%: 1-21; P=0,03).	cada vez menos frecuente, y resulta excepcional a partir de los 10 años de quiescencia.	
Dooley, 2011, Ensayo clínico no aleatorizado	227 pacientes	Comparación de tratamiento AZA vs. MFM Incidencia brote renal Eficacia del tratamiento	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. Superioridad del MFM en el conjunto de las variables de resultado principales analizadas por intención de tratar, con niveles de significación de P=0,003 para supervivencia, ERCA e insuficiencia renal definida como doblar creatinina basal; P=0,027 para el tiempo que transcurre hasta una recidiva renal, y P=0,017 en precisar tratamiento de rescate con glucocorticoides.		1++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿Cuándo y cómo se ha de suspender un tratamiento de mantenimiento?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Nephritis/ or exp Glomerulonephritis/ 2. (lupus nephritis or severe lupus nephritis or (proliferative adj5 lupus nephritis) or LN or proliferative lupus nephritis or lupus nephritis membranous or Minimal mesangial lupus nephritis or minimal mesangial LN or mesangial LN or mesangial lupus nephritis or focal LN or focal lupus nephritis or diffuse lupus nephritis or membranous LN or membranous lupus nephritis or sclerosing LN or glomerulopathy or Diffuse Glomerulonephritis or Focal Glomerulonephritis or vasculopathy).mp. 3. (lupus nephritis class I or LN class I or lupus nephritis type I or lupus nephritis stage I or lupus nephritis class II or mesangial lupus nephritis class II or lupus nephritis type II or lupus nephritis stage II or proliferative lupus nephritis class III or lupus nephritis class III or lupus nephritis type III or lupus nephritis stage III or proliferative lupus nephritis type III or focal lupus nephritis class III or diffuse LN class IV or sclerosing lupus nephritis class IV or diffuse lupus nephritis class IV or lupus nephritis stage IV or lupus nephritis type IV or membranous lupus nephritis class V or lupus nephritis type V or lupus nephritis stage V).mp. 4. 1 or 2 or 3 5. Randomized Controlled Trials as Topic/ 6. randomized controlled trial/ 7. Random Allocation/ 8. Double Blind Method/ 9. Single Blind Method/ 10. clinical trial/ 11. clinical trial, phase i.pt. 12. clinical trial, phase ii.pt. 13. clinical trial, phase iii.pt. 14. clinical trial, phase iv.pt. 15. controlled clinical trial.pt. 16. randomized controlled trial.pt. 17. multicenter study.pt. 18. clinical trial.pt. 19. exp Clinical Trials as topic/ 20. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	Inicio de la base de datos hasta enero de 2014	87

Fecha de publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada. Fecha límite de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	21. (clinical adj trial$).tw. 22. ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw. 23. PLACEBOS/ 24. placebo$.tw. 25. randomly allocated.tw. 26. (allocated adj2 random$).tw. 27. 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 28. 20 or 27 29. case report.tw. 30. letter/ 31. historical article/ 32. 29 or 30 or 31 33. 28 not 32 34. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ 35. cutaneous lupus erythematosus.tw. 36. 34 or 35 37. 4 not 36 38. *Immunosuppressive Agents/ 39. *Remission Induction/ 40. (Maintain or maintenance treatment or maintenance therapy or maintenance or long-term immunosuppression or induction of remission or maintenance of remission).tw. 41. 38 or 39 or 40 42. *Recurrence/ 43. *Prognosis/ 44. (Discontinuing or discontinuation or Withdrawal or long-term safety or tolerability Toxicity or relapse or Flare or Recurrence or rebiopsy or second renal biopsy or serial renal biopsies or Prognostic or Predictive factors of relapses).tw. 45. 42 or 43 or 44 46. 37 and 41 and 45 47. limit 46 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 48. 33 and 46 49. 47 or 48 50. limit 49 to (humans and ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)")) 51. limit 50 to (english or spanish) 52. remove duplicates from 51		
Embase	#1. 'lupus erythematosus nephritis'/exp OR 'glomerulonephritis'/exp #2. 'lupus nephritis':ab,ti OR 'severe lupus nephritis':ab,ti OR ln:ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis':ab,ti OR 'lupus nephritis membranous':ab,ti OR 'minimal mesangial lupus nephritis':ab,ti OR 'minimal mesangial ln':ab,ti OR 'mesangial ln':ab,ti OR 'mesangial lupus nephritis':ab,ti OR 'focal ln':ab,ti OR 'focal lupus nephritis':ab,ti OR'diffuse lupus nephritis':ab,ti OR 'membranous ln':ab,ti OR 'membranous lupus nephritis':ab,ti OR 'sclerosing ln':ab,ti OR glomerulopathy:ab,ti OR 'diffuse glomerulonephritis':ab,ti OR 'focal glomerulonephritis':ab,ti OR vasculopathy:ab,ti #3. (proliferative NEAR/5 'lupus nephritis'):ab,ti	Inicio de la base de datos hasta enero de 2014	14

Para consulta, tras 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#4. 'lupus nephritis class i':ab,ti OR 'ln class i':ab,ti OR 'lupus nephritis type i':ab,ti OR 'lupus nephritis stage i':ab,ti OR 'lupus nephritis class ii':ab,ti OR 'mesangial lupus nephritis class ii':ab,ti OR 'lupus nephritis type ii':ab,ti OR 'lupus nephritis stage ii':ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'lupus nephritis type iii':ab,ti OR 'lupus nephritis stage iii':ab,ti OR 'proliferative lupus nephritis type iii':ab,ti OR 'focal lupus nephritis class iii':ab,ti OR 'diffuse ln class iv':ab,ti OR 'sclerosing lupus nephritis class iv':ab,ti OR 'diffuse lupus nephritis class iv':ab,ti OR 'lupus nephritis stage iv':ab,ti OR 'lupus nephritis type iv':ab,ti OR'membranous lupus nephritis class v':ab,ti OR 'lupus nephritis type v':ab,ti OR 'lupus nephritis stage v':ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6. 'systemic lupus erythematosus'/exp #7. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #8. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #9. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti #10. 'skin lupus erythematosus'/exp #11. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12. #5 NOT #11 #13. 'immunosuppressive agent'/mj #14. 'remission'/mj #15. maintain:ab,ti OR 'maintenance treatment':ab,ti OR 'maintenance therapy':ab,ti OR maintenance:ab,ti OR 'long-term immunosuppression':ab,ti OR 'induction of remission':ab,ti OR 'maintenance of remission':ab,ti #16. #13 OR #14 OR #15 #17. 'recurrent disease'/mj OR 'prognosis'/mj #18. discontinuing:ab,ti OR discontinuation:ab,ti OR withdrawal:ab,ti OR 'long-term safety':ab,ti OR 'tolerability toxicity':ab,ti OR relapse:ab,ti OR flare:ab,ti ORrecurrence:ab,ti OR rebiopsy:ab,ti OR 'second renal biopsy':ab,ti OR 'serial renal biopsies':ab,ti OR prognostic:ab,ti OR 'predictive factors of relapses':ab,ti #19. #17 OR #18 #20. #12 AND #16 AND #19 #21. #20 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #22. #20 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) #23. #21 OR #22 #24. #23 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim #25. #24 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#1. TOPIC: ((Lupus Nephritis or Glomerulonephritis)) OR TITLE: ((lupus nephritis or severe lupus nephritis or LN or proliferative lupus nephritis or lupus nephritis membranous or Minimal mesangial lupus nephritis or minimal mesangial LN or mesangial LN or mesangial lupus nephritis or focal LN or focal lupus nephritis or diffuse lupus nephritis or membranous LN or membranous lupus nephritis or sclerosing LN or glomerulopathy or Diffuse	WOK	79

Las recomendaciones más de 5 años después de la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Glomerulonephritis or Focal Glomerulonephritis or vasculopathy)) OR TITLE: ((‘lupus nephritis class I’ or ‘LN class I’ or ‘lupus nephritis type I’ or ‘lupus nephritis stage I’ or ‘lupus nephritis class II’ or ‘mesangial lupus nephritis class II’ or ‘lupus nephritis type II’ or ‘lupus nephritis stage II’ or ‘proliferative lupus nephritis class III’ or ‘lupus nephritis class III’ or ‘lupus nephritis type III’ or ‘lupus nephritis stage III’ or ‘proliferative lupus nephritis type III’ or ‘focal lupus nephritis class III’ or ‘diffuse LN class IV’ or ‘sclerosing lupus nephritis class IV’ or ‘diffuse lupus nephritis class IV’ or ‘lupus nephritis stage IV’ or ‘lupus nephritis type IV’ or ‘membranous lupus nephritis class V’ or ‘lupus nephritis type V’ or ‘lupus nephritis stage V’)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. TOPIC: ((Systemic Lupus Erythematosus)) OR TITLE: ((Systemic Lupus Erythematosus or SLE)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. TOPIC: ((Cutaneous Lupus Erythematosus)) OR TITLE: ((cutaneous lupus erythematosus)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. #3 OR #2 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. #1 not #4 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. TOPIC: ((Immunosuppressive Agents or Remission Induction)) OR TITLE: ((Maintain or maintenance treatment or maintenance therapy or maintenance or long-term immunosuppression or induction of remission or maintenance of remission)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. TOPIC: ((Recurrence or Prognosis)) OR TITLE: ((Discontinuing or discontinuation or Withdrawal or long-term safety or tolerability Toxicity or relapse or Flare or Recurrence or rebiopsy or second renal biopsy or serial renal biopsies or Prognostic or Predictive factors of relapses)) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. (#8) AND LANGUAGE: (English OR Spanish) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. #7 AND #6 AND #5 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

16 de enero de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con nefritis lúpica, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español

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

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Illei G, Takada K, Parkin D. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppresive therapy. Arthritis Rheum 2002; 46:995–1002.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mosca M, Neri R, Giannessi S, Pasquariello A, Puccini R, Bencivelli W et al. Therapy with pulse methylprednisolone and short course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. Lupus 2001; 10:253–257.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Contreras, 2004, Ensayo clínico aleatorizado	59 pacientes estadounidenses, tratados de la misma forma en la inducción (CFM intravenosa seis meses). Comparación de tratramientos: MFM, AZA, CFM	Incidencia brote renal Eficacia del tratamiento	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. Se observó superioridad del MFM y AZA con respecto a la CFM intravenosa trimestral (0,5-1 g/pulso) en el mantenimiento tras 25-30 meses.		1+
Mok, 2009, E. cohortes	Estudio de una cohorte de 38 pacientes asiáticos Glomerulonefritis lúpica (NL) tipo V tipo V Tratados con prednisona y AZA (2 mg/kg/día) en pauta inducción durante 12 meses	Seguimiento Eficacia Superviviencia	34%, 66% siguieron con la medicación. Los pacientes que siguieron tratados con AZA por persistencia de proteinuria o actividad inmunológica, recurrieron todavía más, hasta el 56%. Remisión parcial o completa en el 89% de los casos. 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	Resalta la asociación de persistencia de anti-ADN (P=0,025) e hipocomplementemia (P=0,018) después del tratamiento con la aparición de brote renal en la clase membranosa, el brote renal no parece influir como en las clases proliferativas en la supervivencia renal. El seguimiento posterior durante 12±5,8 años en que recibieron dosis bajas de prednisona y AZA mostró recidivas en el 34%, siendo el tratamiento en	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			En las clases de NL proliferativas, la aparición de un brote renal condiciona peor supervivencia renal y del paciente. El tipo nefrítico se asocia con un peor pronóstico en supervivencia renal que el nefrótico. Sin embargo, en la clase membranosa, el brote renal no parece influir como en las clases proliferativas en la supervivencia renal.	general, muy bien tolerado.	
Houssiau, 2010, Ensayo clínico no aleatorizado	105 pacientes Periodo de seguimiento durante 48±14 meses. Comparación de tratamientos MFM vs. AZA	Incidencia brote renal Eficacia del tratamiento Efectos secundarios	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. No consiguieron demostrar superioridad de MFM vs. AZA en su end-point principal de tiempo libre de recaída renal ni sistémica. Peores resultados para AZA en citopenias (HR= 4,54; IC95%: 1-21; P=0,03).	Estudio europeo multicéntrico MANTAIN (Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis). En este estudio tampoco se exigió respuesta en inducción antes de iniciar la fase de mantenimiento. En efectos secundarios tampoco observaron diferencias salvo peores resultados para AZA en citopenias. 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.	1+
Dooley, 2011, Ensayo clínico no aleatorizado	227 pacientes Comparación de tratamiento AZA vs. MFM	Incidencia brote renal Eficacia del tratamiento	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. Superioridad del MFM en el conjunto de las		1++

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

			variables de resultado principales analizadas por intención de tratar, con niveles de significación de P=0,003 para supervivencia, ERCA e insuficiencia renal definida como doblar creatinina basal; P=0,027 para el tiempo que transcurre hasta una recidiva renal, y P=0,017 en precisar tratamiento de rescate con glucocorticoides.		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda utilizada es la misma de la pregunta "¿Cuáles son los objetivos terapéuticos específicos?"

Fecha de la búsqueda:

15 de enero de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con nefritis lúpica tipo V, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

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

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:15–20.
10. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Mok, 2009, E. cohortes	38 pacientes asiáticos Glomerulonefritis lúpica (NL) tipo V tipo V	Tratados con prednisona y AZA (2 mg/kg/día) en pauta inducción durante 12 meses Seguimiento Eficacia Superviviencia	34%, 66% siguieron con la medicación. Los pacientes que siguieron tratados con AZA por persistencia de proteinuria o actividad inmunológica, recurrieron todavía más, hasta el 56%. Remisión parcial o completa en el 89% de los casos. 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 En las clases de NL proliferativas, la aparición de un brote renal condiciona peor supervivencia renal y del paciente. El tipo nefrítico se asocia con un peor pronóstico en supervivencia renal que el nefrótico. Sin embargo, en la clase membranosa el brote renal no parece influir como en las clases proliferativas en la supervivencia renal.	Resalta la asociación de persistencia de anti-ADN (P=0,025) e hipocomplementemia (P=0,018) después del tratamiento con la aparición de brote renal en la clase membranosa, el brote renal no parece influir como en las clases proliferativas en la supervivencia renal. El seguimiento posterior durante 12±5,8 años en que recibieron dosis bajas de prednisona y AZA mostró recidivas en el 34%, siendo el tratamiento en general, muy bien tolerado.	2+
Hahn, 2012, Opinión de expertos		Utilidad de biopsias renales repetidas	Existe controversia ante la utilidad de biopsias renales repetidas como marcador de tiempo o intensidad de inmunosupresión. En general, no se recomienda repetir la biopsia renal ante una buena o razonable evolución quedando como indicaciones de rebiopsia la refractariedad al tratamiento o el inexplicado aumento de creatinina sérica o proteinuria.	Las alteraciones analíticas que deben estar presentes para recomendar una primera biopsia renal (salvo que esté expresamente contraindicada) están relacionadas con elevación de la creatinina sérica y/o presencia de proteinuria (mayor de 0,5	4

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

				g/día). Estas alteraciones analíticas pueden presentarse de forma aislada o combinada con la presencia de sedimento activo.	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10.*Drug Therapy/ 11. *Drug Toxicity/ 12. (Adverse effect or Adverse effects or Adverse drug events or Adverse drug event or Adverse events or Adverse event or Adverse reactions or Adverse reaction or Security).tw. 13. (Effectiveness or efficacy or Toxicity or Side effects or Side effect or Safety).tw. 14. (Treatment or Treatments).tw. 15. Therapy.tw. 16. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 17. (first choice or first-choice or firs line or first-line or primary or initial).tw. 18. *Immunosuppressive Agents/ 19. (Immunosuppressive agents or Immunosuppressants drugs or Immunosuppressive or Immunosuppressants or Immunosupressive drugs or immunosuppressive treatment or immunosuppressive medications or immunosuppressive therapy or immunosuppressants or immunosuppression therapy or immunosuppressions or immunosuppression or immunesupressors or immunesupressor).tw. 20. 18 or 19 21. *Anemia/ or *leukopenia/ or *agranulocytosis/ or *neutropenia/ or *lymphopenia/ or *pancytopenia/ or *thrombocytopenia/ 22. 9 and 16 and 20 and 21	Inicio de base de datos hasta agosto de 2013	31

Para las consultas de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'drug therapy'/mj OR 'drug toxicity'/mj #10. therapy:ab,ti OR 'therapeutic use':ab,ti OR treatment:ab,ti OR treatments:ab,ti OR effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR toxicity:ab,ti OR 'side effects':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR safety:ab,ti #11. 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'adverse drug events':ab,ti OR 'adverse drug event':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR security:ab,ti #12. #9 OR #10 OR #11 #13. 'first choice':ab,ti OR 'firs line':ab,ti OR 'first line':ab,ti OR primary:ab,ti OR initial:ab,ti #14. 'immunosuppressive agent'/mj #15. 'immunosuppressive agents':ab,ti OR 'immunosuppressants drugs':ab,ti OR immunosuppressive:ab,ti OR 'immunosupressive drugs':ab,ti OR 'immunosuppressive treatment':ab,ti OR 'immunosuppressive medications':ab,ti OR 'immunosuppressive therapy':ab,ti OR immunosuppressants:ab,ti OR immunosuppression therapy':ab,ti OR immunosuppressions:ab,ti OR immunosuppression:ab,ti OR immunesupressors:ab,ti OR immunesupressor:ab,ti #16. 'severe cytopenias':ab,ti OR severe:ab,ti OR cytopenias:ab,ti OR 'low red blood cell count':ab,ti OR anemia:ab,ti OR 'low white blood cell count':ab,ti OR leukopenia:ab,ti OR agranulocytosis:ab,ti OR 'neutropenia lymphopenia':ab,ti OR 'low platelet count':ab,ti OR hrombocytopenia:ab,ti OR 'low granulocyte count':ab,ti OR granulocytopenia:ab,ti OR pancytopenia:ab,ti #17. 'anemia'/mj OR 'leukopenia'/mj OR 'agranulocytosis'/mj OR 'neutropenia'/mj OR 'lymphocytopenia'/mj OR 'pancytopenia'/mj OR 'thrombocytopenia'/mj #18. #16 OR #17 #19. #14 OR #15 #20. #8 AND #13 AND #18 AND #19 #21. #20 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	Inicio de base de datos hasta agosto de 2013	129
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=((Systemic Lupus Erythematosus or SLE)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal	Inicio de base de datos hasta	0

Hay documento más reciente disponible para esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure)) OR Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=((Drug therapy or Drug toxicity)) OR Title=((Therapy or 'therapeutic use' or Treatment or Treatments or Effectiveness or efficacy or Toxicity or 'Side effects' or 'Side effect' or Safety)) OR Title=(('Adverse effect' or 'Adverse effects' or 'Adverse drug events' or 'Adverse drug event' or 'Adverse events' or 'Adverse event' or 'Adverse reactions' or 'Adverse reaction' or Security)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=(('first choice' OR first-choice OR 'firs line' OR first-line OR primary OR initial)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Topic=(immunosuppressive agents) OR Title=(('Immunosuppressive agents' or 'Immunosuppressants drugs' or Immunosuppressive or Immunosuppressants or 'Immunosupressive drugs' or 'immunosuppressive treatment' or 'immunosuppressive medications' or 'immunosuppressive therapy' or immunosuppressants or 'immunosuppression therapy' or immunosuppressions or immunosuppression or immunesupressors or immunesupressor)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. Title=(('severe cytopenias' or severe or cytopenias or 'low red blood cell count' or anemia or 'low white blood cell count' or leukopenia or agranulocytosis or 'neutropenia lymphopenia' or 'low platelet count' or thrombocytopenia or 'low granulocyte count' or granulocytopenia or pancytopenia)) OR Topic=((Anemia or leukopenia or agranulocytosis or neutropenia or lymphopenia or pancytopenia or thrombocytopenia)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. #7 AND #6 AND #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	agosto de 2013	

Fecha de la búsqueda:

Agosto 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES con citopenia grave

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

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

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. Lupus 2006; 15:223–231.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Arnal – 2002 E. observacionales	Cincuenta y nueve pacientes (49 mujeres, 10 hombres, media de edad 29 años) con al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES o con diagnóstico incompleto para el LES (tres criterios) asociado con trombocitopenia púrpura autoinmune (definida como recuento de plaquetas <50 × 109/L en al menos 2 veces consecutivas).	**Intervención/Control:** Altas dosis de IgIV mensuales (cada dosis constaba de 2 g/kg de peso corporal de dos a cinco días). **Duración:** de dos a cinco días. **Variables de resultado:** Principales: Respuesta al tratamiento.	La Ig IV fue administrada en 31 pacientes. Se observó una respuesta transitoria en el 65% de los pacientes (una respuesta completa en el 39% y una respuesta parcial en el 26% de los pacientes). Se obtuvo un recuento de plaquetas ≥50 × 109/l en una media de 4,6±2,8 días. No se observó una respuesta sostenida en el tiempo.	Las Ig IV 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.	3

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

Pregunta Clínica:

¿Cuándo se debe tratar una trombocitopenia?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Drug Therapy/ 11. *Disease Management/ 12. *therapeutics/ 13. (Drug therapy or Therapy or therapeutic procedure or therapeutic intervention or Treatment or management or treatments or disease management or therapeutics).tw. 14. 10 or 11 or 12 or 13 15. *thrombocytopenia/ 16. (thrombocytopenia or Low platelet count or reduced blood platelets).tw. 17. 15 or 16 18. 9 and 14 and 17 19. limit 18 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 20. limit 18 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 21. 19 or 20 22. limit 21 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 23. limit 22 to (english or spanish)	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	26
Embase	#20. #19 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #19. #16 OR #18 #18. #15 AND #17 #17. random:ab,ti OR placebo:ab,ti AND 'double blind':ab,ti #16. #15 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim	Inicio de la base de datos hasta septiembre de	9

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

	OR [systematic review]/lim) #15. #8 AND #11 AND #14 #14. #12 OR #13 #13. thrombocytopenia:ab,ti OR 'low platelet count':ab,ti OR 'reduced blood platelets':ab,ti #12. 'thrombocytopenia'/mj #11. #9 OR #10 #10. 'drug therapy':ab,ti OR therapy:ab,ti OR 'therapeutic procedure':ab,ti OR 'therapeutic intervention':ab,ti OR treatment:ab,ti OR management:ab,ti OR treatments:ab,ti OR 'disease management':ab,ti OR therapeutics:ab,ti #9. 'drug therapy'/mj OR 'disease management'/mj OR 'therapy'/mj #8. #4 NOT #7 #7. #5 OR #6 #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #1. 'systemic lupus erythematosus'/exp	2013	
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=('drug therapy' OR 'disease management' OR 'therapy') OR Title=('drug therapy' OR therapy OR 'therapeutic procedure' OR 'therapeutic intervention' OR treatment OR management OR treatments OR 'disease management' OR therapeutics) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. Topic=('thrombocytopenia') OR Title=(thrombocytopenia OR 'low platelet count' OR 'reduced blood platelets') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #7. (#6) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	341

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

Fecha de la búsqueda:

3 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES y trombocitopenia. Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales. Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal. Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

No hay estudios seleccionados.

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

Pregunta Clínica:

¿Cuáles son las indicaciones de los agentes trombopoyéticos?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Thrombocytopenia/ 11. *Glucocorticoids/ 12. *Immunosuppressive Agents/ 13. (thrombopoietic agents or glucocorticoids or corticosteroids or immunoglobulin IV or immunoglobulin anti-D or TPO-rHu or Peg-rHu MGDF or Recombinant human interleukin-11 or immunosuppressive or thrombopoietin receptor agonists eltrombopag or romiplostim or Fab59 or Peg-TPOmp or TPO agonist antibodies).tw. 14. 10 or 11 or 12 or 13 15. *Prescriptions/ 16. (indication or prescription or guidelines or algorithm).tw. 17. 15 or 16 18. 9 and 14 and 17 19. limit 18 to (english or spanish) 20. remove duplicates from 19	Inicio de la base de datos hasta octubre de 2013	82
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic	Inicio de la base de datos hasta octubre de 2013	142

Para las siguientes 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'thrombocytopenia'/mj OR 'glucocorticoid'/mj #10. 'immunosuppressive agent'/mj #11. 'thrombopoietic agents':ab,ti OR glucocorticoids:ab,ti OR corticosteroids:ab,ti OR 'immunoglobulin iv':ab,ti OR 'immunoglobulin anti-d':ab,ti OR 'tpo rhu':ab,ti OR 'peg-rhu mgdf':ab,ti OR 'recombinant human interleukin-11':ab,ti OR immunosuppressive:ab,ti OR 'thrombopoietin receptor agonists eltrombopag':ab,ti OR romiplostim:ab,ti OR fab59:ab,ti OR 'peg tpomp':ab,ti OR 'tpo agonist antibodies':ab,ti #12. #9 OR #10 OR #11 #13. 'prescription'/mj #14. indication:ab,ti OR prescription:ab,ti OR guidelines:ab,ti OR algorithm:ab,ti #15. #13 OR #14 #16. #8 AND #12 AND #15 #17. #16 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Thrombocytopenia OR Glucocorticoids OR Immunosuppressive Agents) OR Title=(thrombopoietic agents or glucocorticoids or corticosteroids or immunoglobulin IV or immunoglobulin anti-D or TPO-rHu or Peg-rHu MGDF or Recombinant human interleukin-11 or immunosuppressive or thrombopoietin receptor agonists eltrombopag or romiplostim or Peg-TPOmp or TPO agonist antibodies) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=(Prescriptions) OR Title=(indication or prescription or guidelines or algorithm) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta octubre de 2013	16

Fecha de la búsqueda:

10 de octubre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES con manifestaciones hematológicas, sea cual sea la edad de inicio y

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

gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Bussel. 2009, Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Muestra de adultos de 23 países con PTI crónica que recibieron eltrombopag 50 mg/día (n=76) o placebo (n=38) durante un máximo de seis semanas.	Eficacia, seguridad y tolerabilidad del eltrombopag (50 mg/día)	Tras tres semanas, los pacientes con un recuento de plaquetas < 50x109/L podían aumentar la dosis a 75 mg/día. Fueron evaluables 73 pacientes en el grupo de eltrombopag y 37 en el grupo placebo. Respondieron 43 pacientes (59%) con eltrombopag y seis (16%) en el grupo placebo (P<0,0001).	El recuento de plaquetas retornó, en general, a los valores basales en las dos semanas siguientes al final del tratamiento. El tratamiento con eltrombopag es efectivo en la trombocitopenia de la PTI crónica.	1+
Kuter, 2010, Ensayo clínico aleatorizado	234 pacientes adultos con PTI, no esplenectomizados, a recibir el tratamiento médico estándar (n=77) o romiplostim (n=157).	Tasa de respuesta plaquetaria Eventos adversos CVRS	La tasa de respuesta plaquetaria en el grupo de romiplostim fue 2,3 veces la del grupo de tratamiento estándar (IC95%: 2,0-2,6; P<0,001). Eventos adversos graves se produjeron en el 23% de los pacientes que recibieron romiplostim (35 de 154) y en el 37% de los pacientes que recibieron los cuidados estándar (28 de 75). La CVRS en el grupo de romiplostim fue superior a la del grupo estándar en siete escalas (P<0,05).	El romiplostim incrementa el recuento de plaquetas, disminuye los eventos hemorrágicos y las transfusiones, y mejora de la CVRS de pacientes con PTI.	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Neuropsychiatry/ or *Nervous system/ or *Lupus Vasculitis, Central Nervous System/ 11. (Central nervous system vasculitis or Neuropsychiatric lupus or NP-SLE or NPSLE or Neuropsychiatric manifestations or Neurologic manifestations or psychiatric manifestations or Neuropsychiatric complications or Neurologic complications or psychiatric complications or Neuropsychiatric involvement or Neurologic involvement or sychiatric involvement or Neuropsychiatric symptoms or Neurologic symptoms or psychiatric symptoms or Neurologic lupus or Neurological lupus or neurolupus or lupus cerebritis or cerebral lupus or cerebral lupus or erythematosus or brain lupus or nervous system or central nervous system or central nervous system lupus).tw. 1 12. 9 or 11 13. (Seizures or epilepsy or convulsions or Cerebrovascular or cerebrovascular disease or stroke or stroke lupus or brain infarction or brain hemorrhage or transient ischemic attack or focal neurological deficit or cerebral vasculitis or cerebral vasculitis lupus or lupus cerebral vasculitis or cranial nerve or cranial nerves or cranial neuropathy or cranial polyneuritis or optic neuritis or optic neuropathy or motor disorders or motor dysfunction or paralysis or hemiplegia or paraparesis or paraplegia or chorea or abnormal involuntary movement or movement disorders or consciousness or disorders of	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	101

Rango de fechas de búsqueda más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	consciousness or stupor or coma or acute confusional state or cognitive dysfunction or cognitive disorder or cognitive deficit or dementia or headache or migraine or peripheral nervous system or peripheral neuropathy or neuropathy or polyneuropathy or polyneuritis or mononeuritis or mononeuritis multiplex or mononeuritis multiplex or lupus or mononeuropathy or mononeuropathy multiplex or polyradiculoneuritis or guillain barre or guillain barre syndrome or plexopathy or autonomic neuropathy or autonomic dysfunction or autonomic nervous system or aseptic meningitis or meningitis aseptic or demyelinating or demyelinating disorder or demyelinating lesion or myelitis transverse myelitis or myelitis lupus or myelopathy or transverse myelopathy or acute myelopathy or anxiety or anxiety disorder or depression or depressive or depressive disorder or mood or mood disorder or psychosis or myasthenia or myasthenia gravis myasthenic or myasthenic syndrome).tw. 14. 12 or 13 15. *Antibodies/ 16. (antibodies or antibody or autoantibodies or antibody testing or anti-neuronal antibodies or brain-lymphocyte cross-reactive antibodies or anti-ribosomal P antibodies or anti-phospholipid antibodies or anti-ganglioside antibodies).tw. 17. 15 or 16 18. *Diagnosis/ 19. (diagnosis or diagnostic).tw. 20. 18 or 19 21. 9 and 14 and 17 and 20 22. limit 21 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 23. limit 22 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)" 24. 22 or 23 25. limit 24 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 26. limit 25 to (english or spanish) 27. remove duplicates from 26		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'neuropsychiatry'/exp/mj OR 'nervous system'/exp/mj OR 'brain vasculitis'/exp/mj #10. 'central nervous system vasculitis':ab,ti OR	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	314

Hay documento anteriores 5 años posterior a la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	'neuropsychiatric lupus':ab,ti OR 'np sle':ab,ti OR npsle:ab,ti OR 'neuropsychiatric manifestations':ab,ti OR 'neurologic manifestations':ab,ti OR 'psychiatric manifestations':ab,ti OR 'neuropsychiatric complications':ab,ti OR 'neurologic complications':ab,ti OR 'psychiatric complications':ab,ti OR'neuropsychiatric involvement':ab,ti OR 'neurologic involvement':ab,ti OR 'sychiatric involvement':ab,ti OR 'neuropsychiatric symptoms':ab,ti OR 'neurologic symptoms':ab,ti OR 'psychiatric symptoms':ab,ti OR 'neurologic lupus':ab,ti OR 'neurological lupus':ab,ti OR neurolupus:ab,ti OR 'lupus cerebritis':ab,ti OR 'cerebral lupus':ab,ti ORerythematosus:ab,ti OR 'brain lupus':ab,ti OR 'nervous system':ab,ti OR 'central nervous system':ab,ti OR 'central nervous system lupus':ab,ti #11. seizures:ab,ti OR epilepsy:ab,ti OR convulsions:ab,ti OR cerebrovascular:ab,ti OR 'cerebrovascular disease':ab,ti OR stroke:ab,ti OR 'stroke lupus':ab,ti OR 'brain infarction':ab,ti OR 'brain hemorrhage':ab,ti OR 'transient ischemic attack':ab,ti OR 'focal neurological deficit':ab,ti OR 'cerebral vasculitis':ab,ti OR 'cerebral vasculitis lupus':ab,ti OR 'lupus cerebral vasculitis':ab,ti OR 'cranial nerve':or cranial nerves':ab,ti OR 'cranial neuropathy':ab,ti OR 'cranial polyneuritis':ab,ti OR 'optic neuritis':ab,ti OR'optic neuropathy':ab,ti OR 'motor disorders':ab,ti OR 'motor dysfunction':ab,ti OR paralysis:ab,ti OR hemiplegia:ab,ti OR paraparesis:ab,ti OR paraplegia:ab,ti OR chorea:ab,ti OR 'abnormal involuntary movement':ab,ti OR 'movement disorders':ab,ti OR consciousness:ab,ti OR 'disorders of consciousness':ab,ti OR stupor:ab,ti OR coma:ab,ti OR'acute confusional state':ab,ti OR 'cognitive dysfunction':ab,ti OR 'cognitive disorder':ab,ti OR 'cognitive deficit':ab,ti OR dementia:ab,ti OR headache:ab,ti OR migraine:ab,ti OR 'peripheral nervous system':ab,ti OR 'peripheral neuropathy':ab,ti OR neuropathy:ab,ti OR polyneuropathy:ab,ti OR polyneuritis:ab,ti OR mononeuritis:ab,ti OR'mononeuritis multiplex':ab,ti OR lupus:ab,ti OR mononeuropathy:ab,ti OR 'mononeuropathy multiplex':ab,ti OR polyradiculoneuritis:ab,ti OR 'guillain barre':ab,ti OR 'guillain barre syndrome':ab,ti OR plexopathy:ab,ti OR 'autonomic neuropathy':ab,ti OR 'autonomic dysfunction':ab,ti OR 'autonomic nervous system':ab,ti OR 'aseptic meningitis':ab,ti OR 'meningitis aseptic':ab,ti OR demyelinating:ab,ti OR 'demyelinating disorder':ab,ti OR 'demyelinating lesion':ab,ti OR 'myelitis transverse':ab,ti OR myelitis:ab,ti OR'myelitis lupus':ab,ti OR myelopathy:ab,ti OR 'transverse myelopathy':ab,ti OR 'acute myelopathy':ab,ti OR anxiety:ab,ti OR 'anxiety disorder':ab,ti OR depression:ab,ti ORdepressive:ab,ti OR 'depressive disorder':ab,ti OR mood:ab,ti OR 'mood disorder':ab,ti OR psychosis:ab,ti OR myasthenia:ab,ti OR 'myasthenia gravis':ab,ti OR myasthenic:ab,ti OR 'myasthenic syndrome':ab,ti #12. 'antibody'/mj #13. antibodies:ab,ti OR antibody:ab,ti OR autoantibodies:ab,ti OR 'antibody testing':ab,ti OR 'anti-		

Para uso exclusivo de la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	neuronal antibodies':ab,ti OR 'brain-lymphocyte cross-reactive antibodies':ab,ti OR 'anti-ribosomal p antibodies':ab,ti OR 'anti-phospholipid antibodies':ab,ti OR 'anti-ganglioside antibodies':ab,ti #14. #9 OR #10 OR #11 #15. #12 OR #13 #16. 'diagnosis'/mj #17. diagnosis:ab,ti OR diagnostic:ab,ti #18. #16 OR #17 #19. #8 AND #14 AND #15 AND #18 #20. #19 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #21. sensitiv:ab,ti OR diagnostic:ab,ti #22. 'diagnostic accuracy':de #23. #21 OR #22 #24. #19 AND #23 #25. #20 OR #24 #26. #25 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=('Central nervous system vasculitis' or 'Neuropsychiatric lupus' or NP-SLE or NPSLE or 'Neuropsychiatric manifestations' or 'Neurologic manifestations' or 'psychiatric manifestations' or 'Neuropsychiatric complications' or 'Neurologic complications' or 'psychiatric complications' or 'Neuropsychiatric involvement' or 'Neurologic involvement' or 'sychiatric involvement' or 'Neuropsychiatric symptoms' or 'Neurologic symptoms' or 'psychiatric symptoms' or 'Neurologic lupus' or 'Neurological lupus' or neurolupus or 'lupus cerebritis' or 'cerebral lupus' or 'cerebral lupus or erythematosus' or 'brain lupus' or 'nervous system' or 'central nervous system' or 'central nervous system lupus') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=(Seizures or epilepsy or convulsions or Cerebrovascular or 'cerebrovascular disease' or stroke or 'stroke lupus' or 'brain infarction' or 'brain hemorrhage' or 'transient ischemic attack' or 'focal neurological deficit' or 'cerebral vasculitis' or 'cerebral vasculitis lupus' or 'lupus cerebral vasculitis' or 'cranial nerve or cranial nerves' or 'cranial neuropathy' or 'cranial polyneuritis' or 'optic neuritis' or 'optic neuropathy' or 'motor disorders' or 'motor dysfunction' or paralysis or hemiplegia or paraparesis or paraplegia or chorea or 'abnormal involuntary movement' or 'movement disorders' or consciousness or 'disorders of	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	72

Hay una guía más reciente sobre esta misma publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	consciousness' or stupor or coma or 'acute confusional state' or 'cognitive dysfunction' or 'cognitive disorder' or 'cognitive deficit' or dementia or headache or migraine or 'peripheral nervous system' or 'peripheral neuropathy' or neuropathy or polyneuropathy or polyneuritis or mononeuritis or 'mononeuritis multiplex' or 'mononeuritis multiplex' or lupus or mononeuropathy or 'mononeuropathy multiplex' or polyradiculoneuritis or 'guillain barre' or 'guillain barre syndrome' or plexopathy or 'autonomic neuropathy' or 'autonomic dysfunction' or 'autonomic nervous system' or 'aseptic meningitis' or 'meningitis aseptic' or demyelinating or 'demyelinating disorder' or 'demyelinating lesion' or 'myelitis transverse' or myelitis or 'myelitis lupus' or myelopathy or 'transverse myelopathy' or 'acute myelopathy' or anxiety or 'anxiety disorder' or depression or depressive or 'depressive disorder' or mood or 'mood disorder' or psychosis or myasthenia or 'myasthenia gravis' or myasthenic or 'myasthenic syndrome') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 OR #4 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. Topic=(antibodies) OR Title=(antibodies or antibody or autoantibodies or 'antibody testing' or 'anti-neuronal antibodies' or 'brain-lymphocyte cross-reactive antibodies' or 'anti-ribosomal P antibodies' or 'anti-phospholipid antibodies' or 'anti-ganglioside antibodies') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. Topic=(diagnosis) OR Title=(diagnosis or diagnostic) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. #8 AND #7 AND #6 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #10. Topic=('cochrane review' OR 'meta analysis' OR systematic review') OR Title=('cochrane review' OR 'meta analysis' OR systematic review') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #11. #10 AND #9 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #12. Title=(sensitiv OR diagnostic) OR Topic=('diagnostic accuracy') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #13. #12 AND #9 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #14. #13 OR #11 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #15. (#14) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

Septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Adulto con LES con manifestaciones neuropsiquiátricas, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

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

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Bertsias, 2010, RS con consenso expertos	Revisión sistemática realizada por EULAR. Objetivo: emitir recomendaciones acerca del diagnóstico del LES-NP. Estudios incluidos: ECA, estudios controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y otros estudios publicados hasta enero de 2009.	Fiabilidad Anticuerpos antifosfolípido Anticuerpos anti-NMO	La fiabilidad de la determinación de los anticuerpos antineuronales para el diagnóstico de LES-NP tampoco resulta completamente satisfactoria (sensibilidad 77%, especificidad 96%) Anticuerpos antifosfolípido: la positividad persistente con títulos entre moderados y altos para anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anti beta2-glucoproteína-I (aβ2-GPI) se ha asociado a la aparición de diversos eventos neuropsiquiátricos en el LES, especialmente accidentes cerebrovasculares (ORs= 4,3–22,2 para la aCL-IgG y aCL-IgM), crisis epilépticas (OR= 2,9; IC95%: 1,0–8,5 para la aCL-IgG; OR= 6,2; IC95%: 1,7–22,5 para la aCL-IgM), deterioro cognitivo de moderado a grave (ORs= 1,9–4,9), mielitis (OR= 9,6; IC95%: 1,8–50,7) y trastornos del movimiento (OR= 10,5; IC95%: 1,1–102 para la aCL-IgG). Anticuerpos anti-NMO (neuromielitis óptica o IgG antiacuaporina-4), cuya determinación se recomienda en los casos de mielitis asociada a LES en los que se constate la implicación de más de tres segmentos medulares (indicativo de mielopatía longitudinal), y especialmente en caso de concurrencia de neuritis óptica.	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. Estas lesiones también aparecen en otras alteraciones neuropsiquiátricas diferentes del LES, como en el caso de personas de edad avanzada o con factores de riesgo cardiovascular, por lo que su especificidad es solo del 60-82%.	1+
Kang, 2008			La fiabilidad de la determinación de los anticuerpos antineuronales para el diagnóstico de LES-NP tampoco resulta completamente satisfactoria (sensibilidad 77%, especificidad		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

			96%). 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		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Neuropsychiatry/ or *Nervous system/ or *Lupus Vasculitis, Central Nervous System/ 11. (Central nervous system vasculitis or Neuropsychiatric lupus or NP-SLE or NPSLE or Neuropsychiatric manifestations or Neurologic manifestations or psychiatric manifestations or Neuropsychiatric complications or Neurologic complications or psychiatric complications or Neuropsychiatric involvement or Neurologic involvement or sychiatric involvement or Neuropsychiatric symptoms or Neurologic symptoms or psychiatric symptoms or Neurologic lupus or Neurological lupus or neurolupus or lupus cerebritis or cerebral lupus or cerebral lupus or erythematosus or brain lupus or nervous system or central nervous system or central nervous system lupus).tw. 12. 10 or 11 13. 9 or 12 14. *Diagnostic Imaging/ 15. (Imaging techniques or Imaging or MRI or PET or CT).tw. 16. 14 or 15 17. (specificity or sensitivity).tw. 18. *"Sensitivity and Specificity"/ 19. 17 or 18 19. 13 and 16 and 19 20. limit 20 to "reviews (best balance of sensitivity and	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	135

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

	specificity)" 21. limit 19 to (english or spanish) 22. remove duplicates from 21		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'neuropsychiatry'/mj OR 'nervous system'/mj OR 'brain vasculitis'/mj #10. 'central nervous system vasculitis':ab,ti OR 'neuropsychiatric lupus':ab,ti OR 'np sle':ab,ti OR npsle:ab,ti OR 'neuropsychiatric manifestations':ab,ti OR 'neurologic manifestations':ab,ti OR 'psychiatric manifestations':ab,ti OR 'neuropsychiatric complications':ab,ti OR 'neurologic complications':ab,ti OR 'psychiatric complications':ab,ti OR 'neuropsychiatric involvement':ab,ti OR 'neurologic involvement':ab,ti OR 'sychiatric involvement':ab,ti OR 'neuropsychiatric symptoms':ab,ti OR 'neurologic symptoms':ab,ti OR 'psychiatric symptoms':ab,ti OR 'neurologic lupus':ab,ti OR 'neurological lupus':ab,ti OR neurolupus:ab,ti OR 'lupus cerebritis':ab,ti OR 'cerebral lupus':ab,ti OR erythematosus:ab,ti OR 'brain lupus':ab,ti OR 'nervous system':ab,ti OR 'central nervous system':ab,ti OR 'central nervous system lupus':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. 'diagnostic imaging'/mj #13. 'imaging techniques':ab,ti OR imaging:ab,ti OR mri:ab,ti OR pet:ab,ti OR ct:ab,ti #14. #12 OR #13 #15. #8 AND #11 AND #14 #16. #15 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #17. #15 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #18. #16 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #19. #8 OR #11 #20. specificity:ab,ti OR sensitivity:ab,ti #21. 'sensitivity and specificity'/mj #22. #20 OR #21 #23. #14 AND #19 AND #22 #24. #23 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #25. #24 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	5

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

SCI, SSCI	#1. Topic=((Systemic Lupus Erythematosus)) OR Title=((Systemic Lupus Erythematosus or SLE)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure))) OR Title=(((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation))) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=((‘Central nervous system vasculitis’ or ‘Neuropsychiatric lupus’ or NP-SLE or NPSLE or ‘Neuropsychiatric manifestations’ or ‘Neurologic manifestations’ or ‘psychiatric manifestations’ or ‘Neuropsychiatric complications’ or ‘Neurologic complications’ or ‘psychiatric complications’ or ‘Neuropsychiatric involvement’ or ‘Neurologic involvement or ‘sychiatric involvement’ or ‘Neuropsychiatric symptoms’ or ‘Neurologic symptoms’ or ‘psychiatric symptoms’ or ‘Neurologic lupus’ or ‘Neurological lupus’ or neurolupus or ‘lupus cerebritis’ or ‘cerebral lupus’ or ‘cerebral lupus or erythematosus’ or ‘brain lupus’ or ‘nervous system’ or ‘central nervous system’ or ‘central nervous system lupus’)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. #4 OR #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Topic=(Diagnostic Imaging) OR Title=((‘Imaging techniques’ or Imaging or MRI or PET or CT)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. Topic=('Sensitivity and Specificity') OR Title=(specificity) OR Title=(sensitivity) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. #7 AND #6 AND #5 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	32

Fecha de la búsqueda:

1 de agosto de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Adulto con LES con manifestaciones neuropsiquiátricas, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal

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

avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Abda EA, Selim ZI, Radwan MEM. Markers of acute neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a multidisciplinary evaluation. Rheumatol Intenational 2013; 33:1243– 1253.
3. 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.
4. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Abda 2013 E.transversal de asociación	N=34. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LESNP según los criterios diagnósticos de la ACR tanto de clínicas ambulatorias como del hospital. edad:33,26+10,14Sexo:mujer/hombre:32/2.duracion del LES: 3,33+-1,7.	Comparación de las anormalidades obtenidas mediante RM, DWI, MRA Y.resultado: utilidad diagnóstica adicional del DWI y MRA frente a RM y su importancia en las manifestaciones NP del LES.	En 20 pacientes se observaron anormalidades en la RM. El 35% de éstas eran infartos hemorrágicos o isquémicos y en estos la DWI y la MRA aportaban mayor grado de detalle acerca de la etiología.	Se concluyó que a pesar de que la RM potenciadas en difusión y la angio-RM ayudaba a la hora de realizar diagnósticos etiopatogénicos más precisos, su relevancia clínica es aun limitada	III
Waterloo 2001 Estudio transversal de asociación.	N=57 Se incluyen todos los pacientes ingresados y en consultas con diagnóstico de LES del University Hospital of Tromso entre 1979 y 1995 al no ser que hubieran muerto,que se hubieran mudado de país,que no hablaran ingles, que tuvieran síndrome de Down o cáncer terminal. No se incluyen controles ni otro tipo de enfermos. Sexo: 50 mujeres, 7 hombres. Edad: 47,2 Duración de la enfermedad:14,5ª.	El objetivo del estudio era determinar si existía relación entre el defecto de perfusión cerebral detectada con SPECT y el deterioro cognitivo	No se encontró asociación significativa entre el décificit de perfusión obtenida por SPECT y el deterioro cognitivo mientras que si se vio una relación de éste con los infartos cerebrales identificados con la RM	Se concluyó que el SPECT arroja escasa información extra a la obtenida en la RM y los test neuropsicológicos	III
Kodoma 1995 E. observacional	N=20 Mujeres:18, hombres:2 Edad: 31,8(15-54) Duración media de la enfermedad 53,9 meses 17 pacientes tenían manifestaciones psiquiátricas. 9 estaban en fase activa, 8 en fase	Duración: se estudió la aplicabilidad del SPECT como marcador biológico que mostrara una actividad cerebral en las manifestaciones psiquiátricas y el grado de perfusión cerebral en las fases de	en todos los pacientes que presentaban síntomas psiquiátricos agudos existían áreas de hipoperfusión. Cuatro de los que se encontraban en remisión y presentaban anomalías en el SPECT	Se concluyó que en la psicosis severa asociada al LES, el examen con SPECT puede mostrar un déficit de perfusión predictivo de recaídas, cuando aparece en periodos de remisión de la enfermedad	III

Transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

	de remisión. 3 pacientes sin antecedentes psiquiátricos.	remisión de éstas V. Resultado: defecto de perfusión en correlación con psicosis.	tuvieron exacerbaciones en los seis meses posteriores mientras que los que los cuatro que no las presentaron tuvieron mejor pronóstico. Dos de los pacientes sin historia psiquiátrica y con SPECT anómalo desarrollaron manifestaciones psiquiátricas al mes de realizar la prueba		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. *Lupus Vasculitis, Central Nervous System/ 2. (Central nervous system vasculitis or Neuropsychiatric lupus or NP-SLE or NPSLE or Neuropsychiatric manifestations or Neurologic manifestations or psychiatric manifestations or Neuropsychiatric complications or Neurologic complications or psychiatric complications or Neuropsychiatric involvement or Neurologic involvement or sychiatric involvement or Neuropsychiatric symptoms or Neurologic symptoms or psychiatric symptoms or Neurologic lupus or Neurological lupus or neurolupus or lupus cerebritis or cerebral lupus or cerebral lupus or erythematosus or brain lupus or nervous system or central nervous system or central nervous system lupus).tw. 3. 1 or 2 4. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 5. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 6. 4 or 5 9. 3 not 6 10. (diagnostic test or neuropsychological test or testing).tw. 11. *Diagnostic Techniques, Neurological/ 12. 10 or 11 13. 9 and 12 14. limit 13 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 15. limit 13 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)" 16. 14 or 15 17. limit 16 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 18. limit 17 to (english or Spanish) 19. remove duplicates from 18	Inicio de la base de datos hasta octubre de 2013	389
Embase	#1. 'brain vasculitis'/mj #2. 'central nervous system vasculitis':ab,ti OR 'neuropsychiatric lupus':ab,ti OR 'np sle':ab,ti OR npsle:ab,ti	Inicio de la base	252

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

	OR 'neuropsychiatric manifestations':ab,ti OR 'neurologic manifestations':ab,ti OR 'psychiatric manifestations':ab,ti OR 'neuropsychiatric complications':ab,ti OR 'neurologic complications':ab,ti OR 'psychiatric complications':ab,ti OR'neuropsychiatric involvement':ab,ti OR 'neurologic involvement':ab,ti OR 'sychiatric involvement':ab,ti OR 'neuropsychiatric symptoms':ab,ti OR 'neurologic symptoms':ab,ti OR 'psychiatric symptoms':ab,ti OR 'neurologic lupus':ab,ti OR 'neurological lupus':ab,ti OR neurolupus:ab,ti OR 'lupus cerebritis':ab,ti OR 'cerebral lupus':ab,ti ORerythematosus:ab,ti OR 'brain lupus':ab,ti OR 'nervous system':ab,ti OR 'central nervous system':ab,ti OR 'central nervous system lupus':ab,ti #3. #1 OR #2 #4. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #5. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #6. #4 OR #5 #7. #3 NOT #6 #8. 'diagnostic test':ab,ti OR 'neuropsychological test':ab,ti OR testing:ab,ti #9. 'neurologic examination'/mj #10. #8 OR #9 #11. #7 AND #10 #12. sensitiv OR diagnostic:ab,ti #13. 'diagnostic accuracy':lnk #14. #12 OR #13 #15. #11 AND #14 #16. 'meta analys':ab,ti #17. search:ab,ti #18. review:it #19. OR/ #16 - #18 #20. #11 AND #19 #21. #15 OR #20 #22. #21 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim	de datos hasta octubre de 2013	
WOK	#1. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Central Nervous System Lupus Vasculitis) OR Title=(Central nervous system vasculitis or Neuropsychiatric lupus or NPSLE or NPSLE or Neuropsychiatric manifestations or Neurologic manifestations or psychiatric manifestations or Neuropsychiatric complications or Neurologic complications or psychiatric complications or Neuropsychiatric involvement or Neurologic involvement or sychiatric involvement or Neuropsychiatric symptoms or Neurologic symptoms or psychiatric symptoms or Neurologic	Inicio de la base de datos hasta octubre de 2013	454

Para consulta más reciente, ir a la página de la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	lupus or Neurological lupus or neurolupus or lupus cerebritis or cerebral lupus or cerebral lupus or erythematosus or brain lupus or nervous system or central nervous system or central nervous system lupus) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #2 not #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Neurological Diagnostic Techniques) OR Title=(diagnostic test or neuropsychological test or testing) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. (#5) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

2 de octubre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Adulto con LES con manifestaciones neuropsiquiátricas, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. Nowicka-Sauer K, Czuszyisska Z Smolesska , Siebert J. Neuropsychological assessmen in systemic lupus erythematosus patients: clinica usefulness of first-choice diagnostic tests in detecting cognitive

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

impairment and preliminary diagnosis of neuropsychiatric lupus. Clin Exp Rheumatol 2011; 29:299–306.

4. 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.
5. Hanly JG, Omisade A, Su L, Farewell V, Fisk JD. Assessment of cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by computerized neuropsychological tests. Arthritis Rheum 2010; 62:1478–1486.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Kozora 2004 EC no	N=78 Edad: LESNP: 44.8+-11,1, No LESNP: 44,4+-12,6, Controles: 43+-11,5. Sexo hombre/mujer: 30/1; 20/2; 23/2. Origen étnico afroamericano/blanco/hispano: 2/27/2; 2/18/2; 2/23/0.duración de la enfermedad: 102,3+- 93,6; 76,5+-77,6; NA.	Se estudió la validez de la batería compleja de test neuropsicológicos propuesta por la ACR y se comparó con una batería comprehensiva de 4 horas de duración	Se observó que el grado de acuerdo general entre las pruebas a la hora de detectar discapacidades era del 90%, siendo éste aún mayor en el grupo control y LES-noNP (95-96%) que en el LESNP (81%)	Se confirmó la validez y exactitud de la batería para detectar incapacidad, especialmente el deterioro cognitivo	III
Nowicka 2011 EC no aleatorizado	N=104 Edad: 41,78(19-71), sexo: 93(88 mujeres: 5 hombres), comorbilidades con depresión: 6,24+-4,54, ansiedad:8,76+-4,91. Bajo tratamiento esteroideo: 87. Pacientes de la comunidad Polonia	Determinar la utilidad de los test neuropsicológicos a la hora de evaluar el deterioro cognitivo presente en el LES	Se encontraron disfunciones cognitivas en el 57% de los pacientes con LES. Se obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en pacientes sin LESNP.	Se determinó que distintos test podrían tener utilidad como prueba de primera elección en la detección precoz del deterior cognitivo	II
Roebuck 2006 EC no aleatorizado	N= 60. Los pacientes formaban parte de un estudio sobre biomarcadores de disfunción cognitiva en pacientes con LES. Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años, capaces y partidarios de dar su consentimiento informado. edad 41,3+- 12.8 sexo masculino:femenino 48:12 origen étnico: 32 blancos americanos, 16 negros americanos, 4 asiaticos americanos, 8 hispanos/latinos. Se realizó en medio hospitalario.	Determinar la habilidad del ANAM a la hora de predecir la probabilidad de la aparición de síntomas NP. También se estudió si la escala anímica que incluye el ANAM se correlacionaba con escalas validadas en este campo, en este caso con la BDI-II	Las puntuaciones de los test cognitivos del ANAM, se correlacionaban significativamente con la mayoría de test neuropsicológicos, especialmente en aquellos que medían la velocidad de procesamiento psicomotor y las funciones ejecutivas. La escala anímica del ANAM también se relacionó significativamente con el BDI-II (r=0,67, p<0,001).	El ANAM es una batería más novedosa y útil por su costo-efectividad y por requerir menor tiempo para su realización. Se ha confirmado su utilidad a la hora de realizar diagnóstico precoz y monitorizar el funcionamiento cognitivo posterior. Tiene una sensibilidad del 76,2% y una especificidad del 82,8%	II

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	Resto de parámetros no se especifican				
Hanly 2010 EC no aleatorizado	N=150. Se incluyeron pacientes con LES y artritis reumatoide (AR) que cumplieran los criterios diagnósticos de la ACR. Se reclutaron pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente(EM) que estuvieran en periodos estables de la enfermedad y que como mucho requirieran asistencia unilateral para caminar 100 metros edad: 45,5+-13,4(LES),49,8+-10,2(AR), 41,9+-7,4(EM), 40,2+-9,8(controles) Sexo mujer/hombre:63/5(LES), 32/1(AR), 20/0(EM), 27/2(controles). etnia blancos/otros: 92,6/7,4(LES), 93,9/6,1(AR), 100/0(EM), 100/0(control) no especifican el resto de parámetros	V.resultado: disfunciones cognitivas medidas con ANAM	En el 50% de los pacientes con LES se encontró un funcionamiento alterado en al menos un subtest, mientras que en un 11% estos hallazgos aparecieron en al menos 4 subtest.	ANAM es sensible para detectar causas de fallos cognitivos tanto a nivel del SNC como del SNP, pero no puede detectar la especificidad del deterioro de dominios específicos en las habilidades cognitivas y no puede por tanto sustituir a una valoración neuropsicológica real. Si tendría utilidad como herramienta de diagnóstico precoz	III

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, la vigencia no ha sido revisada

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Neuropsychiatry/ or *Nervous system/ or *Lupus Vasculitis, Central Nervous System/ 11. (Central nervous system vasculitis or Neuropsychiatric lupus or NP-SLE or NPSLE or Neuropsychiatric manifestations or Neurologic manifestations or psychiatric manifestations or Neuropsychiatric complications or Neurologic complications or psychiatric complications or Neuropsychiatric involvement or Neurologic involvement or sychiatric involvement or Neuropsychiatric symptoms or Neurologic symptoms or psychiatric symptoms or Neurologic lupus or Neurological lupus or neurolupus or lupus cerebritis or cerebral lupus or cerebral lupus or erythematosus or brain lupus or nervous system or central nervous system or central nervous system lupus).tw. 12. 9 or 11 13. *Immunosuppressive Agents/ 14. *drug therapy/ 15. (high intensity immunosuppress or high-intensity immunosuppress or immunosuppressive or immunosuppressive agents or immunosuppressive treatment or immunosuppressive medications or immunosuppressive therapy or immunosuppressants or immunosuppressants drugs or immunosuppression therapy or immunosuppressions or immunosuppression or high intensity or high-intensity or drug therapy or	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	135

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

	immunosuppressive agents).tw. 16. 13 or 14 or 15 17. (Indication or treatment# or therapy or effectiveness or efficacy).tw. 18. 9 and 12 and 16 and 17 19. limit 18 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 20. limit 18 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 21. 19 or 20 22. limit 21 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 23. limit 22 to (english or spanish) 24. remove duplicates from 23		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'neuropsychiatry'/mj OR 'nervous system'/mj OR 'brain vasculitis'/mj #10. 'central nervous system vasculitis':ab,ti OR 'neuropsychiatric lupus':ab,ti OR 'np sle':ab,ti OR npsle:ab,ti OR 'neuropsychiatric manifestations':ab,ti OR 'neurologic manifestations':ab,ti OR 'psychiatric manifestations':ab,ti OR 'neuropsychiatric complications':ab,ti OR 'neurologic complications':ab,ti OR 'psychiatric complications':ab,ti OR'neuropsychiatric involvement':ab,ti OR 'neurologic involvement':ab,ti OR 'sychiatric involvement':ab,ti OR 'neuropsychiatric symptoms':ab,ti OR 'neurologic symptoms':ab,ti OR 'psychiatric symptoms':ab,ti OR 'neurologic lupus':ab,ti OR 'neurological lupus':ab,ti OR neurolupus:ab,ti OR 'lupus cerebritis':ab,ti OR 'cerebral lupus':ab,ti ORerythematosus:ab,ti OR 'brain lupus':ab,ti OR 'nervous system':ab,ti OR 'central nervous system':ab,ti OR 'central nervous system lupus':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. 'immunosuppressive agent'/mj #13. 'drug therapy'/mj #14. 'high intensity immunosuppress':ab,ti OR 'high-intensity immunosuppress':ab,ti OR immunosuppressive:ab,ti OR 'immunosuppressive treatment':ab,ti OR 'immunosuppressive medications':ab,ti OR 'immunosuppressive therapy':ab,ti OR immunosuppressants:ab,ti OR 'immunosuppressants drugs':ab,ti OR 'immunosuppression therapy':ab,ti ORimmunosuppressions:ab,ti OR immunosuppression:ab,ti	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	81

Para uso limitado de las sociedades participantes en esta Guía de Práctica Clínica; su vigencia no ha sido revisada.

	OR 'high intensity':ab,ti OR 'drug therapy':ab,ti OR 'immunosuppressive agents':ab,ti #15. #12 OR #13 OR #14 #16. indication:ab,ti OR treatment:ab,ti OR treatments:ab,ti OR therapy:ab,ti OR effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti #17. #8 AND #11 AND #15 AND #16 #18. #17 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #19. random:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'double blind':ab,ti #20. #17 AND #19 #21. #18 OR #20 #22. #21 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=('Central nervous system vasculitis' or 'Neuropsychiatric lupus' or NP-SLE or NPSLE or 'Neuropsychiatric manifestations' or 'Neurologic manifestations' or 'psychiatric manifestations' or 'Neuropsychiatric complications' or 'Neurologic complications' or 'psychiatric complications' or 'Neuropsychiatric involvement' or 'Neurologic involvement' or 'sychiatric involvement' or 'Neuropsychiatric symptoms' or 'Neurologic symptoms' or 'psychiatric symptoms' or 'Neurologic lupus' or 'Neurological lupus' or neurolupus or 'lupus cerebritis' or 'cerebral lupus' or 'cerebral lupus or erythematosus' or 'brain lupus' or 'nervous system' or 'central nervous system' or 'central nervous system lupus') OR Topic=(Neuropsychiatry or Nervous system) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=('Immunosuppressive Agents' or 'drug therapy') OR Title=(high intensity immunosuppress or high-intensity immunosuppress or immunosuppressive or immunosuppressive agents or immunosuppressive treatment or immunosuppressive medications or immunosuppressive therapy or immunosuppressants or immunosuppressants drugs or immunosuppression therapy or immunosuppressions or immunosuppression or high intensity or high-intensity or drug therapy or immunosuppressive agents) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Title=(Indication or treatment or therapy or effectiveness or efficacy) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #6 AND #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	218

Para transcribir más de 5 meses después de su publicación esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#8. (#7) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

6 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Adulto con LES con manifestaciones neuropsiquiátricas, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluyeron los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. Scand J Rheumatol 2007; 36:329–337.
5. 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.
6. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Barile-Fabris – 2005 ECA	Treinta y dos pacientes con lupus neuropsiquiátrico de establecimiento reciente (30 mujeres y dos hombres, media de edad 30,15 años, media de la duración de la enfermedad 3,5 años).	**Intervención/Control:** metilprednisolona IV (1g/día x 3 días) seguida de prednisona (1mg/día con posterior descenso de dosis) y CIC IV (0.75g/m2/mes x 12 meses y, después, cada 3 meses durante 1 año) vs metilprednisolona IV (3g/mes x 4 meses, seguidos de 3g/2 meses x 6 meses, seguidos de 3g/3 meses x 12 meses). **Duración:** 24 meses. **Variables de resultado:** Principal: Tasa de respuesta.	Los pacientes tratados con CIC presentaron una tasa de respuesta (mejoría ≥20% en los parámetros clínicos, serológicos y neurológicos) significativamente mayor que los del grupo control (P<0,03).	La CIC IV con prednisona es mejor que prednisona sola en el tratamiento a corto plazo del LES neuropsiquiátrico.	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Arthritis/ 11. (arthritis or lupic arthritis).tw. 12. 10 or 11 13. *Questionnaires/ 14. *"Severity of Illness Index"/ 15. (Questionnaire# or Severity of illness index or instrument or measurement or assessment or index or BILAG or SLICC or DAS28 or ultrasound or ultrasonography).tw. 16. 13 or 14 or 15 17. 9 and 12 and 16 18. limit 17 to (english or spanish) 19. remove duplicates from 18 20. limit 19 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 21. remove duplicates from 20	Inicio de base de datos hasta septiembre de 2013	341
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic	Inicio de base de datos hasta septiembre de 2013	389

Esta versión es obsoleta desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'arthritis'/mj #10. arthritis:ab,ti OR 'lupic arthritis':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. 'questionnaire'/mj OR 'severity of illness index'/mj #13. questionnaire:ab,ti OR 'severity of illness index':ab,ti OR instrument:ab,ti OR measurement:ab,ti OR assessment:ab,ti OR index:ab,ti OR bilag:ab,ti OR slicc:ab,ti OR das28:ab,ti OR ultrasound:ab,ti OR ultrasonography:ab,ti #14. #12 OR #13 #15. #8 AND #11 AND #14 #16. #15 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Arthritis) OR Title=(arthritis or 'lupic arthritis') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=(Questionnaires OR 'Severity of Illness Index') OR Title=(Questionnaires or 'Severity of illness index' or instrument or measurement or assessment or index or BILAG or SLICC or DAS28 or ultrasound or ultrasonography) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. Topic=(adult OR middle aged) OR Title=(adult OR middle aged) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. #6 AND #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. (#8) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de base de datos hasta septiembre de 2013	50

Fecha de la búsqueda:

30 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con artritis lúpica.

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

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

No hay estudios seleccionados

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

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Arthritis/ 11. arthritis.tw. 12. lupic arthritis.tw. 13. lupus arthritis.tw. 14. 10 or 11 or 12 or 13 15. *Drug Therapy/ 16. (Treatment# or therap$ or glucocorticoids or hidroxychloroquine or metotrexate or leflunomide or azathioprine or belimumab or rituximab or biolological therapy).tw. 17. 15 or 16 18. (Effectiveness or efficacy or drug toxicity or toxicity or adverse effect# or adverse drug event# or adverse event# or adverse reaction# or side effect# or security or safety).tw. 19. exp Drug Toxicity/ 20. 18 or 19 21. Child/ 22. children.tw. 23. Infant/ 24. infant.tw. 25. 21 or 22 or 23 or 24 26. 9 or 14 27. 17 and 20 and 26 28. limit 27 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	282

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

	29. limit 28 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 30. 28 or 29 31. limit 30 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 32. 31 not 25 33. limit 32 to (english or spanish) 34. remove duplicates from 33		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'arthritis'/mj #10. arthritis:ab,ti OR 'lupic arthritis':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. #8 OR #11 #13. 'drug therapy'/mj #14. treatments:ab,ti OR treatment:ab,ti OR glucocorticoids:ab,ti OR hidroxychloroquine:ab,ti OR metotrexate:ab,ti OR leflunomide:ab,ti OR azathioprine:ab,ti AND orbelimumab:ab,ti OR rituximab:ab,ti OR biolological:ab,ti OR therapy:ab,ti #15. #13 OR #14 #16. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR 'toxicity adverse effect':ab,ti OR 'toxicity adverse effects':ab,ti OR 'adverse drug event':ab,ti OR 'adverse drug events':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR 'side effects':ab,ti OR security:ab,ti OR safety:ab,ti #17. 'drug toxicity'/mj #18. #16 OR #17 #19. #12 AND #15 AND #18 #20. #19 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #21. random:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'double blind':ab,ti #22. #19 AND #21 #23. #20 OR #22 #24. #23 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) #25. #24 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	428
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Kidney Transplantation) OR Topic=(Chronic Kidney Failure) OR Topic=(Cutaneous Lupus	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	125

Han transcurrido más de 6 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Erythematosus) OR Topic=(Renal Dialysis) OR Title=(Kidney Transplantation) OR Title=(Transplantation) OR Title=(kidney failure) OR Title=(Renal Dialysis) OR Title=(Dialysis) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus) OR Title=(Chronic Kidney Failure) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(arthritis) OR Title=(arthritis) OR Title=(lupic arthritis) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=(drug therapy) OR Title=((treatments or treatment or therapy or glucocorticoids or hidroxychloroquine or metotrexate or leflunomide or azathioprine or belimumab or rituximab or biolological or therapy)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Topic=(drug toxicity) OR Title=((Effectiveness or efficacy or toxicity adverse effect or adverse drug event or adverse event or adverse reaction or side effect or security or safety)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #6 AND #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

9 de agosto de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con artritis lúpica.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Carneiro J, Sato E. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26:1275–1279.
2. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M. Steroid-sparing effects of

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

methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2008; 59:1796–1804.

3. 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.
4. 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.
5. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltrán-Castillo A, Jiménez-Hernández 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.
6. Cortés-Hernández J, Egri N, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Etanercept in refractory lupus arthritis: An observational study. Semin Arthritis Rheum 2015.
7. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. Arthritis Rheum 2012; 64:3660–3665.
8. 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.
9. Meinão I, Sato E, Andrade L, Ferraz M, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus 1996; 5:237–241.
10. Islam N, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Kloester 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.
11. Moosig FÃ, Zeuner R, Renk C, Schro JO. IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus. Lupus 2004; 13:605–606.
12. 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.
13. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Carneiro – 1999 ECA	Cuarenta y un pacientes con LES (39 mujeres, dos hombres, media de edad 32,1 años y media de la duración de la enfermedad 85,2 meses) de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology con al menos uno delos siguientes síntomas: artralgia en más de tres articulaciones con una duración de más de una semana y con dolor a la palpación de estas articulaciones durante el examen, o artritis con una duración superior a una semana o con una lesión discoide activa, eritema malar, pleuritis o pericarditis, vasculitis, proteinuria o presencia de cilindros urinario. Uso de prednisona en una dosis < 0,5 mg/kg/día. Uso de métodos contraceptivos.	**Intervención/control:** 15 - 20 mg/semana de metotrexato (MTX) vs placebo. **Duración:** 6 meses. **Variable de resultado:** Principal: Actividad del LES (SLEDAI). Secundaria: Requerimiento de glucocorticoides.	Se redujo significativamente la actividad del LES a lo largo del tratamiento en la condición de MTX (tres, cuatro, cinco y seis meses (P< 0,05) y las puntuaciones de los pacientes en el grupo de MTX fueron significativamente más baja a los tres y seis meses (P< 0,05). El 72,2% de los participantes del grupo de MTX y un 5% terminaron los 6 meses de estudio con una dosis de prednisona al menos un 50% más baja que la inicial (P< 0,001).	La intervención con MTX reduce la actividad del LES y el requerimiento de glucocorticoides. Ensayo de calidad. Muestra reducida.	1++
Fortin - 2008	Ochenta y seis pacientes mayores de 18 años con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology (78 mujeres, ocho hombres, media de edad 41,2 años), con una actividad de la enfermedad moderada al inicio del estudio, según la puntuación ≥ 8 en la Systemic Lupus Activity Measure (SLAM-R).	**Intervención/control:** Dosis escalada de estándar de MTX (a partir de dosis de 7,5 – 20 mg/semana) vs placebo. **Duración:** 12 meses. **Variables de resultado:** Principales: Actividad del LES (SLAM-R) y reducción de la dosis de prednisona.	Los pacientes tratados con MTX presentaron mejoría estadísticamente significativa en ambos parámetros respecto al grupo placebo (P=0,03 y P=0,01, respectivamente).	En pacientes con LES y actividad extrarrenal moderada a pesar del empleo de AINEs, prednisona y antimaláricos, el tratamiento con MTX (20mg/semana) reduce la actividad de la enfermedad a medio plazo (12 meses) con un	1++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

				efecto ahorrador de corticoides adicional.	
Tam – 2004 ECA	Doce pacientes que cumplían los criterios del American College of Reumatology para el LES con actividad moderada (índice SLEDAI ≥6), uso de prednisona en una dosis < 0,5 mg/kg/día y uso de anticonceptivos seguros (100% mujeres, media de edad 41 años y media de la duración de la enfermedad 8,5 años).	**Intervención/Control:** 100 mg durante tres días, seguida de una dosis de 20 mg de leflunomida hasta el final del estudio vs placebo **Duración:** 24 semanas. **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad.	Cuatro pacientes en el grupo de leflunomida y dos en el placebo presentaban como manifestación característica la artritis. La actividad de la enfermedad disminuyó significativamente después de seis meses en ambos grupos (14,7 ± 6,0 a 3,7 ± 2,3, P= 0,028 en el grupo de leflunomida; 9,7 ± 3,4 a 5,2 ± 4,1 en el grupo placebo, P= 0,027). Sin embargo, la reducción en el SLEDAI desde la línea base a las 24 semanas fue significativamente mayor en el grupo de leflunomida en comparación con el grupo placebo (11,0 ± 6,1 en el grupo de leflunomida y 4,5 ± 2,4 en el grupo placebo, respectivamente, P = 0,026).	En pacientes con LES y actividad leve-moderada a pesar de prednisolona, LEF es más efectiva que el placebo en la reducción de la actividad de la enfermedad a corto plazo (6 meses).	1+
Manzi – 2012 Análisis post-hoc de dos ECAS	Ochocientos diecinueve pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis de estudio (764 mujeres, 55 hombres, media de edad 40,2 años). Ochocientos sesenta y siete pacientes mayores de 18 años,	**Intervención/Control:** belimumab (1 mg/kg y 10 mg/kg) vs placebo **Duración:** 52 y 76 semanas. **Variables de resultado:** Principal: Manifestaciones articulares.	El Belimumab presentaba un efecto especialmente beneficioso con una diferencia estadísticamente significativa frente al placebo en las manifestaciones articulares (1 mg/kg, P= 0,02).	El LES con manifestaciones articulares puede ser uno de los escenarios clínicos donde el belimumab está más claramente indicado ante la falta de respuesta al tratamiento habitual	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y ésta no ha sido revisa

	con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de la American College of Rheumatology, enfermedad activa (puntuación SELENA-SLEDAI ≥6), seropositividad (dos resultados positivos de ANA y anti-dsDNA) y un régimen de tratamiento estable 30 días antes de la primera dosis de estudio (821 mujeres, 46 hombres, media de edad 35,5 años).				
Garcia-Carrasco - 2010 E. cohorte retrospectivo	Cincuenta y dos pacientes que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES con trastorno músculo esquelético severo, tratados con anti-CD20 (rituximab) (50 mujeres, dos hombres, media de edad 36 años, media de la duración de la enfermedad 3,9 años).	**Intervención/Control:** 1 g RTX+ 500 mg de metilprednisolona en los días uno y 15. **Duración:** 6 meses **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad.	El uso del RTX se asoció a una reducción significativa en la actividad media de la enfermedad (P = 0,004) y su eficacia fue mayor en los pacientes con poliartritis erosiva (P = 0,004).	El uso del rituximab se asocia a una reducción en la actividad de la enfermedad, especialmente, en pacientes con poliartritis erosiva	2-
Meinão – 1996 ECA	Veinticuatro pacientes que cumplían los criterios del American College of Reumatology para el LES, sin manifestaciones de riesgo vital (21 mujeres, dos hombres, media de edad 31,7 años y media de la duración de la enfermedad 2,6 años).	**Intervención/control:** 250 mg/día cloroquina (CQ) vs placebo. **Duración:** 12 meses. **Variables de resultados:** Principales: Exacerbación de los síntomas. Brotes.	El 18% de los pacientes de HQ y el 83% del placebo presentaron exacerbación de la enfermedad (P< 0,01). El riesgo de padecer un brote fue 4,6 veces mayor en el grupo de placebo que en de los pacientes que recibían CQ.	La intervención con CQ reduce el riesgo de brotes en el LES.	1+
Islam - 2012 ECA	Cuarenta y un pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology con artralgia o artritis y lesiones cutáneas activas, de los cuales completaron el estudio 37 (36 mujeres, un hombre, media de edad 24,6 años, media de la duración de la enfermedad 13,3 meses).	**Intervención/Control:** 10 mg/semana metotrexato (MTX) vs 150 mg/día cloriquina (CQ). **Duración:** 24 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Número de articulaciones inflamadas, el índice de inflamación articular, el número de articulaciones sensibles, el	El número de articulaciones inflamadas, el índice de inflamación articular, el número de articulaciones sensibles, el índice de sensibilidad articular, la rigidez matutina y el dolor disminuyeron en el grupo de MTX (P< 0,05, P< 0,05, P< 0,01, P< 0,01, P< 0,01, P< 0,01, respectivamente) y en el	Tanto el MTX como la CQ reducen el número de articulaciones inflamadas, el índice de inflamación articular, el número de articulaciones sensibles, el índice de sensibilidad articular, la rigidez matutina y el dolor	1+

Transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

		índice de sensibilidad articular, la rigidez matutina y el dolor.	grupo de CQ (P< 0,05, P< 0,05, P< 0,001, P< 0,001, P< 0,01, P< 0,001, respectivamente) a lo largo de las 24 semanas, pero no se observaron diferencias entre ambos grupos.		
Moosig - 2004 E. casos	Tres pacientes con LES activo y poliartritis, en los que los tratamiento tradicionales han fracasado (100% mujeres, media de edad 43 años, duración de la enfermedad 10,3 años).	**Intervención/Control:** Anakinra **Variables de resultado:** Principal: Actividad de la enfermedad y cambios en los niveles de complementos.	En dos de los tres pacientes se produjo un efecto transitorio sobre el dolor y/o la poliartritis muscular. En un paciente con lupus con miositis no hubo ningún efecto. La terapia fue bien tolerada y el único efecto secundario significativo fue un descenso transitorio en los niveles de complemento (C3 y C4), sin signos clínicos o de laboratorio de aumento de la actividad del LES en los tres pacientes.	La anakinra podría llegar a asociarse a reducciones del número de articulaciones hinchadas y dolorosas en pacientes con LES con afectación articular.	3
Ostendorf – 2005 E. casos	Cuatro caso de pacientes con LES y poliartritis no erosiva (dos hombres y dos mujeres, media de edad 38 años).	**Intervención/Control:** Anakinra (100 mg) **Duración:** 3 meses. **Variables de resultado:** Principales: Articulaciones inflamadas y dolorosas.	En los cuatro pacientes que participaron en el estudio, se encontró una reducción de las articulaciones hinchadas y dolorosas.	La anakinra podría llegar a asociarse a reducciones del número de articulaciones hinchadas y dolorosas en pacientes con LES con afectación articular.	3

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿Se debe usar una herramienta estandarizada para la valoración del status de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico? Si es así, ¿cuál sería la más aconsejable?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Skin Manifestations/ 11. (skin manifestations or skin manifestation or cutaneous or dermatol* or lupus-related or skin disease).tw. 12. 10 or 11 13. ((Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) or CLASI or Questionnaire# or Severity of illness index or instrument or measurement or index).tw. 14. *Questionnaires/ 15. Severity of illness index.tw. 16. 13 or 14 or 15 17. 9 and 12 and 16 18. limit 17 to (english or spanish) 19. remove duplicates from 18	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	80
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	25

Transcurridos cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#8. #4 NOT #7 #9. 'skin manifestation'/mj #10. 'skin manifestations':ab,ti OR 'skin manifestation':ab,ti OR cutaneous:ab,ti OR dermatologic:ab,ti OR 'lupus related':ab,ti OR 'skin disease':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. 'cutaneous lupus disease area and severity index':ab,ti OR clasi:ab,ti OR questionnaires:ab,ti OR 'severity of illness index':ab,ti OR instrument:ab,ti OR measurement:ab,ti ANDorindex:ab,ti #13. 'questionnaire'/mj #14. 'severity of illness index':ab,ti #15. #12 OR #13 OR #14 #16. #8 AND #11 AND #15 #17. 'cutaneous lupus disease area and severity index':ab,ti OR clasi:ab,ti OR questionnaires:ab,ti OR 'severity of illness index':ab,ti OR instrument:ab,ti OR measurement:ab,ti ORorindex:ab,ti #18. #13 OR #14 OR #17 #19. #8 AND #11 AND #18 #20. #19 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=('skin manifestation') OR Title=(skin manifestations' OR 'skin manifestation' OR cutaneous OR dermatologic OR 'lupus related' OR 'skin disease') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=('questionnaire') OR Title=('cutaneous lupus disease area and severity index' OR clasi OR questionnaires OR 'severity of illness index' OR instrument OR measurement OR index) OR Title=('severity of illness index') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. (#6) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	46

Fecha de la búsqueda:

30 de septiembre de 2013

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

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES y manifestaciones cutáneas.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Albrecht J, Taylor ÃL, Berlin JA, Dulay S, Ang ÃG, Fakharzadeh S et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. J Invest Dermatol 2005; 125:889–894.
2. Bonilla-Martínez 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kuhn a, Meuth a M, Bein D, Amler S, Beissert S, Böhm M et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol 2010; 163:83–92.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Albrecht, 2005, Opinión expertos	Revisión de la literatura de las herramientas utilizadas en dermatología para la evaluación de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso. Validación de la herramienta CLASI en 9 pacientes con diagnóstico histológico de LEC (cinco con lupus discoide, y cuatro con lupus eritematoso subagudo; dos de los pacientes cumplían criterios de LES).	Diseño del CLASI, una herramienta para evaluar la actividad y las secuelas de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso Validación de la herramienta CLASI	El CLASI consta de dos escalas diferentes: una mide la actividad de la enfermedad mediante la evaluación del eritema, descamación/hiperqueratosis, afectación de mucosas, caída aguda del cabello, y alopecia no cicatricial; la otra mide las secuelas de la enfermedad (hipopigmentación, cicatrices, alopecia cicatricial). La concordancia inter-observador se estableció entre 11 expertos. El coeficiente de correlación intraclase fue r= 0,86 (IC95%: 0,73-0,99) para la escala de actividad, y r= 0,92 (IC95%: 0,85-1,00) para la escala de daño. La þ de Spearman (Sþ) de la concordancia intra-observador para la valoración de la actividad fue 0,96 (IC95%: 0,89-1,00) y para la valoración del daño 0,99 (IC95%: 0,97-1,00).	Si la hipopigmentación ha permanecido más de 12 meses, se considera permanente y puntúa doble. Para cada uno de los signos se establece la localización anatómica involucrada, de manera que también se evalúa la extensión de la enfermedad.	4
Salphale, 2011, E. observacional	Estudio longitudinal realizado en la India (n=96) evaluó el CLASI de actividad y daño en 75 pacientes con LES	Validación de la herramienta CLASI	La correlación entre la duración de la enfermedad y el CLASI del daño fue estadísticamente significativa (rs =0,477; P<0,001).	Concluyeron que el CLASI es una herramienta útil para evaluar la actividad y el daño producido de las lesiones cutáneas específicas de LE, permitiendo evaluar también la respuesta al tratamiento.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la aprobación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Skin Manifestations/ 11. (skin manifestations or skin manifestation or cutaneous or dermatol* or lupus-related skin disease or skin disease).tw. 12. 10 or 11 13. *Adrenal Cortex Hormones/ 14. *tacrolimus/ 15. (tacrolimus or pimecrolimus or corticosteroids or hydrocortisone or cortisone or methylprednisolone or triamcinolone or dexamethasone or betamethasone or beclomethasone or fluocinolone or fluocortin or prednicarbate or mometasone or fluticasone or clobetasol or clobetasone or desoximetasone or desoxymethasone or dichlorisone or diflorasone or diflucortolone or fluclorolone or fluocortolone).tw. 16. *administration, topical/ 17. (topical administration or topical treatment or topical application or topical or cream or emulsion).tw. 18. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 19. *Drug therapy/ 20. (Therapy or therapeutic or therapeutics).tw. 21. (indication or treatments or treatment).tw. 22. 19 or 20 or 21 23. *Drug toxicity/ 24. (Effectiveness or efficacy or cost-effectiveness or		26

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

	Treatment Outcome or toxicity or Adverse effect or Adverse effects or Adverse drug event or Adverse drug events or Adverse event or Adverse events or Adverse reaction or Adverse reactions or Security or safety).tw. 25. 23 or 24 26. 9 and 12 and 18 and 22 and 25		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Kidney Transplantation) OR Topic=(Chronic Kidney Failure) OR Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus) OR Topic=(Renal Dialysis) OR Title=(Kidney Transplantation) OR Title=(Transplantation) OR Title=(kidney failure) OR Title=(Renal Dialysis) OR Title=(Dialysis) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus) OR Title=(Chronic Kidney Failure) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(manifestations skin) OR Title=((skin manifestations or skin manifestation or cutaneous or dermatol* or lupus-related skin disease or skin disease)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. Topic=(adrenal cortex hormones) OR Topic=(tacrolimus) OR Title=((tacrolimus or pimecrolimus or corticosteroids or hydrocortisone or cortisone or methylprednisolone or triamcinolone or dexamethasone or betamethasone or beclomethasone or fluocinolone or fluocortin or prednicarbate or mometasone or fluticasone or clobetasol or clobetasone or desoximetasone or desoxymethasone or dichlorisone or diflorasone or diflucortolone or fluclorolone or fluocortolone)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #6. Topic=(topical administration) OR Title=((topical administration or topical treatment or topical application or topical or cream or emulsion)) OR Topic=(Drug therapy) OR Title=((Therapy or therapeutic use or therapeutic* or indication or treatments or treatment)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. Topic=(Drug toxicity) OR Title=((Effectiveness or efficacy or cost-effectiveness or Treatment Outcome or toxicity or Adverse effect or Adverse effects or Adverse drug event or Adverse drug events or Adverse event or Adverse events or Adverse reaction or Adverse reactions or Security or safety)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. #6 OR #5 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. #8 AND #7 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		6

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES y manifestaciones cutáneas.

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

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Roenigk HJ, Martin J, Eichorn P, Gilliam J. Discoid lupus erythematosus: diagnostic features and evaluation of topical corticosteroid therapy. Cutis 1980; 25:281–285.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Tzung – 2007 ECA	18 pacientes (13 con eritema malar del LES, cuatro con lupus eritematoso discoide y otro con lupus eritematoso cutáneo subagudo) (11 mujeres y siete hombres, media de edad 33 años)	**Intervención/Control:** Tacrolimus al 0,1% vs clobetasol propionato al 0,5% vía tópica. **Duración:** 8 semanas. **Variables de resultado:** Principales: Lesiones cutáneas.	Tanto el tacrolimus y el clobetasol redujeron el eritema, la descamación y la induración (Ps< 0,05, comparados con la puntuación de la línea base), sin diferencias entre ambos grupos. La pomada de tacrolimus produjo menos efectos secundarios locales (telangiectasias), que se observaron hasta en el 61% de los pacientes en la hemicara tratada con propionato de clobetasol.	El tacrolimus fue tan eficiente como el propionato de clobetasol en el tratamiento de los síntomas cutáneos del lupus. Sin embargo, el tacrolimus es una alternativa más segura.	1+
Kuhn – 2011 ECA	30 pacientes mayores de 18 años con lupus eritematoso cutáneo (14 pacientes con lupus eritematoso discoide, 11 lupus eritematoso túmido, 4 con lupus eritematoso cutáneo subagudo, y un paciente con lupus eritematoso cutáneo agudo) (18 mujeres, 12 hombres, media de edad 45,2 años).	**Intervención/Control:** Tacrolimus al 0,1% vs control. **Duración:** 3 meses. **Variables de resultado:** Principales: Lesiones cutáneas.	Se observó una mejora en las lesiones cutáneas de los pacientes tratados con tacrolimus al 0,1% tras 28 y 56 días (P< 0,05), pero no tras 84 días. El edema respondió más rápidamente al tacrolimus 0,1% (P< 0,001) después de 28 días. También se observaron cambios en la puntuación clínica en eritema, los pacientes asignados al tacrolimus 0,1% mostraron una notable mejora (P< 0,05) después de 28 días, pero no después de 56 y 84 días.	La aplicación tópica de pomada de tacrolimus al 0,1 % puede mejorar temporalmente las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso, principalmente el eritema y edema facial en lesiones recientes.	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.
Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Martínez-Berriotxoa A, Ruiz-irastorza G, Egurbide M, Garmendia M, Erdozain JG, Villar I et al. Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2007; 16:810–816.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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 metaCanalysis. Lupus 1997; 6:467–473.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Tektonidou - 2009 E. cohortes	Ciento cuarenta y cuatro pacientes con LES que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES, portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y 144 controles emparejados por sexo con lupus sin AAF.	**Intervención/Control:** HCQ, **Variables de resultado:** Principal: Riesgo de trombosis.	Los meses en tratamiento con HCQ se asociaron de forma inversa con el riesgo de trombosis, tanto en pacientes con AAF (HR=0,99; IC95%:0,98-1,00; P=0,05) como sin AAF (HR=0,98; IC95%:0,95-0,99; P=0,04).	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis en pacientes con LES, tanto portadores como no portadores de AAF.	2+
Wahl DG 1997 RS con MA	Inclusión: LES y Sindrome antifosfolípido o LES sin Sd antifosfolípido y trombosisi venosa. Exclusión: Embarazadas, <18, menos de 10 pacientes incluidos	**Var. Resultado:** trombosis venosa, embolismo pulmonar y trombosis venosa recurrente	LA y trombosis venosa OR=5,61 IC 3,80-8,27 aCL y trombosis venosa OR=2,17 IC 1,51-3,11 LA y trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar OR=6,32 IC 3,71-10,78 aCL y trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar OR=2,5IC 1,51-4,14 LA trombosis venosa recurrente OR=11,6 IC 3,65-36,91 aCL y trombosis venosa recurrente OR=3,91 IC 1,14-13,38		2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (preventive health measures or prevention or treating or therapy or therapeutic or Treatment* or Aspirin or ASA or Heparin or Warfarin or Anticoagulation or antiaggregation).tw. 11. *drug therapy/ 12. 10 or 11 13. (Thrombosis or thrombotic complications or thrombotic complication or thrombotic events or thromboembolic events or thrombotic thrombocytopenic purpura).tw. 14. *Thrombosis/ 15. 13 or 14 16. *drug toxicity/ 17. (Effectiveness or efficacy or toxicity or adverse effect or adverse effects or adverse drug event or adverse drug events or adverse events or adverse event or adverse reactions or adverse reaction or side effects or side effect or security or safety).tw. 18. 16 or 17 19. 9 and 12 and 15 and 18 20. limit 19 to (english or spanish) 21. remove duplicates from 20	Inicio de base de datos hasta agosto de 2013	57
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic	Inicio de base de datos hasta agosto	104

Para ver el listado completo de años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'preventive health measures':ab,ti OR prevention:ab,ti OR treating:ab,ti OR therapy:ab,ti OR therapeutic:ab,ti OR treatment:ab,ti OR treatments:ab,ti OR aspirin:ab,ti OR asa:ab,ti OR heparin:ab,ti OR warfarin:ab,ti OR anticoagulation:ab,ti OR antiaggregation:ab,ti #10. 'drug therapy'/mj #11. #9 OR #10 #12. 'thrombosis'/mj #13. thrombosis:ab,ti OR 'thrombotic complications':ab,ti OR 'thrombotic complication':ab,ti OR 'thrombotic events':ab,ti OR 'thromboembolic events':ab,ti OR 'thrombotic thrombocytopenic purpura':ab,ti #14. #12 OR #13 #15. 'drug toxicity'/mj #16. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR toxicity:ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'adverse drug event':ab,ti OR 'adverse drug events':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'side effects':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR security:ab,ti OR safety:ab,ti #17. #15 OR #16 #18. #8 AND #11 AND #14 AND #17 #19. #18 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	de 2013	
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=((Systemic Lupus Erythematosus or SLE)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure)) OR Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=((‘preventive health measures’ OR prevention OR treating OR therapy OR therapeutic OR Treatment or Treatments OR Aspirin OR ASA OR Heparin OR Warfarin OR Anticoagulation OR antiaggregation)) OR Topic=(drug therapy) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=(Thrombosis) OR Title=((Thrombosis or ‘thrombotic complications’ or ‘thrombotic complication’ or ‘thrombotic events’ or ‘thromboembolic events’ or ‘thrombotic thrombocytopenic purpura’)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Topic=(drug toxicity) OR Title=((Effectiveness or	Inicio de base de datos hasta agosto de 2013	5

Este documento caduca a los 5 años posteriores a su publicación. La vigencia de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	efficacy or toxicity or 'adverse effect' or 'adverse effects' or 'adverse drug event' or 'adverse drug events' or 'adverse events' or 'adverse event' or 'adverse reactions' or 'adverse reaction' or 'side effects' or 'side effect' or security or safety)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #6 AND #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

1 de agosto de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES y anticuerpos antifosfolípido, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Tektonidou - 2009 E. cohortes	Ciento cuarenta y cuatro pacientes con LES que reúnen al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES, portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y 144 controles emparejados por sexo con lupus sin AAF.	**Intervención/Control:** HCQ, **Variables de resultado:** Principal: Riesgo de trombosis.	Los meses en tratamiento con HCQ se asociaron de forma inversa con el riesgo de trombosis, tanto en pacientes con AAF (HR=0,99; IC95%:0,98-1,00; P=0,05) como sin AAF (HR=0,98; IC95%:0,95-0,99; P=0,04).	El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis en pacientes con LES, tanto portadores como no portadores de AAF.	2+
Ruiz-Irastorza - 2010 RS	Pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Antipalúdicos: hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CQ). **Variables de resultado:** Principal: Actividad del LES Secundarias: Trombosis y daño irreversible. Efectos secundarios.	Se obtuvo un alto grado de evidencia para la reducción de la actividad en pacientes con LES, tanto dentro como fuera del embarazo, y, de forma muy llamativa, para una disminución de la mortalidad superior al 50% en pacientes tratados con HCQ y/o CQ. Se obtuvo una moderada la evidencia sobre el efecto protector frente a las trombosis y frente a la aparición de daño irreversible. Se obtuvo un alto grado de evidencia para la seguridad del tratamiento con antipalúdicos. La tasa de toxicidad por antipalúdicos es baja y poco grave, fundamentalmente a nivel gastrointestinal y cutáneo. La tasa de suspensión del tratamiento antipalúdico por efectos adversos se	Búsqueda: artículos en inglés indexados entre 1982 y 2007 en MEDLINE y EMBASE. El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia en pacientes con LES. El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas en pacientes con LES. Los antipalúdicos tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos. La toxicidad de la CQ es superior a la de la HCQ, particularmente la retiniana.	2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			calculó en un 15%, con una menor probabilidad de suspensión del tratamiento con HCQ que con CQ (HR=0,62; IC95%:0,40-0,96). La HCQ presenta una mayor seguridad global que la CQ. En relación con la toxicidad retiniana, el incremento de riesgo de maculopatía definitiva en pacientes tratados con CQ frente a aquéllos tratados con HCQ fue significativo (OR=25,88; IC95%:6,05-232,28; P<0,001).		
Arnaud, 2014; RS con MA	Pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (con o sin LES y/o con o sin SAF). El meta-análisis incluyó 11 estudios (6 prospectivos, 4 retrospectivos y 1 ECA). El porcentaje de mujeres varió de 68,1% a 100%. La edad media varió de 29,3 a 47,8 años. El tamaño muestral total fue de 1208 (aspirina=601 vs. no aspirina=607) pacientes entre los que se encontraron 440 (aspirina=261 vs. no aspirina=179) pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Tto. con aspirina vs. no tto, con aspirina **Duración:** Seguimiento medio de los estudios varió de 2,3 a 8,7 años **Variables de resultado:** Riesgo del primer evento trombótico (OR)	Pooled OR=0,50 (IC 95%: 0,27-0,93). Análisis por subgrupos: LES: OR=0,55 (IC 95%: 0,31-0,98). NOTA: No se observó reducción del riesgo de evento trombótico cuando se consideraron sólo estudios prospectivos (OR= 0,91 [IC 95%: 0,52-1,59]).	Búsqueda: MEDLINE, EMBASE y Cochrane Database of Systematic Reviews sin restricción de idioma ni fecha (hasta Julio 2012). No informan sobre la dosis/día media de aspirina. La calidad metodológica de los estudios incluidos es muy heterogénea.	1++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía en la Sociedad Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Family Planning Services/ 11. (Family planning services or Pregnancy planning or Planned Pregnancies or Planned Pregnancy or Family Planning Programs or Family Planning Program).tw. 12. 10 or 11 13. 9 and 12 14. limit 13 to (english or spanish) 15. remove duplicates from 14 16. from 15 keep 1-9	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	9
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'family planning'/mj #10. 'family planning services':ab,ti OR 'pregnancy planning':ab,ti OR 'planned pregnancies':ab,ti OR 'planned	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	12

Vigencia: 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	pregnancy':ab,ti OR 'family planning programs':ab,ti OR 'family planning program':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. #8 AND #11 #13. #12 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Family planning services) OR Title=('Family planning services' OR 'Pregnancy planning' OR 'Planned Pregnancies' OR 'Planned Pregnancy' OR 'Family Planning Programs' OR 'Family Planning Program') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	8

Fecha de la búsqueda:

Septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con pacientes adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del mismo.

Diseños: Estudio transversal, RS, GPC.

Idiomas: Inglés y español

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M a. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside.

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

Eur J Clin Invest 2011; 41:672–678.

2. 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.
3. 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.
4. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. Arthritis Rheum 2005; 52:514–521.
5. 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.
6. Ateka-barrutia O, Nelson-Piercy C. Management of rheumatologic diseases in pregnancy Review. Int J Clin Rheumtol 2012; 7:541–558.
7. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2011; 66:639– 653.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Smyth 2010 Revisión sistemática y metaanálisis	37 estudios, n= 1842 mujeres afectadas de LES, 2751 embarazos RS de la literatura de los resultados del embarazo en mujeres con LES, se realizó MA de la asociación entre NL y resultados adversos del embarazo.	**Variables predictivas de resultado:** - la nefritis activa con la hipertensión materna - la nefritis activa con prematuridad - la nefritis activa con prematuridad controlada por la variable hipertensión - la historia de nefritis con hipertensión materna - la historia de nefritis con preeclampsia - la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con hipertensión - la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con prematuridad - la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con tasa de aborto inducido - la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y la tasa de nefritis -historia de nefritis y prematuridad - la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con embarazos sin éxito -subclase histológica y fracaso de embarazo -subclase histológica y tasa de algún tipo de complicación materna.	Se encontraron las siguientes relaciones estadísticamente significativas: la nefritis activa con la hipertensión materna (P<0,001), con prematuridad (P=0,02) y con prematuridad controlada por la variable hipertensión (P=0,016); la historia de nefritis con hipertensión materna (P<0,001) y con preeclampsia (P=0,017); y por último, la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con hipertensión (P=0,029), con prematuridad (P=0,004) y con tasa de aborto inducido (P=0,016). No encontró relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y la tasa de nefritis activa (P=0,82). En un análisis de subgrupos entre los estudios con los pacientes con un 100% de diagnóstico de NL mediante biopsia (n=272), se obtuvieron las siguientes relaciones estadísticamente significativas: la nefritis activa con hipertensión (P=0,01), la historia de nefritis con hipertensión (P=0,002) y con preeclampsia (P=0,04) y, por último, la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos con tasa de prematuridad (P<0,001). Se encontró cierta relación aunque sin	Búsqueda: Medline, Pubmed, Embase, Lilacs, Science Citation Index y Cochrane Trials Register. Desde el inicio de las bases de datos hasta abril 2009. Sin restricción idiomática. -Los anticuerpos antifosfolípidos se relacionan con hipertensión y prematuridad. -La nefritis activa y la historia de nefritis se relaciona con hipertensión materna. -La historia de nefritis se relaciona con preeclampsia.	1+

Transcurrido más de 5 años desde su publicación la vigencia de esta Guía de Práctica Clínica no ha sido revisada

			alcanzar significación estadística entre la nefritis activa y la tasa de prematuridad (P=0,079), la historia de nefritis con la tasa de prematuridad (P=0,073), los anticuerpos antifosfolipídicos y la hipertensión (P=0,068) y entre anticuerpos antifosfolipídicos y embarazos sin éxito (P=0,089). En otro análisis de subgrupos por clasificación histológica, entre subclases histológicas proliferativas (III y IV) y no proliferativas (II y V), no se encontró relación estadísticamente significativa entre subclase histológica y tasa de fracaso de embarazo (P=0,39) ni entre subclase histológica y tasa de algún tipo de complicación materna (P=0,58).		
Le Thi Huong 1994 Estudio observacional multicéntrico	103 embarazos en 84 mujeres afectas de LES	**Variables predictivas de resultado:** -proteinuria con pérdida fetal -ausencia de anticuerpos Anti Ro con pérdida fetal -pérdida fetal e historia de pérdida fetal -historia de convulsiones o psicosis con pérdida fetal -historia de lupus en la infancia con pérdida fetal -actividad de lupus al principio del embarazo con pérdida fetal -proteinuria en el embarazo con pérdida fetal -hipertensión y pérdida fetal -uricemia y pérdida fetal -niveles bajos de C4 o C3 y pérdida fetal -los anticuerpos anti-DNA y pérdida fetal	Como predictores de pérdida fetal, se obtuvo que la historia de proteinuria >5 g/día y la ausencia de anticuerpos Anti Ro lo eran de manera significativa (P<0,05). No se objetivaron parámetros de predicción de pérdida fetal la historia de pérdida fetal, la historia de convulsiones o psicosis, la historia de lupus en la infancia, la actividad del lupus al principio del embarazo, la proteinuria en el embarazo (≥0,5 mg/día), la hipertensión, la uricemia (≥300 µmol/l), los niveles bajos de C4 o C3, los anticuerpos anti-DNA, la presencia de anticoagulantes lúpicos, el uso de prednisona (≥20 mg/día) o el uso de aspirina. Predictores de prematuridad fueron la historia de pérdida fetal, la	-La actividad lúpica en el momento de la concepción, la historia de pérdida fetal, la hipertensión materna y el tratamiento con prednisona ≥20mg/día durante el embarazo se relacionan con prematuridad - La pérdida fetal se relaciona con historia de proteinuria > 0,5 g/día y con la ausencia de anticuerpos anti-Ro - El CIR se relaciona con niveles bajos de C3 o C4, con la hipertensión materna y	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

		-presencia de anticoagulantes lúpicos y pérdida fetal -el uso de prednisona (≥20 mg/día) y pérdida fetal -el uso de aspirina y pérdida fetal	actitividad lúpica al principio del embarazo, la hipertensión y el tratamiento con prednisona (≥20mg/día) durante el embarazo (P<0,05). No se encontró relación entre prematuridad y LES en la infancia, historia de proteinura (>0,5 g/día), uricemia (≥300 µmol/l), la trombocitopenia, los niveles bajos de C3 o C4, los anticuerpos anti-DNA, los anticuerpos anticoagulantes lúpicos y el uso de aspirina. En lo que respecta al Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR), se hallaron los siguientes predictores: actividad lúpica al principio del embarazo (P< 0,05), niveles bajos de C3 o C4 (P<0,05), hipertensión (P<0,06) y ausencia de anticuerpos anti-Ro (P<0,01). No se observó relación entre el CIR y proteinuria (>0,5 g/día), uricemia (≥300 µmol/l), los anticuerpos anti-DNA, los anticoagulantes lúpicos, el tratamiento con aspirina o el tratamiento con prednisona (≥ 20mg/día).	con la ausencia de anticuerpos anti-Ro	

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

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (Pregnancy or Pregnancies or Pregnant women or Pregnant woman or Pregnants).tw. 11. *Pregnancy/ 12. 10 or 11 13. (Monitoring or Specific monitoring or Clinical monitoring protocol or monitoring protocol or Assessment or control or Management or Examination# or additional examination# or measure* or Laboratory test* or Protocol or assessment tool# or Tool# or Clinical assessment or Evaluation or Test* or Laboratories or Additional tests or clinical care or exam* or checkup* or check-up* or visit* or Appointments or Schedules or Regular* or Periodical* or periodicity or Routine or interval or Frequency).tw. 14. *Laboratories/ 15. 13 or 14 16. 9 and 12 and 15 17. limit 16 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 18. limit 16 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)") 19. limit 18 to (english or spanish) 20. remove duplicates from 19 21. 9 and 12 and 13 22. limit 17 to (english or spanish) 23. remove duplicates from 22	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	176

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

	24. from 23 keep 1-176		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ANDortransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. pregnancy:ab,ti OR pregnancies:ab,ti OR 'pregnant women':ab,ti OR 'pregnant woman':ab,ti OR pregnants:ab,ti #10. 'pregnancy'/mj #11. #9 OR #10 #12. monitoring:ab,ti OR 'specific monitoring':ab,ti OR 'clinical monitoring protocol':ab,ti OR 'monitoring protocol':ab,ti OR assessment:ab,ti OR control:ab,ti OR management:ab,ti ORexamination:ab,ti OR 'additional examination':ab,ti OR measure*:ab,ti OR 'laboratory test':ab,ti OR protocol:ab,ti OR 'assessment tool':ab,ti OR tool:ab,ti OR tools:ab,ti OR'clinical assessment':ab,ti OR evaluation:ab,ti OR test:ab,ti OR laboratories:ab,ti OR 'additional tests':ab,ti OR 'clinical care':ab,ti OR exam*:ab,ti OR checkup*:ab,ti OR 'check up':ab,ti OR visit:ab,ti OR appointments:ab,ti OR schedules:ab,ti OR regular*:ab,ti OR periodical*:ab,ti OR periodicity:ab,ti OR routine:ab,ti OR interval:ab,ti OR frequency:ab,ti #13. 'laboratory diagnosis'/mj OR 'clinical laboratory'/mj #14. #12 OR #13 #15. #8 AND #11 AND #14 #16. #15 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #17. #15 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	307
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=('laboratory diagnosis' or 'clinical laboratory') OR Title=(Monitoring or 'Specific monitoring' or 'Clinical monitoring protocol' or 'monitoring protocol' or Assessment or control or Management or Examination or 'additional examination' or measure or 'Laboratory test' or Protocol or	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	249

Para uso limitado en el soporte de publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	'assessment tool' or Tool or 'Clinical assessment' or Evaluation or Test or Laboratories or 'Additional tests' or 'clinical care' or exam or checkup or check-up or visit or Appointments or Schedules or Regular or Periodical or periodicity or Routine or interval or Frequency) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=(pregnancy) OR Title=(pregnancy OR pregnancies OR 'pregnant women' OR 'pregnant woman' OR pregnants) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. (#6) AND Language=(English OR Spanish) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

17 de septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con mujeres con LES embarazadas, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Mintz G, Niz J, Gutiérrez G, García-Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in sistemic lupus erytematosus. Results of multidisciplinary approach. J Rheumatol 1986; 13:732–739.
3. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Carmona - 1999 E. observacional	Cuarenta y seis pacientes embarazadas con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology (media de edad 28,6 años, duración media de la enfermedad 6,25 años).	**Intervención/Control:** Seguimiento del embarazo desde el punto de vista clínico, analítico y con ecografías seriadas así como ecocardiografía fetal	El protocolo de manejo incluyó: 1) planificar la concepción para cuando la enfermedad esté inactiva; 2) visitas frecuentes de seguimiento por un equipo formado por un experto en enfermedades autoinmunes y un obstetra; 3) realización de ecografías secuenciales, doppler y ecocardiografía fetal; 4) evaluaciones seriadas de la situación inmunológica de la madre; 5) pautar aspirina a dosis bajas desde el primer mes de gestación hasta el momento del parto en el caso de mujeres con anticuerpos antifosfolípido positivos. Los autores concluyen que la gestación en las pacientes con LES no debe considerarse como una condición de elevado riesgo 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 elevada morbimortalidad de madres y fetos	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica su vigencia no ha sido revisada

Mintz - 1986 E. casos/controles	Setenta y cinco pacientes embarazadas con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology (102 gestaciones, media de edad 27,2 años, media de la duración de la enfermedad 4,9 años).	**Intervención/Control:** Seguimiento del embarazo para reducir la morbimortalidad materna y las pérdidas fetales	Se concluye que en las pacientes con LES, el cuidado planificado durante el embarazo por parte de los reumatólogos, obstetras y neonatología puede reducir la elevada morbimortalidad de madres y fetos.	La gestación en las pacientes con LES no debe considerarse como una condición de elevado riesgo para la madre y/o el feto siempre y cuando se planifique y las pacientes sean manejadas por un equipo multidisciplinar.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su contenido no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Pregnancy/ 11. (Pregnancy or Pregnancies or Pregnant women or Pregnant woman or Pregnants).tw. 12. 10 or 11 13. *Antimalarials/ 14. (Antimalarials or Anti-Malarials or Anti Malarials or Antimalarial Agents or Agents Antimalarial or Antimalarial Drugs or Drugs Antimalarial or Anti-Malarials or Anti Malarials or hydroxychloroquine or chloroquine).tw. 15. 13 or 14 16. *Drug Toxicity/ 17. *Drug Therapy/ 18. *Teratogens/ 19. (Therapy or Treatment or Treatments or Maintained Treatment or toxicity or Adverse effect or Adverse effects or Adverse drug event or Adverse drug events or Adverse event or Adverse events or Adverse reaction or Adverse reactions or Teratogenicity or Teratogenic effect or Teratogenic effects or Teratogens or security or Effectiveness or efficacy).tw. 20. 16 or 17 or 18 or 19 21. 9 and 12 and 15 and 20 22. limit 21 to (english or spanish) 23. remove duplicates from 22	Inicio de base de datos hasta agosto de 2013	41
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3	Inicio de base de datos hasta	87

Tras revisión sistemática desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'pregnancy'/mj #10. pregnancy:ab,ti OR pregnancies:ab,ti OR 'pregnant women':ab,ti OR 'pregnant woman':ab,ti OR pregnants:ab,ti #11. #9 OR #10 #12. 'antimalarial agent'/mj #13. antimalarials:ab,ti OR 'antimalarial agents':ab,ti OR 'agents antimalarial':ab,ti OR 'antimalarial drugs':ab,ti OR 'drugs antimalarial':ab,ti OR 'anti malarials':ab,ti OR hydroxychloroquine:ab,ti OR chloroquine:ab,ti #14. #12 OR #13 #15. 'drug toxicity'/mj OR 'drug therapy'/mj OR 'teratogenicity'/mj #16. therapy:ab,ti OR treatment:ab,ti OR treatments:ab,ti OR 'maintained treatment':ab,ti OR toxicity:ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'adverse drug event':ab,ti OR 'adverse drug events':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR teratogenicity:ab,ti OR 'teratogenic effect':ab,ti OR 'teratogenic effects':ab,ti OR teratogens:ab,ti OR security:ab,ti OR effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti #17. #15 OR #16 #18. #8 AND #11 AND #14 AND #17 #19. #18 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	agosto de 2013	
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Kidney Transplantation) OR Topic=(Chronic Kidney Failure) OR Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus) OR Topic=(Renal Dialysis) OR Title=(Kidney Transplantation) OR Title=(Transplantation) OR Title=(kidney failure) OR Title=(Renal Dialysis) OR Title=(Dialysis) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus) OR Title=(Chronic Kidney Failure) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Pregnancy) OR Title=((Pregnancy or Pregnancies or Pregnant women or Pregnant woman or Pregnants)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. Topic=(Antimalarials) OR Title=((Antimalarials or Anti-Malarials or Anti Malarials or Antimalarial Agents or Agents	Inicio de base de datos hasta agosto de 2013	22

Para mayor información sobre el estado de publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Antimalarial or Antimalarial Drugs or Drugs Antimalarial or Anti-Malarials or Anti Malarials or hydroxychloroquine or chloroquine)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #6. Topic=((Drug toxicity) or (Drug therapy) or (Teratogenicity)) OR Title=((Therapy or Treatment or Treatments or Maintained Treatment or toxicity or Adverse effect or Adverse effects or Adverse drug event or Adverse drug events or Adverse event or Adverse events or Adverse reaction or Adverse reactions or Teratogenicity or Teratogenic effect or Teratogenic effects or Teratogens or security or Effectiveness or efficacy)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #7. #6 AND #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

9 de agosto de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con mujeres con LES embarazadas, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. Arthritis Rheum 2006; 54:3640–3647.
4. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs:

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

review of the literature. J Rheumatol 2011; 38:2504–2508.

5. Vroom F, de Walle HEK, van de Laar M a JF, Brouwers JRBJ, de Jong-van den Berg LTW. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future. Drug Saf 2006; 29:845–863.
6. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Ruiz-Irastorza - 2010 RS	Pacientes con LES	**Intervención/Control:** Antipalúdicos: hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CQ). **Variables de resultado:** Principal: Actividad del LES Secundarias: Trombosis y daño irreversible. Efectos secundarios.	Se obtuvo un alto grado de evidencia para la reducción de la actividad en pacientes con LES, tanto dentro como fuera del embarazo, y, de forma muy llamativa, para una disminución de la mortalidad superior al 50% en pacientes tratados con HCQ y/o CQ. Se obtuvo una moderada la evidencia sobre el efecto protector frente a las trombosis y frente a la aparición de daño irreversible. Se obtuvo un alto grado de evidencia para la seguridad del tratamiento con antipalúdicos. La tasa de toxicidad por antipalúdicos es baja y poco grave, fundamentalmente a nivel gastrointestinal y cutáneo. La tasa de suspensión del tratamiento antipalúdico por efectos adversos se calculó en un 15%, con una menor probabilidad de suspensión del tratamiento con HCQ que con CQ (HR=0,62; IC95%:0,40-0,96). La HCQ presenta una mayor seguridad global que la CQ. En relación con la toxicidad retiniana, el incremento de riesgo de maculopatía definitiva en pacientes tratados con CQ frente a aquéllos tratados con HCQ fue significativo (OR=25,88; IC95%:6,05-232,28;	Búsqueda: artículos en inglés indexados entre 1982 y 2007 en MEDLINE y EMBASE. El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia en pacientes con LES. El tratamiento con antipalúdicos disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas en pacientes con LES. Los antipalúdicos tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos. La toxicidad de la CQ es superior a la de la HCQ, particularmente la retiniana.	2++

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada

			P<0,001).		
Osadchy 2011 Revisión sistemática sin metaanálisis	588 niños expuestos durante el embarazo a CQ o HCQ, nacidos de 337 madres con enfermedad reumática, sobre todo LES, y 251 en profilaxis de malaria 12 estudios incluidos: Ensayos randomizados y controlados (2)(1 para enfermedad reumática y 1 para profilaxis de malaria) y estudios observacionales (10)	**Intervención/Control:** CQ o HCQ/ placebo Variables de resultado: anomalías visuales Electrorretinograma alterado. Evaluación oftalmológica exhaustiva alterada: parámetros (inspección de segmento anterior / posterior, pruebas de agudeza visual, visión de color, la evaluación del campo visual, y el aspecto del fondo de ojo).	En cinco estudios (n=251 niños expuestos) se realizó evaluación clínica de la función visual, no encontrándose anomalías visuales según lo informado por la madre, por el médico general o por el pediatra. En 4 estudios (n=59) se llevó a cabo un examen oftalmológico en detalle en el primer año o más tarde y se informó de resultados normales en todos los casos. Los estudios de electrorretinografía llevados a cabo en 3 pequeñas cohortes de niños expuestos prenatalmente a antipalúdicos (n=31) mostraron resultados normales excepto en 3 lactantes de 3-7 meses de edad, los cuales fueron sometidos a un estudio de fondo de ojo cuando tuvieron 4 años de edad no apreciándose en ese momento anomalías.	Búsqueda: Ovid, Embase, Medline y Cochrane Library. Desde el inicio de cada una de las bases hasta mayo de 2010. Sin restricción idiomática. El tratamiento con HCQ o CQ durante el embarazo en pacientes con LES no se relaciona con anomalías visuales ni auditivas en los recién nacidos	1++
Vroom 2006 Revisión sistemática sin metaanálisis	Mujeres embarazadas con enfermedades reumatológicas (LES y AR), que ingirieron durante el embarazo HCQ o CQ o HCQ y placebo y su cohorte descendiente(n=224). 1 ECA y 7 estudios observacionales	**Intervención/Control** HQ o CQ/placebo **Variables de resultado:** alteraciones visuales, alteraciones auditivas, malformaciones congénitas	-No se observaron alteraciones visuales ni auditivas en toda la cohorte de recién nacidos vivos (n=224) con periodos de seguimiento que variaron entre los 9 meses y los 19 años. -Ningún estudio de los incluidos encontró relación entre toma de HCQ o CQ y anormalidades visuales ni auditivas, ni tampoco un mayor riesgo de malformaciones congénitas entre los expuestos a estos fármacos frente a los no expuestos.	Búsqueda: Embase, Cochrane y Medline. 1990-2004, artículos en inglés. El tratamiento con HCQ o CQ durante el embarazo en pacientes con LES no se relaciona con anomalías visuales ni auditivas ni con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en los recién nacidos	1+
Diav-Citrin 2013 Cohortes prospectivo	Grupo de expuestos: Las mujeres que se comunicaron con el Servicio de Información	**Intervención/Control:** HCQ/ agentes no teratogénicos	-Anomalías mayores valoradas en el seguimiento del embarazo y durante el primer año de vida, se observaron 7/97 en el grupo de expuestos y	La exposición fue por lo menos en el primer trimestre del embarazo del 98,2% en el grupo HCQ.	2+

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

	sobre Teratología israelí (TIS), por exposición gestacional al HCQ entre los años 1998 y 2006. Grupo de no expuestos: seleccionado al azar entre las personas que contactaron con el TIS durante el embarazo expuestas a agentes que se sabe que no son teratogénicos en un marco de tiempo similar , en una proporción de 1:4. 599 mujeres (114 expuestas:455 controles)	**Duración:** durante el embarazo más un año de seguimiento **Variables de resultado:** Tasa de anomalías tras la exposición intrauterina a HCQ	15/440 en el grupo de no expuestos con una P=0,094. -Anomalías sin entidad genética, cromosómica o infecciones congénitas se presentaron 5/95 en el grupo de expuestos frente a 14/440 en el grupo control (P=0,355).	El tratamiento con HCQ durante el embarazo en pacientes con LES no se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar anomalías/malformaciones congénitas en los recién nacidos	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (pregnancy complication# or Obstetric complication# or complicated pregnancy or miscarriage).tw. 11. *Pregnancy Complications/ 12. 10 or 11 13. (Prevention & control or Prevention or prophylaxis or primary prophylaxis or heparin or anticoagulants).tw. 14. *Antibodies, Antiphospholipid/ 15. (antiphospholipid antibodies or antiphospholipid antibody or APLA or APLAs).tw. 16. 14 or 15 17. 9 and 12 and 13 and 16	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	38
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'gynecologic disease'/mj #10. 'pregnancy complication':ab,ti OR 'obstetric	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	41

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

	complication':ab,ti OR 'complicated pregnancy':ab,ti OR miscarriage:ab,ti #11. #9 OR #10 #12. 'prevention and control':ab,ti OR prevention:ab,ti OR prophylaxis:ab,ti OR 'primary prophylaxis':ab,ti OR heparin:ab,ti OR anticoagulants:ab,ti #13. 'phospholipid antibody'/mj #14. 'antiphospholipid antibodies':ab,ti OR 'antiphospholipid antibody':ab,ti OR apla:ab,ti OR aplas:ab,ti #15. #13 OR #14 #16. #8 AND #11 AND #15 #17. #16 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Pregnancy complications) OR Title=(pregnancy complication OR Obstetric complication OR complicated pregnancy' OR miscarriage) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=(antiphospholipid antibodies) OR Title=(antiphospholipid antibodies or antiphospholipid antibody or APLA or APLAs) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	212

Fecha de la búsqueda:

Septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con mujeres con LES embarazadas con anticuerpos antifosfolípido, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

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

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Ziakas P, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss. Obstet Ginecol 2010; 115:1256–1262.
5. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet 2010; 376:1498–1509.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Ruiz-Irastorza, 2010, Opinión de expertos	Mujeres con SAF obstétrico	Utilización del tratamiento combinado con AAS y heparina Recomendaciones de prevención de complicaciones obstétricas en mujeres con SAF obstétrico (sin historia de trombosis)	Ausencia de diferencias entre el tratamiento con AAS o combinado a partir del primer trimestre a) Abortos precoces de repetición: Aspirina a dosis bajas sola o asociada a HBPM a dosis profilácticas habituales (p. ej. enoxaparina 40 mg/día o dalteparina 5000 U/día subcutaneas) b) Muerte fetal (>10 semanas de gestación) o parto prematuro (<34 semanas de gestación) secundario a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria: Aspirina a dosis bajas asociada a HBPM a dosis profilácticas habituales (p. ej. enoxaparina 40 mg/día o dalteparina 5000 U/día subcutaneas)	Hay una serie de factores que limitan de forma importante la conclusión de que el tratamiento combinado con AAS y heparina debe administrarse a todas las mujeres con SAF obstétrico. Por un lado, los ECC en los que se sustenta la diferencia a favor de la terapia combinada son los mismos en las tres RS analizadas. Se trata de dos ECC realizados en la década de los 90, con importantes limitaciones en cuanto al perfil obstétrico e inmunológico de las pacientes, ya que un número significativo de las pacientes no cumplen criterios estrictos de SAF. Además, en uno de ellos el tratamiento no se asignó de forma aleatoria, sino consecutiva. De hecho, la principal discrepancia entre los diferentes ECC radica en el grupo tratado con AAS, que en los citados ECC obtuvo unos resultados muy inferiores a los que se han observado en la práctica totalidad de estudios con asignación al azar y observacionales. 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	4

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisa

				recomendaciones de expertos.	
Bouvier, 2014, E. observacional	Estudio comparativo de complicaciones obstétricas. Grupo intervención: 513 pacientes con criterios de SAF obstétrico, sin trombosis previas, tratadas con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM) + ácido acetilsalicílico (AAS). Grupo control: formado por 791 pacientes, con historia previa de abortos de repetición o muertes fetales, sin AAF y sin tratamiento.	La tasa de nacidos vivos Frecuencia de complicaciones placentarias (preeclampsia, desprendimiento de placenta, retraso del crecimiento intrauterino)	Grupo intervención: 69% Grupo control: 68%, Superaron la 10ª semana de embarazo: grupo intervención (84%), grupo control (85%). Mayor en las pacientes con SAF tratadas que en el grupo control (25% vs. 17%; P=0,0032)	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	2++

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

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Reproductive Techniques, Assisted/ 11. (Assisted Reproductive Techniques or In vitro fertilisation or IVF or Intrauterine insemination or Fertility or ovulation induction or ovarian stimulation or ovarian stimulation).tw. 12. *Ovulation Induction/ 13. ovulation induction therapy.tw. 14. 10 or 11 or 12 or 13 15. (effectiveness or efficacy or security or safety or adverse effect# or adverse event# or adverse reaction# or side effect# or adverse effect# or adverse event# or adverse reaction# or side effect#).tw. 16. 9 and 14 and 15 17. limit 16 to (english or spanish) 18. remove duplicates from 17	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	16
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	15

Esta recomendación caduca a los 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'infertility therapy'/mj #10. 'assisted reproductive techniques':ab,ti OR 'in vitro fertilisation':ab,ti OR ivf:ab,ti OR 'intrauterine insemination':ab,ti OR fertility:ab,ti OR 'ovulation induction':ab,ti OR 'ovarian stimulation':ab,ti #11. 'ovulation induction'/mj #12. 'ovulation induction therapy':ab,ti #13. #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR security:ab,ti OR safety:ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'side effect':ab,ti #15. #8 AND #13 AND #14 #16. #15 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=('Assisted Reproductive Techniques' or 'ovulation induction') OR Title=('ovulation induction' therapy' or 'Assisted Reproductive Techniques' or 'In vitro fertilisation' or IVF or 'Intrauterine insemination' or Fertility or 'ovulation induction' or 'ovarian stimulation' or 'ovarian stimulation') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. Title=(effectiveness or efficacy or security or safety or adverse effect or adverse event or adverse reaction or side effect or adverse effect or adverse event or adverse reaction or side effect) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #7. #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	76

Fecha de la búsqueda:

Septiembre de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con mujeres con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

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

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Guballa – 2000 E. observacional	Diecinueve pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology, síndrome antifosfolípido primario (SAF) o con altos títulos de anticuerpos antifosfolípido.	**Intervención/Control:** Estimulación ovárica y técnicas de fecundación in vitro (FIV) **Duración:** 1-68 ciclos. **Variables de resultado:** Principal: Riesgo de complicaciones.	Estos procedimientos conllevan una tasa alta de complicaciones: Brotes leves de LES en el 25% de los ciclos, síndrome de hiperestimulación ovárica en 2 pacientes (13%), eclampsia (1 paciente) y nefritis lúpica (1 paciente). No se produjo ninguna trombosis. Hubo gestación múltiple y prematuridad (50%) con complicaciones secundarias a ella en el 38% de los nacidos.	Aunque la estimulación ovárica y los procedimientos de FIV son eficaces en pacientes con LES y SAF, la tasa de complicaciones maternas y fetales es alta.	2-
Huong – 2002 E. observacional	Veintiún pacientes con enfermedades autoinmunes (9 con LES, 1 con lupus discoide, 3 con SAF y 8 pacientes sin enfermedad diagnosticada pero con algunos síntomas que sugerían enfermedad autoinmune).	**Intervención/Control:** Estimulación ovárica. **Duración:** 1-12 ciclos. **Variables de resultado:** Principales: Incidencia de brotes y actividad de la enfermedad.	La incidencia de brotes de LES fue 3 veces más alta en las pacientes en que la estimulación ovárica no fue planeada (la enfermedad estaba activa o no tenían tratamiento por no haberse diagnosticado aún). Se incrementó 3 veces más la actividad de la enfermedad en aquellas pacientes tratadas con gonadotropinas que en aquellas tratadas con clomifeno.	La estimulación ovárica programada disminuye los riesgos de brotes en el LES.	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Contraception/ 11. (reversible contraception or hormonal contraception or intrauterine devices or contraceptive counselling or contraceptives methods).tw. 12. 10 or 11 13. (Security or safety or adverse effect or adverse effects or adverse event or adverse events or adverse reaction or adverse reactions or side effect or side effect).tw. 14. 9 and 12 and 13 15. 9 and 12 16. limit 15 to (english or spanish) 17. remove duplicates from 16	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	22
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'contraception'/mj	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	10

No transcurrido más de 2 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	#10. 'reversible contraception':ab,ti OR 'hormonal contraception':ab,ti OR 'intrauterine devices':ab,ti OR 'contraceptive counselling':ab,ti OR 'contraceptives methods':ab,ti #11. #9 OR #10 #12. security:ab,ti OR safety:ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'side effect':ab,ti #13. #8 AND #11 AND #12 #14..#13 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Kidney Transplantation) OR Topic=(Chronic Kidney Failure) OR Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus) OR Topic=(Renal Dialysis) OR Title=(Kidney Transplantation) OR Title=(Transplantation) OR Title=(kidney failure) OR Title=(Renal Dialysis) OR Title=(Dialysis) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus) OR Title=(Chronic Kidney Failure) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(contraception) OR Title=((reversible contraception OR hormonal contraception OR intrauterine devices OR contraceptive counselling OR contraceptives methods)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2013	62

Fecha de la búsqueda:

9 de agosto de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con mujeres con LES en edad fértil, sea cual sea la edad de inicio y gravedad del LES.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos

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

de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin P-Y, Frances C, Lévy DP, Galicier L et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. Contraception 2011; 83:229–237.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Culwell et al 2009	Mujeres con LES en edad fértil.	**Intervención:** métodos anticonceptivos hormonales, combinados o no y DIU **Variables de resultado:** Principales: actividad de la enfermedad e incidencia de brotes. Secundarias: eventos cardiovasculares y otras complicaciones.	13 estudios incluidos: 2 ECA, 1 ECnA, 3 cohortes prospectivo,5 cohortes retrospectivos,2 caso-control y 1 trasversal (N=4.108) El uso de contraceptivos orales combinados no aumenta el riesgo de brotes o empeoramiento de la actividad del LES en pacientes estables. (2 ECAs de calidad alta). Tampoco los compuestos de progesterona (4 estudios). Evidencia limitada sobre: - un posible aumento de riesgo de tromoembolismo en mujeres con anticuerpos antifosfolipidos e historia de uso de CCO. - El uso de DIU no está asociado con empeoramiento de la actividad de la enfermedad o infección en LES.	Buena calidad metodológica, la variabilidad de diseños, de medidas de resultado y calidad de los estudios incluidos no permite combinar los resultados en un meta-análisis.	1++
Chabbert-Buffet et al 2011	Mujeres en edad fértil que demandan anticoncepción hormonal. N=187 Media de seguimiento 46 ± 34,6 meses	**Intervención:** administración de dos tipos distintos de anticonceptivos con progestinas: Ciproterona acetato y Clormadinona acetato. **Variables de resultado:** Principales: tolerabilidad ginecológica. Secundarias: actividad de la enfermedad y seguridad	Los compuestos de progestina son efectivos y bien tolerados. No producen mayor incidencia de exacerbaciones ni eventos tromboembólicos. Retirada del tratamiento por amenorrea similar en los dos grupos, P=0,142 Frecuencia de brotes durante el periodo de estudio: 0.32± 0.43 por mujer/año Incidencia general de TVP:	El estudio tiene como limitaciones más importantes: -no está claro la similitud de los grupos inicial porque no muestran las características basales de la población. -La asignación de un tratamiento u otro fue en función de la actividad del LES; durante el estudio se modificaba si se daban brotes o mostraban intolerancia, de forma que 60 pacientes recibieron de	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

		vascular.	1.39/1000 mujeres/años (95%IC, 0-4.12)	forma sucesiva los dos anticonceptivos. - La comparación entre grupos fue para la tolerabilidad ginecológica, no para el resto de resultados.	

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

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. *Lupus Erythematosus, Systemic/ep, eh [Epidemiology, Ethnology] 2. (Cardiovascular disease# or Cardiovascular or vascular heart or system# cardiovascular or organ system cardiovascular or cardiovascular system# or cardiovascular organ system or cardiovascular body system or cardiovascular structure).tw. 3. *Cardiovascular Diseases/ 4. *Coronary Artery Disease/ 5. 2 or 3 or 4 6. (population or geographic population# or (population adj5 group#) or group or geographical or (ethnic adj5 group#) or (ethnic adj5 origin#) or ethnic group or ethnicity or ethnic background or ethnic category or ethnic group finding).tw. 7. *Ethnic Groups/ 8. Ethnic differences.tw. 9. *Continental Population Groups/ 10.Race.tw. 11. *Spain/ 12. spanish population.tw. 13. ((Caucasian adj5 race) or white# or (race# adj5 caucasoid) or (race# adj5 caucasian) or european continental ancestry group).tw. 14. (Negro or (race# adj5 negroid) or blacks or negroes or african continental ancestry group).tw. 15. (southern Europe or Europe or western Europe or northern Europe).tw. 16. ((Race# adj5 Asiatic) or Japanese or Cambodian# or (race# adj5 mongoloid) or Koreans or Chinese or asian# or Burmese# or Vietnamese# or thaus or thai or asian continental ancestry group).tw. 17. (south american Indian# or american amerind# south or Indian# south American or amerind# south American or american Indian# south).tw. 18. (north american Indian# or (indian# adj5 american) or	Inicio de base de datos hasta julio de 2013	41

Las recomendaciones de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.
Por tanto no deben ser consideradas desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica

	(native adj5 American#) or Indian# north American or american Indian# north or Amerind# north American or north american amerind#).tw. 19. *African Continental Ancestry Group/sn [Statistics & Numerical Data] 20. *Asian Continental Ancestry Group/sn [Statistics & Numerical Data] 21. *European Continental Ancestry Group/sn [Statistics & Numerical Data] 22. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 23. 1 and 5 and 22 24. limit 23 to (english or spanish) 25. remove duplicates from 24		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/mj #2. 'epidemiology'/mj #3. 'ethnology'/mj #4. #1 OR #2 OR #3 #5. cardiovascular:ab,ti OR 'vascular heart':ab,ti OR 'system cardiovascular':ab,ti OR 'systems cardiovascular':ab,ti OR 'organ system cardiovascular':ab,ti OR 'cardiovascular systems':ab,ti OR 'cardiovascular organ system':ab,ti OR 'cardiovascular body system':ab,ti OR 'cardiovascular structure':ab,ti #6. 'cardiovascular disease'/mj OR 'cardiovascular system'/mj #7. 'coronary artery disease'/mj #8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9. population:ab,ti OR 'geographic population':ab,ti OR 'geographic populations':ab,ti OR (population NEAR/5 group?):ab,ti OR group:ab,ti OR geographical:ab,ti OR (ethnic NEAR/5 group?):ab,ti OR (ethnic NEAR/5 origin?):ab,ti OR 'ethnic group':ab,ti OR ethnicity:ab,ti OR 'ethnic background':ab,ti OR 'ethnic category':ab,ti OR 'ethnic group finding':ab,ti #10. 'ethnic group'/mj #11. 'ethnic differences':ab,ti #12. 'race'/mj OR 'spain'/mj #13. 'continental population groups':ab,ti #14. race:ab,ti #15. 'spanish population':ab,ti #16. (caucasian NEAR/5 race):ab,ti OR white:ab,ti OR whites:ab,ti OR (race NEAR/5 caucasoid):ab,ti OR (races NEAR/5 caucasoid):ab,ti OR (race NEAR/5 caucasian):ab,ti OR (races NEAR/5 caucasian):ab,ti OR 'european continental ancestry group':ab,ti #17. 'negro'/exp OR race NEAR/5 negroid OR races NEAR/5 negroid OR 'blacks'/exp OR negroes OR 'african continental ancestry group'/exp #18. 'southern europe':ab,ti OR europe:ab,ti OR 'western europe':ab,ti OR 'northern europe':ab,ti #19. (race NEAR/5 asiatic):ab,ti OR (races NEAR/5 asiatics):ab,ti OR japanese:ab,ti OR cambodian:ab,ti OR cambodians:ab,ti OR (race NEAR/5 mongoloid):ab,ti OR (races NEAR/5 mongoloid):ab,ti OR koreans:ab,ti OR	Inicio de base de datos hasta julio de 2013	89

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

	chinese:ab,ti OR asian:ab,ti OR asians:ab,ti OR burmese:ab,ti OR burmeses:ab,ti OR vietnamese:ab,ti OR vietnameses:ab,ti OR thaus:ab,ti OR thai:ab,ti OR 'asian continental ancestry group':ab,ti #20. 'south american indian':ab,ti OR 'south american indians':ab,ti OR 'american amerind':ab,ti OR 'american amerinds':ab,ti OR south:ab,ti OR 'indian south american':ab,ti OR 'indians south american':ab,ti OR 'amerind south american':ab,ti OR 'amerinds south american':ab,ti OR 'american indian south':ab,ti OR 'american indians south':ab,ti #21. 'north american indian':ab,ti OR 'north american indians':ab,ti OR (indian NEAR/5 american):ab,ti OR (indians NEAR/5 american):ab,ti OR (native NEAR/5 americans):ab,ti OR (native NEAR/5 american):ab,ti OR 'indian north american':ab,ti OR 'indian north americans':ab,ti OR 'american indians north':ab,ti OR 'american indian north':ab,ti OR 'amerinds north american':ab,ti OR 'amerind north american':ab,ti OR 'north american amerind':ab,ti OR 'north american amerinds':ab,ti #22. 'negro'/mj OR 'asian'/mj OR 'caucasian'/mj #23. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 #24. #4 AND #8 AND #23 #25. #24 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #26. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti OR (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #27. #1 OR #26 #28. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #29. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #30. #28 OR #29 #31. #27 NOT #30 #32. #8 AND #23 AND #31 #33. #32 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #34. #33 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=((Systemic Lupus Erythematosus)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Title=((Systemic Lupus Erythematosus) OR (SLE)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #2 OR #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Chronic Kidney Failure)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR	Inicio de base de datos hasta julio de 2013	107

Para uso público no más de 5 años posterior a la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	(Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 OR #4 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #3 not #6 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. Title=((‘Cardiovascular disease’ or ‘Cardiovascular diseases’ Cardiovascular or ‘vascular heart’ or ‘system? Cardiovascular’ or ‘systems Cardiovascular’ or ‘organ system’ cardiovascular or ‘cardiovascular system?’ or ‘cardiovascular systems’ or ‘cardiovascular organ system’ or ‘cardiovascular body system’ or ‘cardiovascular structure’)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. Topic=(Cardiovascular Diseases) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #10. Topic=(Coronary Artery Disease) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #11. #10 OR #9 OR #8 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #12. Title=((population or ‘geographic population’ or ‘geographic populations’ or ‘population group’ or group or geographical or ‘ethnic group’ or ‘ethnic origin’ or ‘ethnic group’ or ethnicity or ‘ethnic background’ or ‘ethnic category’ or ‘ethnic group finding’)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #13. Topic=(Ethnic Groups) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #14. Topic=(Continental Population Groups) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #15. Title=(Race) OR Topic=(Spain) OR Title=(spanish population) OR Title=((‘Caucasian race’ or white or ‘race caucasoid’ or ‘races caucasoid’ or ‘race caucasian’ or races caucasian’ or ‘european continental ancestry group’)) OR Title=((Negro or ‘race negroid’ or ‘races negroid’ or blacks or negroes or ‘african continental ancestry group’)) OR Title=((‘southern Europe’ or Europe or ‘western Europe’ or ‘northern Europe’)) OR Title=((‘Race Asiatic’ or ‘Races Asiatics’ or Japanese or Cambodian or ‘race mongoloid’ or ‘races mongoloid’ or Koreans or Chinese or asian or Burmese or Vietnamese or thaus or thai or ‘asian continental ancestry group’)) OR Title=((‘south american Indian’ or ‘south american Indians’ or ‘american amerind’ or ‘american amerinds’ or south or ‘Indian south American’ or ‘Indians south American’ or ‘amerind south American’ or ‘amerinds south American’ or ‘american Indian south’ or ‘american Indians south’)) OR Title=((‘north american Indian’ or ‘north american Indians’ or ‘indian american’ or ‘indians american’ or ‘native Americans’ or ‘native American’ or ‘Indian north American’ or ‘Indian north Americans’ or ‘american Indians north’ or ‘american indian north’ or ‘Amerinds north American’ or ‘Amerind north American’ or ‘north american amerind’ or ‘north american amerinds’))		

Permanecerá menos de 5 años sobre la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #16. Topic=(African Continental Group) OR Topic=(Asian Continental Group) OR Topic=(European Continental Group) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #17. #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #18. #17 AND #11 AND #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

25 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

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

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

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

19. 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.
20. Asanuma Y, Oeser A. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003; 349:2407–2415.
21. Rúa-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.
22. Roldan C a, Joson J, Sharrar J, Qualls CR, Sibbitt WL. Premature aortic atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled transesophageal echocardiographic study. J Rheumatol 2010; 37:71–78. 1996; 26:468–476.
23. 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.
24. Kiani AN, Fishman EK, Petri M. Aortic valve calcification in systemic lupus erythematosus. Lupus 2006; 15:873–876.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1:S11–66.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Sabio JM Lupus 2008	Diana: 160 SLE (blancos) y 245 Control (blancos) Control: inicio /final Método selección de la muestra: ACR >4. Síndrome Metabólico (SM)-ATP III -Compara en sur de España FR TRAD+CVD+TTO+ Síndrome Metabólico (SM) en SLE de raza blanca con Control raza blanca	**Duración:** 4meses **Variables de resultado:** -Principales: CVD, SM. -Secundarias: Marcadores Inflamatorios (CPR, C3 y C4), Anticuerpos (ANA, anti-DNA, anti RNP, anti Sm, anti-SSa, anti SSb, bioquímica), Tratamientos (HCQ, Glucocorticoides)	Diferencia SLE y Control: -SM= Frecuencia total en SLE incrementada ligeramente (32 de 160; 20'%) en comparación Control (32 de 260; 13%; P = 0.083); se observa mayor frecuencia en SLE jóvenes y mayores de 40a. en comparación con Control de la misma edad (12 de 76;15.8% vs. 5 de 119; 4.2%; Razón de Prevalencia: 3.8; 95% IC: 1.4-10.2, P<0.001); Nº de criterios SM mayor en SLE (1.55 ± l.11) que en control (1.12+ 1.17; P<0.001); Duración media en SLE=12,2 años ±8.2; edad media de aparición de SM= 30,9 ± 13,5 años. -TAS, TAD y Presión de pulso significativamente mayores en SLE (P< 0.001) -Nivel educativo=factor protector independiente en SM frente a CVD. Diferencias SLE y Control con SM: -PAS y PP son mas altas significativamente en SLE +SM que en C+SM (P<0.020). - CT-LDL: mas alto significativamente en C+SM que en SLE+SM. -Diferencias no significativas entre SLE+SM y C+SM=edad, sexo, IMC, GB, TG y HDL. -Fenotipo SM=HTA+ Per Braquial (WC) es similar: 26de 32 SLE+SM (81%) y 28 de 32 C+SM (87%). -CVD 8 veces mayor en SLE+SM (8 de 32; 25%) que en C+SM (1 de 32; 3.1%; RR: 10.3, 95% IC: 1.2-88.4; P=0.018) Diferencias entre SLE con/sin SM: -CVD en SLE+SM es 3.2 mayor que en SLE sin SM (8 de 32; 25% vs. 10 de 128; 7.8%; RR: 3.9; 95% IC: 1.4-11.0; P=0.032).	-CT-LDL: mas alto significativamente en C+SM que en SLE+SM, probablemente debido al uso de estatinas superior en SLE que en control (22% vs. 3%; P= 0.083); Frecuencia SM subestimada en SLE.	2+

Transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisa

			–En SLE+SM aumenta significativamente Cerebro-VD que resto de SLE sin SM (16% vs. 3.9%; P=0.041). -Ingesta de HCQ menos frecuente en SLE+SM (53% vs. 74%; P=0.035). -C3 y Ácido úrico mas elevados en SLE+SM que en SLE sin SM. - Marcadores Inflamatorios =C3, ESR, CPR, SLICC están mas elevados en SLE+SM que en SLE sin SM. -HCQ se toma menos en SLE+SM (53%) que en SLE sin SM (74%); P= 0. 035) y se asocia a dosis acumulativa media inferior no significativa de HCQ en SLE+SM. -CVD menor en SLE con tto. HCQ (11% vs. 27%; RR 0.32; 95 % IC: 0.14-0.77; P=0.0018) -Triglicéridos, HDL, C3, Nivel educativo y uso HCQ se asocian independientemente con SM (sentibilidad y especificidad 0.80 y 0.86 respectivamente para un cut-off de 0.20).		
RS Schoenfeld 2013.	Diana: Estudio Epidemiológico población adulta (sin evaluar etnia). Estudios=28 (7 de CVD, 1 mortalidad CVD, 20 de FR(factores de riesgo) Características genrl: Riesgo aterosclerosis SLE en comparación con la población en general según FR tradicionales y específicos Control: inicio /final Método selección de la muestra:	**Duración:**3-37 años **Variables de resultado:** Principales: -Riesgo Sintomático Ateroesclerosis SLE-7estudios: CAD(IM y AP), CHF (isquemia, hipertensión, enfermedad valvular cardiaca), CVD(CVA), PVD -Riesgo CVD-Mortalidad SLE-1 estudio -FRs Ateroesclerosis Sintomática SLE-17Cohortes+3Caso-control -FRsT-CVD(15	CAD: 4Cohortes y 2Caso-control=15.822 SLE con 1232 eventos= 2-10 aumenta riesgo MI en SLE y mayor RR en jóvenes. CHF: 1Caso-control aumenta RR de CHF en jóvenes SLE. CVD: 9657 SLE y 177 eventos cerebro-vasculares =Riesgo Relativo CVA incrementado en jóvenes y Riesgo Absoluto aumenta con la edad. PVD: no encontraron RR en SLE en comparación con población. Predice actividad SLE más grave o aterosclerótica. CVD-Mortalidad: muerte por CVD en SLE en comparación con los controles no bien descrito. Colesterol total:5Cohortes-1 a 2 veces mayor riesgo de ECV en SLE. Fumar: FR independiente para SLE. HTA: 1 a 2 veces mayor CAD en SLE. SEX: riesgo CVD en SLE mayor en hombres. SLICC y LUMINA. EDAD: Edad avanzada es predictor independiente	-CAD: existe heterogeneidad por diferentes métodos epidemiológicos. -CHF: 1cohorte multi-céntrica 1249 pacientes durante 8 años encuentra sólo 21% (5/24), debido a etiología multifactorial. FR tradicionales y específicos de SLE hay discrepancias. -FR específicos no se sabe cuál es el mas predictivo. -FR específicos nuevos: años de escolaridad, antecedentes familiares de CVD, warfarina, cistatina C, ausencia de	2++

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

	Directrices PRISMA, PubMed junio 2012 solo inglés de estudios que examinaron mortalidad CAD, CHF, CVA, PVD o CVD	Prosp Cohorte+1Retro Cohorte-Cohorte+3 Retro Caso control):hiperlipidemia, fumar, hipertensión, sexo, edad, Prot CR, homocisteina, diabetes, obesidad Secundarias -Factores específicos SLE: Actividad, Duración, Neuropsiquiatría, Anticuerpos Antifosfolipídicos, Glucocorticoides, Quininasclorohidrixílicas, Azatioprine **Puntos de evaluación:** junio 2012	de CVD en SLE Actividad SLE: su predicción de ECV es variable. Duración SLE: no hay consenso Anticuerpos Antifosfolípidos SLE: aumenta riesgo de ACV no está claro que aumenta la aterosclerosis en CVD. Neuropsiquiatría SLE: unos demuestran aumento riesgo CVD hasta 4 veces mayor y otros es un FR independiente. Glucocorticoides SLE: disminuyen inflamma-ción sistémica y aterogénesis pero exacerba múltiples FRs tradicionales. Quininasclorohidroxilicas SLE: mejoran perfil lipídico y glucémico y disminuye 50-60% eventos CVD. Azathioprine SLE: FR independiente de CVD, aumenta riesgo CAD - SLE corren elevado RR de CVD - Todos los riesgos de mortalidad MI, CHF, CVA y CVD aumentan en SLE - SLE jóvenes tienen el mayor RR-CVD - Riesgo absoluto- CVD en SLE aumenta con la edad avanzada. -Se identifican bio-marcadores y las vías moleculares de la aterogénesis específicos en SLE. -SLE es en sí mismo es un factor independiente de riesgo de CVE	throm-bocytopenia, proteinuria, anti-Smith Ab, nivel soluble VCAM, B2GP1 y el CPR2C. Etnia: Toltoza 35,1% hispánicos Texas y Puerto Rico, 28,4% caucásicos y 36,6%afro-americanos. Manzi=solo mujeres SLE-76% Caucásico, 22% afroamericanos, 2% indio americano, asiáticos americanos e indios orientales. Control: 100% caucásico. Hak=solo mujeres SLE: 95% blanco, negro 4%; Non-SLE: 97% blanco, 2% negro.	
Esdaile JM 2001	-Diana: n= 296, RR de ACV, MI no fatal, CHD total y CHD-mortal coronaria en pacientes de SLE en comparación con la población general según FRsT-Framingham edad, sexo, colesterol tota, presión arterial, hipertrofia ventricular izquierda [HVI], DB y	**Duración:** 8.6 años **Variables de resultado:** Principales: CHD, non fatal MI, CHD-mortal, ACV. Secundarias:	-RR 10.1 para MI no fatal (95% CI 5.8–15.6), 17.0 CHD-Mortal (95% CI 8.1–29.7), 7.5 para CHD total (95% CI 5.1–10.4) y 7.9 ACV (95% CI 4.0–13.6). -En SLE, 34 CHD(12,9%),17 AP(6,5%), 1 MIs no fatales (6,5%), 7 CHF (2,7%) y 12 CHD-mortal(4,6%),16 ACV (6,1%). -En total, 44 de los 263 (16,7%) tenían CHD o ACV - SLE asintomáticos inicial: Riesgo de CHD o ACV fue 7-veces superior. -SLE: Riesgo 10 mayor MI non-fatal y 17 mayor CHD-mortal. -MI aumenta riesgo 52,4- mujeres edad 35–44 (95% CI 21.6–98.5) y 4,2 en mujeres 55–64 (95% CI 1.7–7.9) en comparación con las mujeres en el	-Aumento estadístico significativo CHD y ACV en SLE que no puede explicarse solo por FRs tradicionales Framingham.	2+

Transcurrido más de 5 años desde su publicación esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

	tabaquismo. -Control: inicio /final -Método selección de la muestra: todos los pacientes con SLE que cumplen con los criterios ACR.		estudio de Framingham		
Fischer LM_ Am 2004	Diana: n=8.688 pacientes con un 1º IAM <89 años y 33.329 control Características gnrl: asociación entre AR o SLE y el riesgo de desarrollar un primer IAM. SLE 46.6%=F y Control 73%=F Control: Enero de 1995 y abril de 2002 Método selección de la muestra: GPRD-Reino Unido, 15 casos SLE con un primer AMI; 26 controles de la misma base de datos.	**Duración:** 7 años **Variables de resultado:** Principales:RR 1º IM Secundarias:	-El riesgo de IAM asociado a SLE fue superior en hombres. -IAM 62,9% eran hombres -RR en IAM con SLE fue 2,67 (IC del 95% 1.34 a 5.34). La asociación entre riesgo IAM y SLE es mayor que para AR (artritis reumatoide). -RR fue aprox de 4 para hombres y 2 para mujeres -SLE incrementa el riesgo de IAM	-Número pequeño con SLE; más del 50% masculino sin un número adecuado de controles. -Estudio financiado no directamente (apoyo de Suiza, NSF, subvención de EU, Oficina Federal de educación y Ciencia alemana) -Sujetos con Enf Infl Sist crónicas deben prevenir la isquémica cardiaca, particularmente si se tiene hiperlipidemia.	2- (Sesgo alto en el dominio: representatividad de la población.)
Bengtsson C 2012	Diana: total 277 pacientes SLE adultos 85% F y 51.2 Edad media (sin diferencia de etnia); Características genrl: Comparación CVEs entre SLE y la	**Duración:** 7 años **Variables de resultado:** Principales: incidencia de eventos cardiovasculares (CVEs) IM y/o ACV Secundarias:	-La tasa de incidencia CVE en SLE (MI o ACV) era 1.27 (95%, 0.82–1.87) el doble que en la población de referencia y además 9 veces mayor para las mujeres en el grupo de edad 40–49 años, 8.0 (95% ,1.65–23.38). MI= 2.31(95% IC: 1.34–3.7);MI en F= 1.75 (95% CI 0.84–3.22);MI en M=2.9 (05% CI 1.16–5.98). -La edad media SLE con MI era 69,6 (13.0) años y 64,8 (11,5) años con ACV. MI en F edad 40–49=	La asociación de factores de riesgo específicos de SLE y algunos FR tradicionales para CVEs fue mayor en comparación con los controles pareados de la población. Edad y la hipertensión	2+ (Sesgos bajos en todos los dominios)

Transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada

	población standart por edad y sexo y según FR tradicionales y específicos en norte de Suecia. Control: inicio /final Método selección de la muestra: SLE Norte Suecia (4reumatología,12medicina interna, 3dermatología,140 centros atención primaria y 1centro privado). Criterios >4 ACR; n=277 con clínica y análisis de laboratorio	factores predictores de CVEs (hipertensión, edad, anticuerpos, escala SLEDAI). **Puntos de evaluación:** INICIO y FINAL(1/1/2001-31/12/2007)	8.7 (95% CI 1.1–31.4). -Durante los 7 años, el tiempo para CVE fue mas corto en SLE. -SLEDAI HR = 1.16, 95% CI 1.06–1.26) y los anticuerpos IgG aCL en el mismo modelo (HR = 3.08, 95% CI 1.32–7.17) predijeron ECV en MI o AP intervenidos y según edad.	son FRC tradicionales identificados en la SLE. Factores Predictores: SLEDAI alta y presencia de anticuerpos IgG aCL . -S echa de menos el control de eventos que no requirieron hospitalización.	
Chiu CC 2012	-Diana: ACV isquémico en asiáticos de Taiwan con SLE de edad media 40,9 ± 15,3 años, el 88.57% hembras. -n= 11.637asiáticos SLE -Control: inicio /final -Método selección de la muestra: NHRI datos 1997-2007 y 1 cohorte prospectiva (58.185) según hospitalizaciones, más de 3derivaciones a hospital, precisar tecnología de imagen, medicación ACVi, solicitar	**Duración:** 10años **Variables de resultado:** Principales: ACV isquémico	-ACV isquémico en 258 (2,22%) con SLE y en 873 (1,5%) sin SLE=SLE tienen mayor riesgo 1.67% (95% CI, 1.45 a 1,91; p < 0.001) y SLE es un factor independiente en la determinación riesgo ACV isquémico. -Prevalencia Comorbilidad-FRCV son similares entre los grupos control y SLE. -La viscosidad sanguínea elevada, autoanticuerpos, homocisteína elevada y polimorfismo genético en SLE pueden desarrollar ACV.	-La patogenesia ACV en SLE: multifactorial. -Menciona a Manzi, Hak para afirmar que la incidencia SLE en Asia es mayor que en los caucásicos.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y se sospecha no ha sido revisa

	rehabilitación y recetas para ACVi				
Magder LS 2012	Diana: 1874SLE Control: inicio /final Método selección de la muestra: 95% cumplen con 4 o más criterios de ARC. - SLE: mayoría F (1.738; 93%); la mayoría raza blanco (1.050; 56%) y negro (696; 37%). Edad media 37 años (desviación estándar = 12). -Estudia la Incidencia de ECVs y FRs correlacionados en SLE (no desarrolla etnicidad).	**Duración:** abril 1987-junio2010 **Variables de resultado:** -Principales: Incidencia ECVs y FRs de ECVs -Secundarias: Puntos de evaluación: cada 3 meses.	Tasa ECVs:134 eventos (65 ACV, 27 IM, 29 Angina o coronarios y 13 Claudicación); ECVs es 2.66 veces superior en SLE que en resto de población. ECVs y SLE/ Población: - ECVs es más alto entre los miembros más jóvenes de la cohorte y durante los primeros años (1987–1992). -ECVs mas dados: ACV (10 esperados, 62 observados; tasa ratio= 6.2, 95%, IC: 4.7, 7.8). Eventos Cardiacos (29 esperados, 51 observados; tasa de relación = 1.8, 95%, IC: 1.3, 2.3). ECVs-Factores Demograf: Tasa ECV-M es mayor que en ECV-F. Tasa ECVs mayor en los primeros años . ECVs y FRs Tradicionales: -ECVs está asociado a HTA (TA-S es el predictor más fuerte) y Nivel de Colesterol. ECVs y FRs SLE: -No hay asociación entre incidencia CVE y de duración de SLE o edad de diagnóstico de SLE. -SELENA SLEDAI -índice no está significativamente asociado con tasas de ECVs. -Incidencia ECVs no es significativamente mayor en afección de piel, osteomuscular o actividad inmunológica (anti-ds-DNA o complemento bajo). -SLE con Afección renal tiene mayor Tasa de ECVs: niveles altos de creatinina se asocia a ECVs. -SLE con anticoagulantes tienen tasas de ECVs elevadas. -Tasa ECVs en SLE con tratamiento anti-Smith, anti-Ro, anti-La o anti-proteína-Ribonucleica no son mas altas que en SLE sin tto. ECVs y Corticoides: -ECVs el exceso de riesgo no se asocia con la duración de SLE pero sí se asocia con actividad actual de la enfermedad, anticuerpo anti-ds-DNA y uso de Corticosteroides. -SE observa aumento dosis-dependiente en las	-La Hª clínica completa se obtiene de registros médicos y del paciente (incluyendo la fecha de diagnóstico de SLE e información sobre CVEs previas). -Podrían atenuar las estimaciones de las asociaciones: 1-Es un estudio-cohorte de un centro-único. 2-Hay variables clínicas que solo se miden 1/mes (presión arterial, actividad de la enfermedad de SLE y otras variables) y no pueden representar valores reales. 3-20% de las visitas cumple con el seguimiento trimestral (a veces los pacientes pierden su cita). 4-Algunos auto-anticuerpos (anti-Ro, anti-La, anti-Ribonucleoproteína y anti-Smith) sólo se midieron una vez durante la participación de la cohorte (información sobre ellos es limitada)	2-

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

			tasas de CVE en pacientes con corticosteroides: 20 mg/día o más tiene una tasa 5 veces aumentada. ECVs y otros Medicamentos: -HCQ =no se obtuvo pruebas sólidas de un efecto protector (P = 0,13) ante ECVs, no se asocia con la disminución de tasa ECVs ECVs y Multivariables: fuerte asociación con edad, sexo, años antes de 1993, TA-S, colesterol sérico, anticoagulante lupus, corticoides y anti-ds-DNA		
Manzi Am. J. 1997	n=498 SLE (100% F; 15-74 años), UPMC; 2208 Control Framingham (100% caucásicas) Compara CVE (AP, IM) y Edad según FRs Tradicionales en SLE (76% caucásicas, 22% afro-americanas, 2% indio-americanas, asiático-americanas, indias del este) y FRs Tradicionales-Framingham en Control: inicio 1 enero 1980-31 diciembre 1993 Método: ACR-SLE y Control-Fragmingham	**Duración:**14 años **Variables de resultado:** -Principales: CVE (MI/ Angina)	-CVE-FR asociados=Duración SLE 0.83 (95% CI 0.74– 0.92); Hipercolesterolemia-=3.35 (95% CI 1.34– 8.36); Edad avanzada en el diagnóstico 1.21 (95% CI 1.09– 1.35) -MI: edad 35–44 =52,43(95% CI 21.6–98.5), Edad 45–54=2,47 (95% CI0.9–3.6), Edad 55–64= 4.21 (95%CI0.6– 4.6) -AP: Edad 35–44=2.35 (95%CI0.4– 11.1) -SLE mujeres 35-44 edad tiene probabilidad 52 veces mayor de IM.	-Confía en auto-informes de los acontecimientos, luego los confirma con la revisión médica de registros; Sólo controla por edad el análisis de múltiples variables -No especifica etnicidad.	2- (Sesgo alto en el dominio: recordatorio de sesgo y control de confounders)
Mok CC 2005	n=625 SLE (89% F; 555F-70M) (Departamento Medicina Hospitales Tuen Mun y Princesa Margaret, Hong Kong); Control	**Duración:** 1996-2002 **Variables de resultado:** -Principales: CVE (trombo-embolismo arterial	-Prevalencia clínica: Chinos=Anemia hemolítica, trombocitopenia, anti-doble DNA, anti-Ro; Afroamericanos=sarpullido discoide, leucopenia, convulsiones, serositis, anticuerpo a-Sm, aU1-RNP: Caucásicos= úlceras orales, erupción malar, foto-sensibilidad. Incidencia trombo-embolismo: arterial= 48 (65%	-Las diferencia interétnicas en la incidencia de trombo-embolismo arterial y venoso en SLE no se puede explicar en su estudio según la	2+

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

	(hospitalizados por CVA en el mismo hospital). -SLE edad media 35.7+14. Control: entre1996 y 2002 Método: ACR=4 como mínimo. Compara en población SLE chinos(258), afro-americanos(140) y caucásicos (227) ev. Trombo-embolismo y FRs Tradicionales	/venoso=MI,TIA, Angina, ACV, Gangrena, Claudicación intermitente, Oclusión Arteria Retina) -Secundarias: co-variables Edad, sexo, fumar, HTA, DB, IMC,CT, LDL, HDL, Triglc, Nefrosis, Creatinina, aPL, Corticoides, Tto Hormonal, AZA, Ciclofosfamida. **Puntos de evaluación:** inicio/final	ACV y 19% MI); venosa= 40 (80% piernas y/o embolismo pulmonar). -Riesgo acumulado tras 60 meses de diag. SLE: ev. Arterial = 8,5% chinos (19), 8,1% afroamericanos (17) y 5,1% caucásicos (12). Ev. Venoso= 3.7%(7), 6.6%(15) y 10.3%(17), respectivamente y No hubo diferencias étnicas. -FR Trombo-embolismo: Arterial= edad avanzada, duración prolongada y HDL bajo. -IMC > 27 mas frecuente en ev. Arteriales pero es significativo. Venosa= sexo masculino, HTA, IMC > 27, HDL < 1.0, Síndrome nefrótico > 6 meses y aPL. -Predictores CVD: Edad avanzada (HR por año1.08 [95% CI 1.03–1.13]; P=0.001), HTA (HR 4.19 [95% CI 1.04-16.9]; P=0.04), HDL < 1.0 (HR 4.23 [95% CI 1.03-17.3]; P=0.04), Creatinina >1.5 mg/dl (HR 4.39 [95% CI 1.07–18.0]; P=0.04). - Trombosis venosa=- Chinos baja incidencia en comparación con los no-chinos y mas frecuente en los caucásicos que no-caucásicos. -Trombosis arterial= no diferencia étnica. -FR-Diferencia Etnia: -Chinos: menos frecuentes=Fumar, la obesidad, la presencia de aPL y HCQ y estrógenos. -Afro-americanos: mas frecuente=Obesidad, HTA e IR. -Caucásicos: diag. de SLE edad mas avanzada, fumar y aPL. -Predictores trombo-embolismo arterial: edad, etnicidad china, HDL < 1.0, Úlceras orales, serositis, ausencia de leucopenia. -Predictores trombo-embolismo venoso: sexo masculino, etnia no-china, IMC, aPL, HDL < 1.0, anemia hemolítica, enf. Renal, ausencia de DB o leucopenia. -aPL: negativa= mayor diferencia de incidencia de trombosis arterial entre chinos y caucásicos (no alcanza significación estadística). Trombosis venosa no se puede demostrar diferencia	prevalencia de los FRs	

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			significativa entre etnias según aPL pos/neg.		
Pons-Estel GJ 2009	Diana: 637 SLE, LUMINA-Cohorte multi-céntrica y multiétnica (Hispanos-Texas=118; (18.5%), Hispanos Puerto Rico=102 (16.0%), Afroamericanos=236 (37.1%); Caucásicos 181 (28.4%) -89.8% F -Edad media= 36.8 años(36,5 +12.6) Control: inicio /final Método selección de la muestra: criterios ACR=4 como mín procedentes de UAB+UTH+UPR, > 16a. Indice de daño CV=SDI -Compara en SLE multiétnica variables socio-económicas (edad, etnia, fumar, beber, pobreza, educación), variables clínicas y cardiovasculares (SDI)	**Duración:** 6.6 **Variables de resultado:** -Principales: CVE-daño CV aterosclerótico (angina, CABG, MI, CHF) -Secundarias: **Puntos de evaluación:** cada 6 meses durante el 1º año y después anual.	-SLE: Daño CV= 43(6.8%); Edad =1.06 (95% CI 1.03– 1.09); Sexo masculino =3.57 (95% CI 1.35–9.09); CRP= 2.63 (95% CI 1.17– 5.91). -Daños de la enfermedad SDI (excluyendo CV)= 1.28 (95% CI 1.09– 1.5). -Propoción étnica Daño CV: Hispano-Texas 6.8%, Hispano-PuertoRico1.0% y Caucásicos 8.8% (P=0.047). -Edad med-Daño tisular= 48.1 + 15.7 -Variables asociadas a Daño-CV (análisis uni-variable socio-econom-social)= Edad (OR=1.06; 95% CI 1.03, 1.09), Sexo masculino (OR=3.57; 95% CI 1.35, 9.09), CPR el mas alto (OR=2.63; 95% CI 1.17, 5,91), Daños de la enfermedad (OR=1.28; 95% CI 1.09, 1.50). -Variable NO asociada a Daño CV=Años de educación=0,84 (95% CI 0.74– 0.94). -Variables Significativas en Daño CV= clínica, serositis, CV, manifestaciones Renal y Pulmonar (hemorragia pulmonar es limítrofe (IC del 95%: 0,96, 26,15; OR=5.02). -Variables NO Significativas en Daño CV: DB, Claudicación, ACV, Trombosis venosa. -CPR-elevada frecuente en Daño CV ateroesclerótico. -Anticuerpos ni lípidos se asoció a Daño CV. -Variables terapéuticas: dosis bajas de aspirina, anti-plaquetas, warfarina, estatinas e inhibidores de la ECA fueron utilizados con más frecuencia en Daño CV. Se observaron diferencias significativas para los glucocorticoides, cyclophosphamida, AZA, mycophenolate mofetil y HCQ (hydroxychloroquine). -Algunos FRs tradicionales asociados a CVD (tabaquismo, Obesidad, HTA y DB) y anticuerpos aPL no resultaron significativos: no emerge claridad. -Incapacidad para corroborar efecto nocivo de glucocorticoides en sistema CV y efecto protector		2+ (Sesgo bajo en todos los dominios)

Transcurrido más de tres años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			de HCQ. -Prevenir Daño CV en SLE con control temprano del proceso inflamatorio dada la CRP alta		
Toloza SM 2004	Diana: 546 SLE, LUMINA-Cohorte 90% F 36.5 edad media Control: inicio /final Método selección de la muestra: criterios ACR =4 -Compara FRs asociados a la aparición de CVE en cohorte multiétnica tres etnias de SLE: 35,1% hispánicos de Texas(107) y Puerto Rico (84), 28,4% caucásicos(155) y 36,6% afro-americanos (200)	**Duración:** 73.8 meses (6años+45 días) **Variables de resultado** -Principales: ECV (MI, Angina Pectoris, Operación vascular, ACV, CABG, TIA, PVD) -Secundarias: **Puntos de evaluación:** 0, 6m,1º año y anual.	-EV :(18 cerebro-vasculares, 13 cardiovasculares, 5 vasculares periféricos) en 7 Hispano- Texas (6,5%), 1 Hispano-Puerto Rico (1,2%), 15 Afroamericanos (7,5%) y 11 Caucásicos (7,1%). -FRs Tradicionales son mas elevados en SLE+ECV que en SLE sin ECV (7,1+ 2.2 vs. 5.6+ 2.2; P=<0.001) -Variables independientes: Edad avanzada =1.075 (95% CI 1.037– 1.114); Fumador= 3.731 (95% CI 1.391– 10.000); Tiempo de seguimiento= 1.452 (95% CI 1.223– 1.725); CRP= 3.356 (95% CI 1.264– 8.929); aPL Ab= 4717 (95% CI 1.675– 13.158); Azatioprina=1.452 (95% CI 1.215– 10.378). -CPR= Predictor potente de ECV = mas elevada en SLE+ECV que en SLE sin ECV (38% vs. 16%; P<0.001); muy significativa en Hispano-Texas y Caucásicos, se correlaciona modestamente con la actividad de la enfermedad. -Fumar y CPR son FRs independientes de ECV en SLE. -FR tradicionales Fumar y Obesidad están elevados en ECV: Obesidad Mórbida mayor en SLE+ECV que en SLE sin ECV (20.6% vs. 15.0%). - LDL-mas alto en SLE+ECV que en SLE sin ECV (35.3% vs.21.6%). -HTA no está asociado a ECV. -aPL está mas elevada en SLE+ECV que en SLE sin ECV (29.9% vs. 12.1%; P=0.004) -aPL y CRP favorecen la inflamación y autoinmunidad acelerada de Ateroesclerosis. - Etnia no es factor predisponente de CVE. -ECV ocurre mayormente en edad avanzada, pobres y fumadores.	-Compara tres etnias: 35,1%hispanicos de Texas y Puerto Rico,28, 4% caucásicos y 36,6%afro-americanos - Afroamericanos tienen mayor Actividad de Enfermedad pero la raza no es factor predisponente CVE	2+ (Sesgo bajo en todos los dominios)
Wang XY 2012	Diana: 1072 SLE (929 F+143 M) Control: todos los	**Duración:** enero 2006-septiembre 2008 **Variables de**	Frecuencia ECV: -SLE=1.072; 71 (6,6%) tenían ECV; 71 ECV (43 CHF, 21 ACV, 21Regurgitacion Válvulas, 6 DVP, 1 AP).	- Valores relevantes como C4, proteína urinaria de 24 h, cociente Albúmina/creatinina	2+

Transcurrido más de 5 años desde su publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

	pacientes chinos SLE que recibieron tratamiento entre 2006 y 2008 Método selección de la muestra: SLE –criterios ARC (no especifica puntuación) de un único hospital público. Estudia frecuencia de enfermedades CVD establecidas y sus FR asociados en pacientes chinos con SLE.	**resultado:** -Principales: ECV (ACV, MI,AP, DVP, By-Pass, PCI, TIA, CHF), Demografía-Clínica (Datos laboratorio, FRs (HTA, fumar, HC, HTG), SLE-actividad (Enf Renal, CPR, Anticuerpo dsDNA, IgG, IgM), Medicación (glucocorticoide GC, ciclofosfamidas, AZA, ciclosporin, micofenolate	ECV en SLE aumenta: ≤19 años (3.4%), 20 y-39 años (9.2%), 40 y 69 años (5.5%) y > 60 años (20.4%); ECV aumenta en rango edad <19 a > 60 años (P<0.001); ECV aumenta en SLE con nefritis que sin nefritis (7,6% frente al 3,8%; P=0.026). FRs de ECV en SLE: Edad ≥60 años (RR=5.098; 95% CI 1,333, 19.488), TAD elevada (RR=1.050; 95% CI 1.022, 1.078), creatinina alta (RR=1.002, 95% CI 1.000, 1.003) y el uso prolongado de glucocorticoides (RR=1.005; 95% CI 1.000, 1.010). -HDL-C (RR=0.121; 95% CI 0.041, 0.358) está asociado negativamente con ECV. Demografía: SLE+ECV mayor edad que en SLE sin ECV (39.0± 15.6 vs 31.9±13.3 años; P < 0.001); duración de enfermedad más larga (5.39±7.64 vs 2.47±4.22 años; P < 0.001); SLE-M con/sin ECV fue similar; SLE+ECV con mayor TA-S y mediciones de TA-D que SLE sin ECV (133/84 vs 120 / 75 mmHg; P < cada 0.001); SEL+ECV mayor proporción HT que SLE sin ECV; Nefritis más frecuente en SLE+ECV (84,5% vs 72,4%; P0.026); uso de estatinas, GC, ciclofosfamida y inmunosupresores no difieren entre SLE con/sin ECV; anti-HT (α, β-bloqueantes, IECAs o ARB se usan mas con SLE+ECV; SLE+ECV tiene niveles bajos de hemoglobina, albúmina y HDL-C y nieles altos de creatinina, nitrógeno ureico (BUN), ácido úrico y CRP; anticardiolipina (ACL) IgM es menor en SLE+ECG (9,9% frente a un 22,3%; P=0.035); ACL IgG anticuerpos, ds-DNA y C3 no fueron estadísticamente significativas. FRs presentes en ECV: Edad ≥60 años (OR=5.098; 95% CI 1,333, 19.488); DBP (OR=1.050; 95% CI 1.022, 1.078); creatinina (OR=1.002; 95% CI 1.000, 1.003); y la duración de GC (OR=1.005; 95% CI 1.000, 1.010); HDL-C (OR=0.121; 95% CI 0.041, 0.358) está asociado negativamente con ECV. -FR tradicionales fallan para explicar el incremento	urinaria, anticuerpo anti-Sm, ANCA, BMI, anticoagulante lúpico no fueron documentados. -Cuantificar dosis acumulativa del uso de esteroides es difícil e impide evaluar la influencia de la dosis de corticoesteroides. -Registros médicos de un único centro hospitalario. -No investiga pacientes ambulatorios (no tiene sistema de gestión).	

Transcurrido más de 5 años desde su publicación de esta Guía de Práctica Clínica vigencia no ha sido revisada

			de ECV en SLE		
Zhang CY_ 2009	Diana: 111SLE Chinas en pre-menopáusia y 40 Control Chinas sin ECV Control: inicio /final Método selección de la muestra: Criterios ACR(no especifica los puntos): reclutamiento desde departamento Reumatología Hospital Shanghai - Renji Compara ateroesclerosis en mujeres chinas pre-menopáusicas con/sin SLE y posible asociación FRs Tradicionales y FRs no Tradicionales en la ateroesclerosis prematura	**Duración:** enero 2005 a 2006 **Variables de resultado:** -Principales: Prevalencia Placa Carótida en SLE/Control, FRs SLE aterosesclerosis, Función Endotelial SLE/Contol -FRs Tradicionales(MI, ACV, HTA, Fumar, DB, IMC,LDL, HDL, TG,HC, Apo), Función Endotelial (FMD, NMD, Actividad), Daño orgánico (IMT), Enf Renal, Medicación (Corticoide, CHQ, AZA, Metotrexate), Marcadores Inflamación (CPR,ESR, Fibrinódeno, C3 y C4), Anticuerpos (B-GPI, ox-LDL)	-Prevalencia de Placa carotídea -Mayor prevalencia SLE (16 de 111(14%) que en Control (0 de 40 (0%) (P = 0.007). -SLE tienen mayor m-IMT que los controles (P<0.001) - SLE tienen mayor prevalencia de HTA (29.7% vs. 2.5%; P=0.001) + mayor HTA-S y D (P<0.001)+ mayor HC (P=0.022) y mayor HTG (P<0.001) que en control. - HDL, LDL, Apo y Lipo-proteinas son similares en los dos grupos. FRs en SLE con/sin Placa Carotidea: La prevalencia aumenta con la Edad (2% mujeres <35 años a 32.4% mujeres mayores de 39) -SLE con placa son mas mayores, tienen mayor duración de la enfermedad, mayor prevalencia de HTA, mayor HTA-S y D e IMC mayor que en SLE sin Placa. -Tiene menor Tiempo Protrombina, PCR elevada, SLICC mayor, mayor dosis acumulativa Prednisona, usa menos hidroxicloroquina y mayor IMTque en SLE sin placa. -Fumar, DB y antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares son similares en SEL con/sin placa. -C3 y C4 sin diferencias entre SLE con /sin placa. -FRs asociados a SLE con placa son: Mayor edad (P=<0.001), mayor IMC y mayor SLICC (se relacionan independientes con la presencia de placa). Función endotelial SLE y Control: - FMD significativamente reducida en SLE que en control. -FMD y NMD es significativamente menor en SLE con placa que SLE sin placa. FMD muestra correlación negativa con m-IMT (r= -0.409, P=<0.001) - SLE (incluidos todos los sujetos, B= -0.034, P=0.003) está asociado independientemente a FMD.		2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

			-m-IMT (solo sujetos SLE) está asociada independientemente a FMD (P=0.002)		
Roman. 2003	197 pacientes con LES y 197 pacientes control.	Se realiza ecografía doppler vascular, ecocardiografía y análisis de los factores de riesgo cardiovascular. Se analiza igualmente la situación clínica, serológica, mediadores inflamatorios y finalmente el tratamiento de la enfermedad.	Los factores de riesgo cardiovascular clásicos fueron similares entre casos y controles. La presencia de placa de ateroma fue más prevalente entre los pacientes con LES frente a los controles (37.1 vs 15.2, p<0.001). En el análisis multivariante las variables relacionadas con la presencia de placa de ateroma fueron la edad, el LES (OR 4.8, IC 95% 2.6—8.7) y los niveles elevados de colesterol. En el análisis multivariante incluyendo sólo pacientes con LES las variables relacionadas con la presencia de placa fueron la duración de la enfermedad, un mayor índice de daño de la enfermedad y un menor uso de tratamiento con ciclofosfamida.	Artículo publicado en New England Journal of Medicine, casos control, bien diseñado, control de sesgos adecuado. Demuestra la mayor presencia de placa de ateroma en pacientes con LES y su relación con factores de riesgo dependientes de la propia enfermedad.	2+
Ghosh P . 2009	Diana: n=Prevalencia de Aterosclerosis sub-clínica (IMT)+Disfunción endotelial (FMD) en asociación con FRCV tradicionales en 60 SLE indios-asiáticos en comparación con 38 controles sanos. Características gnrl: SLE(54F;31+9 años) y Control 38(34+6 años) Control: inicio/final Método: SLE con criterios SLEDAI y ACR-SDI CRITERIOS revisados 1997, centro de atención terciaria Departamento	**Duración:** marzo 2004-diciembre 2005 **Variables de resultado:** Principales: Ateroesclerosis subclínica, Disfunción endotelial, Placa Carotídea, FR-basales (Tensión Arterial Sistólica y Diastólica, colesterol total, LDL, ESR y CRP).	-SLE (26/60; 43.3%) tiene mayor proporción IMT-anormal en comparación con el control (1/43; 2.3%, p < 0.01). -IMT mayor en SLE en comparación con control (0.49±0.08 mm vs 0.39±0.05 mm, p < 0.0001). -SLE y Daños son predictores independientes de IMT-anormal. -FMD está dañado en SLE en comparación con control (9,97% vs 18,97%, p < 0.00001). -Ninguno FRCV son predictores de FMD o IMT-anormal. -SLE tiene mas FR-basales que el grupo control. -IMT-anormal es 18,8 veces mayor en pacientes de SLE en comparación con los controles -SLE es predictor independiente de FMD -IMT+EDAD+CPR guardan correlación: en ambos pacientes y controles, SLE (R2 = 0.347, p < 0.0001), edad (R2 = 0. 028, p = 0.036) y la PCR (R2 = 0.105, p = 0,005) mostró asociación significativa (p < 0.05) en el análisis univariado. -FMD en SLE-menopáusicas 9.43±5.06 vs Control 19.89±6.14 (p = < 0.0001) =Menopausia no influye en la FMD. -En SLE, TAD (R2 = 0. 065, p = 0.05), hidroxicloroquina (R2 = 0.087, p = 0,02), VLDL (R2	-IMT-anormal es mayor en SLE, Aterosclerosis sub-clínica es significativa en jóvenes SLE (43,3%) y el daño aparece mas temprano. -IMT y FDM: tienen correlación buena (r=−0.442, p=<0.0001) - IMT-de carótida- FMD: no correlacionan. -IMT correlaciona con la edad. -Indios SLE tienen mayor prevalencia de aterosclerosis subsclínica y disfunción endotelial. -FMD afecta significativamente en SLE en comparación con controles.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica, su vigencia no ha sido revisada

	inmunología clínica.		= 0, p = 0. 05) y TC: HDL (R2 = 0.087, p = 0. 025) se asocian a IMT en análisis univariable, pero en multivarible, no son predictores independientes. -FMD significativa en SLE en comparación con control (9,1% vs 17,31%). -Creatinina no correlaciona con IMT (r = −0.134, p = 0.363) ni con FMD(r=0.191, p=0.193).		
Kiani AN. 2006	Diana: n=199 SLE: edad media de 44,3 + 11,4 años, 92% mujeres, 61% caucásico, 34% afroamericanos, 2% asiático y 2% de hispanos Control: ¿inicio /final? Método selección de la muestra: inscripciones en el estudio de prevención de la ateroesclerosis de Lupus, aprobado por la Johns Hopkins University School de Medicina-Junta de Revisión institucional. -Prevalencia y asociación de la calcificación de la válvula aórtica en Cohorte multiétnica con SLE.	**Variables de resultado:** -Principales: Calcificación Válvula Aórtica (CVA)	-Manifestaciones clínicas Acumulativas:erupción malar 63%,erupción discoide 23%,fotosensibilidad 60%, úlceras orales 54%, artritis 80%, serositis 50%, trastorno renal 40%, trastorno neurológico 9%, trastorno inmunológico 75% y ANA positividad 97%. -CVA está presente en el 1,5%, mientras que el calcio coronario se encuentre en el 43% y el calcio en carótida en el 17%. -CVA se asocia con hiper-coagulabilidad (anticoagulante lupus (P=0.0287)) pero no se asocia a la calcificación coronaria o calcificación de palca carotídea. -FRs: solo CPR (P=0.0592, Fibrinógeno(P=0.0507) y Lipoproteina (P=0.0250) están asociados a la CVA - Medicación: el uso de Prednisona(P=0.04) y Methotrexate (P= 0.01) está asociado con la calcificación de CVA. - - HCQ no es protectora contra la CVA. -No hay ninguna asociación de CVA con erupción malar, erupción discoide, foto-sensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, lupus renal, lupus neurológico, anti-dsDNA, baja C3 o C4 bajo.	-Estudio muy limitado por la frecuencia muy baja de CVA. -No desarrolla etnicidad.	2- (No describe el método de selección de muestra poblacional SLE).

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda ha sido la misma utilizada en la pregunta anterior: "¿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?"

Fecha de la búsqueda:

25 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.
Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Petri M, Pérez-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.
3. 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.

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

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Vuilleumier N, Charbonney E, Fontao L, Álvarez M, Turck N, Sánchez 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..
9. 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.
10. Bruce I, Urowitz M, Gladman D, Hallett D. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26:2137–2143.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Manzi Am. J. Epidemiol.-1997 IDbm01 USA Cohorte retrospectiva (Raza)	n=498 SLE (100% F; 15-74 años), UPMC; 2208 Control Framingham (100% caucásicas) Compara CVE (AP, IM) y Edad según FRs Tradicionales en SLE (76% caucásicas, 22% afro-americanas, 2% indio-americanas, asiático-americanas, indias del este) y FRs Tradicionales-Framingham en Control: inicio 1 enero 1980-31 diciembre 1993 Método: ACR-SLE y Control-Fragmingham	**Duración:**14 años **Variables de resultado:** -Principales: CVE (MI/ Angina) -Secundarias: Puntos de evaluación:	-CVE-FR asociados=Duración SLE 0.83 (95% CI 0.74– 0.92); Hipercolesterolemia-=3.35 (95% CI 1.34– 8.36); Edad avanzada en el diagnóstico 1.21 (95% CI 1.09– 1.35) -MI: edad 35–44 =52,43(95% CI 21.6–98.5), Edad 45–54=2,47 (95% CI0.9–3.6), Edad 55–64= 4.21 (95%CI0.6– 4.6) -AP: Edad 35–44=2.35 (95%CI0.4– 11.1) -SLE mujeres 35-44 edad tiene probabilidad 52 veces mayor de IM.	-Confía en auto-informes de los acontecimientos, luego los confirma con la revisión médica de registros; Sólo controla por edad el análisis de múltiples variables -No especifica etnicidad.	2- (Sesgo alto en el dominio: recordatorio de sesgo y control de confounders)

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. *Aspirin/ 2. Aspirin.tw. 3. Acetylsalicylic Acid.tw. 4. *Practice Guidelines as Topic/ 5. Clinical guideline.tw. 6. Guideline*.tw. 7. Indication.tw. 8. *Therapeutics/ 9. treatment.tw. 10. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 11. 1 or 2 or 3 12. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 13. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 14. SLE.tw. 15. (lupus adj5 erythematosus).mp. 16. 12 or 13 or 14 or 15 17. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 18. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 19. 17 or 18 20. 16 not 19 21. 11 and 20 22. limit 21 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 23. limit 21 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 24. 22 or 23 25. limit 24 to (english or spanish) 26. remove duplicates from 25	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	76
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti OR sle:ab,ti OR 'systemic lupus erythematosus':ab,ti #3. #1 OR #2 #4. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	242

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

	#5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. #4 OR #5 #7. #3 NOT #6 #8. 'acetylsalicylic acid'/mj #9. aspirin:ab,ti OR (acetylsalicylic NEAR/5 acid):ab,ti #10. #8 OR #9 #11. 'practice guideline'/mj #12. 'clinical guideline':ab,ti OR guideline*:ab,ti OR indication:ab,ti OR treatment:ab,ti #13. 'therapy'/mj #14. #11 OR #12 OR #13 #15. #7 AND #10 AND #14 #16. #15 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) #17. #15 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=((Systemic Lupus Erythematosus)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Title=((Systemic Lupus Erythematosus) OR (SLE)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #2 OR #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Chronic Kidney Failure)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 OR #4 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #3 not #6 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. Title=(Acetylsalicylic Acid) OR Title=(Aspirin) OR Topic=(Acetylsalicylic Acid) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. Topic=(Practice Guidelines) OR Title=(Clinical guideline) OR Title=(Guideline*) OR Title=(Indication) OR Topic=(Therapeutics) OR Title=(treatment) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #10. #9 AND #8 AND #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #11. #8 AND #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	83

Fecha de la búsqueda:

25 de julio de 2013

Han transcurrido más de 2 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad. Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales. Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal. Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Arnaud, 2014;	Pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (con o sin LES y/o con o sin SAF). El meta-análisis incluyó 11 estudios (6 prospectivos, 4 retrospectivos y 1 ECA). El porcentaje de mujeres varió de 68,1% a 100%. La edad media varió de 29,3 a 47,8 años. El tamaño muestral total fue de 1208 (aspirina=601 vs. no aspirina=607) pacientes entre los que se encontraron 440 (aspirina=261 vs. no aspirina=179) pacientes con LES.	**Intervención/Control:** Tto. con aspirina vs. no tto, con aspirina **Duración:** Seguimiento medio de los estudios varió de 2,3 a 8,7 años **Variables de resultado:** Riesgo del primer evento trombótico (OR)	Pooled OR=0,50 (IC 95%: 0,27-0,93). Análisis por subgrupos: LES: OR=0,55 (IC 95%: 0,31-0,98). NOTA: No se observó reducción del riesgo de evento trombótico cuando se consideraron sólo estudios prospectivos (OR= 0,91 [IC 95%: 0,52-1,59]).	Búsqueda: MEDLINE, EMBASE y Cochrane Database of Systematic Reviews sin restricción de idioma ni fecha (hasta Julio 2012). No informan sobre la dosis/día media de aspirina. La calidad metodológica de los estudios incluidos es muy heterogénea.	1++
Akdogan 2013;	Pacientes que cumplen los criterios de clasificacion para el LES de la American College of Rheumatology (n=33) con una edad media de 36,1 (12,4) y pacientes sanos (n=9) (control)	**Variables de resultado:** - Principales: Resistencia a la aspirina mediante el test Multiplate impedance aggregometer (Dynabyte GmbH, Munich, Germany). - Secundarias: IMC, Nivel de actividad del LES (SELENA-SLEDAI scores), Hiperlipidemia, Consumo de tabaco, historia familiar de enfermedad aterosclerótica vascular	- Resistencia a la aspirina en pacientes con LES: 19,2% - SELENA-SLEDAI scores de pacientes con resistencia a la aspirina frente a pacientes sin resistencia: 2-3 de 5 vs. 0-8 de 19 (P=0,47) - Fumadores entre pacientes con resistencia a la aspirina frente a pacientes sin resistencia: 1 de 5 vs. 7 de 19 (P=0,63) - Historia de trombosis entre pacientes con resistencia a la aspirina frente a pacientes sin resistencia: 0 de 5 vs. 4 de 19 (P=0,54) - AAF en pacientes con resistencia	De los 33 pacientes con LES, 26 estaban bajo tratamiento continuado con aspirina (100 mg diarios excepto un paciente en días alternos)	2+

anscurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisa

			a la aspirina frente a pacientes sin resistencia: 2 de 5 vs. 7 de 19 (P=1)		
Avalos, 2007;	Pacientes mayores de 18 años que cumplían los criterios de la American College of Rheumatology para LES y que padecieran la enfermedad hace más de un año (n=74 de los cuales 16 recibían aspirina) y pacientes control que no tenían LES (n=70 de los cuales 7 recibían aspirina)	**Variables de resultado:** - Principales: Excreción urinaria tromboxano y prostaciclina - Secundarias: Características clínicas (SLEDAI score, SLICC score, MHAQ score, Creatinina), Marcadores de inflamación (CRP, ESR, IL-6, TNFalfa), Riesgo cardiovascular (Edad, IMC, Tabaco, Colesterol)	- Los pacientes con LES que no recibían tratamiento con aspirina tuvieron una excreción urinaria de tromboxano significativamente mayor que los controles (p=0,04). - Excreción urinaria de 11-dehydro TXB 2 en pacientes que no toman aspirina: LES: 0,40 ng/mg (IC 95%: (0,26-0,64) vs. Control: 0,31 ng/mg (IC 95%: 0,23-0,44). P=0,04 - Excreción urinaria de 11-dehydro TXB 2 en pacientes que toman aspirina: LES: 0,20 ng/mg (IC 95%: 0,14-0,59) vs. Control: 0,15 ng/mg (IC 95%: 0,07-0,44). P=0,23 - Excreción urinaria de PGI-M en pacientes que no toman aspirina: LES: 0,18 ng/mg (IC 95%: 0,12-0,27) vs. Control: 0,16 ng/mg (IC 95%: 0,11-0,24). P=0,35 - Excreción urinaria de PGI-M en pacientes que toman aspirina: LES: 0,17 ng/mg (IC 95%: 0,14-0,35) vs. Control: 0,25 ng/mg (IC 95%: 0,13-0,35). P=0,79	No se encontraron diferencias significativas en la secreción de tromboxano entre los pacientes con LES (independientemente si se encontraban bajo tratamiento con aspirina o no), sugiriendo la variabilidad existente entre los pacientes con LES en relación a la respuesta al tratamiento con aspirina	2++
Cuadrado, 2014 (ALIWAPAS study); ECA	Pacientes de 18 a 65 años con AAF y LES y/o SAF (N=232). Se asignaron aleatoriamente 166 pacientes en dos grupos (aspirina=82 vs. aspirina+warfarina=84). Los 66 pacientes que no aceptaron entrar en la aleatorización, fueron seguidos en un grupo observacional (grupo control).	**Intervención/Control:** Tto con bajas dosis de aspirina (75 mg a 100 mg) vs. Tto con bajas dosis de aspirina + bajas dosis de warfarina. Además, un grupo observacional (control). **Duración:** 5 años **Variables de resultado:** - Principales: Incidencia de trombosis (Hazard Ratio) - Secundarias: Identificación de factores de riesgo para la trombosis,	- La incidencia de trombosis en los pacientes aleatorizados fue de 1,8 eventos/100 personas-año (1,7 para el grupo tratado con aspirina y 1,8 para el grupo tratado con aspirina y warfarina) y de 4,9 eventos/100 personas-año en el grupo observacional (HR=2,43; IC 95%: 0,87-6,79). - Hipertensión fue más frecuente en los grupos de intervención que en el grupo de obervación (11,5% vs. 30%; P=0,001). - No se encontraron diferencias	No se encontraron diferencias en la incidencia de eventos trombóticos entre pacientes que recibían tratamiento con aspirina y pacientes que recibían tratamiento con aspirina + warfarina.	1++

Transcurrido menos de un mes desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, la versión no ha sido revisada

		Efectos secundarios del tratamiento	estadísticamente significativas según las diferentes dosis de aspirina (75 y 100 mg). - No se encontraron marcadores biológicos o clínicos predictores de trombosis. - En el grupo tratado con aspirina, 4 pacientes tuvieron problemas gastrointestinales graves debidos al tratamiento. - En el grupo tratado con aspirina + warfarina, 11 pacientes tuvieron episodios de hemorragia graves debidos al tratamiento.		

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Antihypertensive Agents/ 11. (Antihypertensive agent# or Antihypertensives or Angiotensin converting enzyme inhibitor# or Angiotensin-converting enzyme inhibitor# or ACEI or Angiotensin receptor blocker# or Angiotensin blocker# or Angiotensin receptor antagonist#).tw. 12. 10 or 11 13. (Effectiveness or efficacy or indication or safety or security or toxicity or adverse effect# or adverse event# or adverse reaction# or side effect#).tw. 14. *Drug Toxicity/ 15. 13 or 14 16. 9 and 12 and 15 17. 9 and 12 18. 13 and 17 19. remove duplicates from 18 20. limit 19 to (english or spanish) 21. remove duplicates from 17 22. limit 21 to (english or spanish) 23. limit 22 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)")	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	48
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3	Inicio de la base de datos hasta	28

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

	#5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti ORtransplantation:ab,ti #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. 'antihypertensive agent':ab,ti OR 'antihypertensive agents':ab,ti OR antihypertensives:ab,ti OR 'angiotensin converting enzyme inhibitor':ab,ti OR 'angiotensin converting enzyme inhibitors':ab,ti OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitor':ab,ti OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors':ab,ti OR acei:ab,ti OR 'angiotensin receptor blocker':ab,ti OR 'angiotensin receptor blockers':ab,ti OR 'angiotensin blocker':ab,ti OR 'angiotensin blockers':ab,ti OR 'angiotensin receptor antagonist':ab,ti OR 'angiotensin receptor antagonists':ab,ti #10. 'antihypertensive agent'/mj #11. #9 OR #10 #12. #8 AND #11 #13. #12 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim	septiembre de 2013	
WOK	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=(Systemic Lupus Erythematosus or SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=(Cutaneous Lupus Erythematosus OR Renal Dialysis OR Kidney Transplantation OR Kidney Failure) OR Title=(cutaneous lupus erythematosus OR Chronic Kidney Failure OR kidney failure OR Renal Dialysis OR Dialysis OR Kidney Transplantation OR Transplantation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=('antihypertensive agent') OR Title=('antihypertensive agent' OR 'antihypertensive agents' OR Antihypertensives OR 'angiotensin converting enzyme inhibitor' OR 'angiotensin converting enzyme inhibitors' OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitor' OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors' OR acei OR 'angiotensin receptor blocker' OR 'angiotensin receptor blockers' OR 'angiotensin blocker' OR 'angiotensin blockers' OR 'angiotensin receptor antagonist' OR 'angiotensin receptor antagonists') Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta septiembre de 2013	18

Fecha de la búsqueda:

3 de julio de 2013 Medline 3 de septiembre de 2013 Embase y WOK

Hanltranscurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric Effect of Angiotensinconverting Enzyme Inhibitors and an Angiotensin II Receptor Blocker in Patients with Lupus Nephritis. J Int Med Res 2009; 37:892–898.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Kitamura 2009 Observacional	Nefritis lúpica, proteinuria al principio del estudio, uso de inhibidor de ECA (5mg/día de enalapril) para tratar proteinuria durante 6 meses	**Intervención/Control:** Uso de losartan (un bloqueador de receptores de angiotensina II) como tto. añadido al uso de enalapril (inhibidor ECA) (N=7) **Duración:** 12 meses **Variables de resultado:** Principales: Nivel de proteinuria Secundarias: Presión arterial, actividad sérica	Bajada de nivel de proteinuria expresada en % del nivel basal (100%): 53,2 (3 meses), 62,7 (6 meses), 84,8 (12 meses); p<0,01. Presión arterial sistólica (comparación entre el momento del comienzo del tratamiento y a los 12 meses): 147 (DE 14), 122 (DE 12); p<0,01. Presión arterial diastólica: 93 (DE 7), 75 (DE 6); p<0,01.	Actividad sérica: No se encontraron cambios significativos	2-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. (Screening or Protocol# or Guideline).tw. 11. *Clinical Protocols 12. *Early Diagnosis/ 13. 10 or 11 or 12 14. (infection or latent Infection or Opportunistic infections or Tuberculosis or latent tuberculosis or Streptococcal or Treponemal or Herpes zoster or Poliomavirus JC or Disease progressive multifocal leukoencephalopathy or EBV infection or Epstein-Barr virus or papilomavirus or VHB or CMV or VHC or VIH or HPV or Human parvovirus B19 or Toxoplasma gondii or Salmonella enteritidis bacteremia).tw. 15. *Infection/ 16. *Communicable Diseases/ 17. 14 or 15 or 16 18. 9 and 13 and 17 19. limit 18 to (english or spanish) 20. remove duplicates from 19	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	59
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti OR sle:ab,ti #3. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #6. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	137

Recomendación válida durante 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #7. #5 OR #6 #8. #4 NOT #7 #9. screening:ab,ti OR protocol:ab,ti OR guideline:ab,ti #10. 'clinical protocol'/mj OR 'early diagnosis'/mj #11. #9 OR #10 #12. infection:ab,ti OR 'latent infection':ab,ti OR 'opportunistic infections':ab,ti OR tuberculosis:ab,ti OR 'latent tuberculosis':ab,ti OR streptococcal:ab,ti OR treponemal:ab,ti OR 'herpes zoster':ab,ti OR 'poliomavirus jc':ab,ti OR 'disease progressive multifocal leukoencephalopathy':ab,ti OR 'ebv infection':ab,ti OR 'epstein-barr virus':ab,ti OR papillomavirus:ab,ti OR vhb:ab,ti OR cmv:ab,ti OR vhc:ab,ti OR vih:ab,ti OR hpv:ab,ti OR 'human parvovirus b19':ab,ti OR 'toxoplasma gondii':ab,ti OR 'salmonella enteritidis bacteremia':ab,ti #13. 'communicable disease'/mj OR 'infection'/mj #14. #12 OR #13 #15. #8 AND #11 AND #14 #16. #15 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=(Systemic Lupus Erythematosus) OR Title=((Systemic Lupus Erythematosus or SLE)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure)) OR Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=((screening OR protocol OR guideline)) OR Topic=(('clinical protocol OR 'early diagnosis')) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Topic=(('communicable disease' OR 'infection')) OR Title=((infection OR 'latent infection' OR 'opportunistic infections' OR tuberculosis OR 'latent tuberculosis' OR streptococcal OR treponemal OR 'herpes zoster' OR 'poliomavirus jc' OR 'disease progressive multifocal leukoencephalopathy' OR 'ebv infection' OR 'epstein-barr virus' OR papillomavirus OR vhb OR cmv OR vhc OR vih OR hpv OR 'human parvovirus b19' OR 'toxoplasma gondii' OR 'salmonella enteritidis bacteremia')) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	173

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

Fecha de la búsqueda:

31 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Mosca – 2010 GPC EULAR	Participantes: Pacientes con LES	**Variable de resultado:** Monitorización de la infección latente.	Los pacientes con LES con algún factor de riesgo personal deben ser examinados para VIH, VHB y VHC antes de administrarles glucocorticoides. Se recomienda realizar una evaluación continua del riesgo de infección dentro de las visitas médicas rutinarias y el seguimiento de la enfermedad, teniendo en cuenta la presencia de: – Neutropenia severa (< 500 células/mm3). – Linfopenia severa (< 500/mmc). – Bajo nivel de IgG (< 500mg/dL). Las evaluaciones en paciente sin actividad, sin daños, y sin comorbilidad se recomiendan realizarlas cada 6 a 12 meses.	Datos basados en el documento de consenso de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para el seguimiento de los pacientes con LES en la práctica clínica.	4
Yilmaz - 2012 ECnoA	Setenta y ocho pacientes con LES de acuerdo a los criterios revisados del American College of Reumatology (71 mujeres, siete hombres, media de edad 38 años y media de la duración de la enfermedad 6,6 años) y 49 controles sanos.	**Intervención/Control:** QuantiFERON Gold test (QFT-G) vs prueba cutánea de la tuberculina (gold standard) (TST). **Variable de resultado:** Sensibilidad para la detección de la infección tuberculosa latente (ITL).	TST más sensible en el punto de corte estándar (5 mm): menos resultados positivos QFT-G TST que TST (24,3% vs. 50%, P<0,01). El acuerdo entre QTF-G y TST fue del 64,4% (k = 0,33). Punto de corte para la infección latente (10 mm): el acuerdo fue del 76,3% (k = 0,47) y, en el caso de los pacientes con dosis moderadas/altas de esteroides o inmunosupresores del 72,9% (k = 0,40).	Hay una menor concordancia entre las pruebas en pacientes con LES con infección por tuberculosis latentes, en los valores de corte del TST inferiores. El QFT-G parece estar menos influenciado por la vacunación previa y por la inmunosupresión	ECnoA 2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. Effectiveness.tw. 11. efficacy.tw. 12. Side effect#.tw. 13. Adverse reaction#.tw. 14. Adverse event#.tw. 15. Adverse effect#.tw. 16. Security.tw. 17. Safety.tw. 18. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 19. Inmunizations.tw. 20. Inmunization.tw. 21. Preventive health services.tw. 22. *Vaccination/ 23. *Preventive Health Services/ 24. Vaccination.tw. 25. Vaccine#.tw. 26. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 27. *Pneumococcal Vaccines/ 28. Pneumococcal vaccines.tw. 29. Pneumococcal.tw. 30. Pneumococcal infection.tw. 31. 27 or 28 or 29 or 30 32. 9 and 18 and 26 and 31 33. 9 and 18 and 31 34. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 27 or 28 or 29	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	63

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

	or 30 35. 9 and 18 and 34		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti #3. sle:ab,ti #4. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #8. #6 OR #7 #9. #5 NOT #8 #10. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR 'side effects':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR security:ab,ti OR safety:ab,ti #11. imunizations:ab,ti OR inmunization:ab,ti OR vaccination:ab,ti OR vaccine:ab,ti OR 'reventive health services':ab,ti OR 'pneumococcal vaccines':ab,ti OR pneumococcal:ab,ti OR 'pneumococcal infection':ab,ti #12. 'vaccination'/mj OR 'preventive health service'/mj OR 'pneumococcus vaccine'/mj #13. #11 OR #12 #14. #9 AND #10 AND #13 #15. #14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #16. #14 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	3
SCI, SSCI	#1. Topic=('Systemic Lupus Erythematosus') OR Title=('Systemic Lupus Erythematosus') OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Title=(((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation))) OR Topic=(((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure))) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=((Effectiveness) OR (efficacy) OR (Side effect) OR (Adverse reaction) OR (Adverse event) OR (Adverse effect) OR (Security) OR (Safety)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. Title=(((immunizations) OR (immunization) OR (Preventive health services) OR (Vaccination) OR (Vaccine) OR (Pneumococcal vaccines) OR (Pneumococcal) OR (Pneumococcal infection))) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	36

Hay una versión más actualizada de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	SSH Timespan=All years #6. Title=(((Vaccination) OR (Preventive Health Services) OR (Pneumococcal Vaccines))) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #7. #6 OR #5 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #8. #7 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

29 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. Jarrett M, Schiffman G, Barland P, Grayzel A. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980; 23:1287–1293.
4. 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.
5. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D et al. Immunogenicity and safety of

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

pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. Clin Infect Dis 2002; 34:147–153.

6. 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.
7. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Klippel 1979 ECA	Pacientes con LES que cumplen los criterios clásicos preliminares	**Intervención/Control:** Vacuna contra el neumococo (Merck, Sharp and Dohme) (N=20) Control: Placebo (N=20) **Duración:** 4 semanas **Variables de resultado:** Principales: Respuesta inmune Secundarias: Efectos secundarios, actividad de la enfermedad	Concentraciones de anticuerpos: aumento en pacientes vacunados entre post y pre-vacunación: p <0,001 en la comparación de las concentraciones posteriores y las previas a la vacuna para cada uno de los 12 antígenos capsulares. No hubo diferencias significativas entre pacientes y sujetos sanos. Índice de actividad de lupus: no hubo diferencias significativas	No se observaron diferencias clínicas o serológicas entre el grupo de intervención y el grupo control	1+
Lipnick 1985 ECA	Pacientes con LES según los criterios revisados de la American Rheumatism Association	**Intervención/Control:** Vacuna contra el neumococo (Pneumovax, Merck, Sharp and Dohme) (N=38) Control: Placebo (N=39) **Duración:** 6 meses **Variables de resultado:** Principales: Respuesta inmune Secundarias: Actividad de la enfermedad	Niveles de anticuerpos antineumococo (combinados los 12 tipos de serotipos): p <0,001 en la comparación de las concentraciones del grupo de vacuna y el placebo. Concentración media de anticuerpos en pacientes no tratados con citotóxicos: p <0,05 en la comparación de las concentraciones posteriores y las previas a la vacuna.	Ciclofosfamidos orales, azatioprina o una combinación de los dos medicamentos en dosis bajas no tiene efectos a la inmunización con vacunación antineumocócica.	1+
Jarrett 1980 McDonald 1984 ECnoA	Pacientes que cumplen al menos cuatro de los criterios para LES del American Rheumatism Association y están siendo seguidos por el Hospital y Centro Médico Lupus Clinic de Monterreal para la	**Intervención/Control:** Vacuna contra el neumococo (Merck, Sharp and Dohme, West Point, NY) (N=38) Control: No vacunación en pacientes con LES (N=23) Control2: Vacunación en sujetos sanos (N=22) **Duración:** 3 años	Respuesta inmune a 1 mes: el nivel de anticuerpos (los 12 tipos testeados) fue significativamente más bajo en pacientes con LES comparado con controles sanos (918 ± 405 ng/ml vs. 1787 ± 694 ng/ml, respectivamente; P<0,001) Seguimiento a largo plazo (1, 2 y 3 años) (N=19 pacientes con LES;	El 86% de los controles informaron de al menos una reacción local a la vacuna del neumococo. Reacciones febriles graves fueron extremadamente raras. Menos del 50% de los pacientes con LES informaron de alguna reacción adversa y	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica su vigencia no ha sido revisada

	vacunación y con consentimiento informado	**Variables de resultado:** Principales: Respuesta inmune Secundarias: Factores que afectan a la respuesta inmune, niveles bioquímicos	GC: N=5 voluntarios sanos): Tras dos años de la inmunización, los pacientes con LES presentaban niveles más bajos de anticuerpos 4, 7F y 18C ($p < 0,025$). Tras tres años de la inmunización, los pacientes con LES presentaban niveles más bajos en los serotipos1, 7F, 9 N y 18C ($p < 0,05$).	solo tres reportaron fiebre de grado bajo en las siguientes 48 horas.	
Elkayam 2002 ECnoA	Pacientes que cumplían los citerios del American College of Rheumatology para artritis reumatoide y pacientes ue cumplían los citerios del American College of Rheumatology para LES	**Intervención/Control:** Vacuna contra el neumococo (Pneumovax; Merck) en pacientes con LES (N=24) Vacuna en paciente con artritis reumatoide (N=42) Control: Vacuna en sujetos sanos (N=20) **Duración:** 2 meses **Variables de resultado:** Principales: Respuesta inmune Secundarias: Efectos secundarios, niveles bioquímicos y actividad de la enfermedad	Las respuestas inmunes al mes no difirió significativamente entre los grupos RA y SLE y fueron similares a los observados en el grupo de sujetos de control, con la excepción de las respuestas a los anticuerpos tipos 8 ($P < 0,05$ para la comparación entre LES y GC) y 2 ($P < 0,05$ para la comparación entre LES y GC)	La vacunación antineumocócica no se asoció con un empeoramiento significativo de cualquier parámetro clínico o de laboratorio de actividad de la enfermedad (ni en la artritis reumatoide ni en el lupus).	2+
Tarjan 2002 ECnoA	Pacientes con LES con actividad leve de la enfermedad - LES diagnosticado en un periodo inferior a un año, dosis de esteroides diarios superior a 20 mg, actividad de la enfermedad superior a 20, brote reciente de lupus definido como un incremento agudo de 3 puntos en la escala SLEDAI y la presencia	**Intervención/Control:** Vacuna contra el neumococo (Pneumovax 23, Merck, Sharp and Dohme, USA) (N=18) Control: Vacuna en sujetos sanos (N=9) **Duración:** 4 semanas **Variables de resultado:** Principales: Respuesta inmune Secundarias: Efectos secundarios, niveles bioquímicos y actividad de la enfermedad	Decremento de los niveles de IgG en serum: LES: 12,9 vs 12,22 g/l; LES: p= 0,047 Decremento de los niveles de IgA en serum: LES: 2,57 vs 2,37 g/l/GC: 1,62 vs 1,47 g/l; LES: p= 0,0003/GC: p= 0,001	Ningún paciente mostró una buena respuesta al antígeno tipo 6B en el día 28. Por otro lado, en tres de ellos se produjo un aumento de más del doble de los niveles de IgG anti- 23F. El grupo de control reaccionó mucho mejor: tres de cada seis mostraron un aumento de más de cuatro veces de la IgG anti-6B y cinco pacientes alcanzaron altos títulos de IgG anti- 23F	2-

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

	actual de infección				
Battafarano 1998 Observacional	Pacientes con LES (según los criterios revisados del American College of Rheumatology)	**Intervención:** Toxoide tetánico (adsorbida, USP; Connaught Laboratories, Swiftwater, PA), la vacuna contra el neumococo (polivalente, Pneumovax 23; Merck, Sharp and Dohme, West Point, PA) vacuna conjugada frente a Haemophilus B (HibTitcr, Difteria CRM-197 conjugado de proteína; Lederle Laboratories, Pearl River, NY) (N=73) **Duración:** 12 semanas **Variables de resultado:** Principales: Respuesta inmune Secundarias: Efectos secundarios y actividad de la enfermedad	Inmunogenicidad: el 47% de los pacientes con LES desarrolló un aumento de 4 veces en total, los título de anticuerpos antineumocócicos. Actividad de la enfermedad: No hubo un aumento significativo en las puntuaciones de la actividad de la enfermedad medidas por el SLEDAI o el LACC (2,5 a 1,8 para la SLEDAI y de 0,77 a 0,47 para el LACC). 61 pacientes (84%) no presentaron cambios en las puntuaciones de actividad de la enfermedad, y 6 (8%) tuvieron una disminución en las puntuaciones de actividad de la enfermedad durante el estudio, medida por el SLEDAi y/o el LACC Ninguno de los 73 pacientes tuvieron un brote clínico de LES. Efectos secundarios: dolor local leve o eritema, fiebre de bajo grado o malestar general.	Hubo una tendencia hacia la disminución de la respuesta de anticuerpos en pacientes que reciben terapia inmunosupresora (ciclofosfamida, azatioprina y prednisona) o con la enfermedad activa, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Ninguno de los efectos secundarios requirieron tratamiento sistémico o cambio en la terapia médica para el LES.	2-

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

Pregunta Clínica:

¿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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Neoplasms/ 11. (Neoplasms or Neoplasm or Neoplasia or Malignancies or Tumors or Tumor or Cancer or Cancers or lymphoma or Lymphoid or leukemia).tw. 12. (Prevalence studies or Population-based study or Multi-centre cohort study).tw. 13. (Early detection of cancer or Preventive health care or Screening or Cancer screening).tw. 14. *"Early Detection of Cancer"/ 15. 13 or 14 16. 10 or 11 17. 9 and 15 and 16 18. 9 and 12 and 16 19. 17 or 18 20. limit 19 to (english or spanish) 21. remove duplicates from 20	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	57
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti #3. sle:ab,ti #4. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	89

Recomendación válida hasta 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #8. #6 OR #7 #9. #5 NOT #8 #10. 'neoplasm'/mj #11. neoplasms:ab,ti OR neoplasm:ab,ti OR neoplasia:ab,ti OR malignancies:ab,ti OR tumors:ab,ti OR tumor:ab,ti OR cancer:ab,ti OR cancers:ab,ti OR lymphoma:ab,ti OR lymphoid:ab,ti OR leukemia:ab,ti #12. #10 OR #11 #13. 'prevalence studies':ab,ti OR 'population-based study':ab,ti OR 'multi-centre cohort study':ab,ti #14. 'early diagnosis'/mj #15. 'early detection of cancer':ab,ti OR 'preventive health care':ab,ti OR screening:ab,ti OR 'cancer screening':ab,ti #16. #14 OR #15 #17. #9 AND #12 AND #16 #18. #9 AND #12 AND #13 #19. #17 OR #18 #20. #19 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=('Systemic Lupus Erythematosus') OR Title=('Systemic Lupus Erythematosus') OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Title=(((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation))) OR Topic=(((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure))) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=(Neoplasms) OR Title=((Neoplasms or Neoplasm or Neoplasia or Malignancies or Tumors or Tumor or Cancer or Cancers or lymphoma or Lymphoid or leukemia)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=((Prevalence studies or Population-based study or Multi-centre cohort study)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. Topic=(Early detection of cancer) OR Title=((Early detection of cancer or Preventive health care or Screening or Cancer screening)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #5 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. #6 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. #8 OR #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	26

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

Fecha de la búsqueda:

29 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Warren JL, Berndt SI et al. Population-based study of autoinmmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. Int J Cancer 2010; 125:398–405.

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

8. 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.
9. 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.
10. 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.

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

TABLAS DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Gadalla – 2009 E. observacional	Personas con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, entre ellas el LES (n=172).	**Variable de resultado:** Riesgo de cáncer.	El riesgo de desarrollar cáncer de mama entre las personas con LES fue similar a la de la población general (OR= 0,99; IC95% 0,78–1,24). El riesgo de desarrollar cáncer de mama se vio aumentado en aquellas pacientes que presentaba una expresión positiva del receptor de estrógeno (n =128) (OR= 1,08; IC95% 0,85–1,40) y disminuido cuando la expresión del receptor del estrógeno era negativa (n =10) (OR= 0,49; IC95% 0,26 – 0,94, P< 0,05).	El riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes con LES es similar al de la población general, excepto cuando presentan una expresión positiva del receptor de estrógeno.	2+
Bernatsky – 2013 E. observacional	Dieciséis mil cuatrocientos nueve pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology.	**Variable de resultado:** Riesgo de cáncer.	Se observó un aumento del riesgo de: Cáncer general (SIR = 1,14; IC95% 1,05-1,23). Cáncer de tipo hematológico (SIR= 3,02; IC95% 2,48-3,63). Linfoma no Hodgkin (SIR= 4,39; IC95% 3,46-5,49). Linfoma tipo Hodgkin (SIR= 2,28; 95%CI 0,92-4,70). Mieloma múltiple (SIR= 1,88; IC95% 0,90-3,46) Leucemia (SIR= 1,75; IC95% 1,04-2,76). Cáncer de vulva (SIR= 3,78; IC95%1,52-7,78). Cáncer de pulmón (SIR= 1,30; IC95% 1,04-1,60). Tiroides (SIR= 1,76; IC95% 1,13-2,61). Cáncer de hígado (SIR= 1,87; IC95% 0,97-3,27).	Se estima solo un pequeño aumento del riesgo de cáncer en general en el LES en comparación con la población general. Sin embargo, los pacientes con LES presentan un mayor riesgo de cáncer de tipo hematológico (linfomas, leucemias y mieloma múltiple), especialmente, para el linfoma no Hodgkin.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Liang – 2012 E. observacional	Diecinueve mil trescientos treinta y siete pacientes recién diagnosticados de LES.	**Variable de resultado:** Riesgo de cáncer.	Se observó un aumento del riesgo de: - Cáncer en general (significación marginal, HR= 1,26; IC95% 0,99-1,59.) - Cáncer de próstata (HR= 3,78; IC95% 1,30-11,0, P= 0,05).	Se estima 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 cáncer de próstata.	2+
Kang – 2010 E. observacional	Novecientas catorce mujeres que cumplían al menos cuatro criterios del American College of Reumatology para el LES.	**Variable de resultado:** Riesgo de cáncer.	La prevalencia de cáncer fue de 1,75% (SIR= 1,45, IC95% 0,74-2,16). Se observó un aumento del riesgo de: - Linfoma no Hodgkin (SIR= 15,2, IC95% 2,9-37,7) - Cáncer de vejiga (SIR= 43,5, IC95% 8,21-106,8). Se observó un aumento en pacientes con: - Una duración de la enfermedad superior a 10 años (IR= 4,2, 95%CI 1,19–14,6, P< 0,001). - Daño orgánico (HR= 3,03, 95%IC 1,04–8,83 P= 0,002). - Participación hematológica (P= 0,041). Altas dosis acumuladas de ciclofosfamida se asociaron a un mayor riesgo de cáncer (p = 0,017).	Se estima un aumento del riesgo de linfoma no Hodgkin y de cáncer de vejiga. 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 ciclofosfamida.	2+
Klum – 2010 Estudio transversal	Ciento setenta y tres pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology y 217 mujeres sin LES citadas para el screening rutinario de cáncer de cérvix.	**Variable de resultado:** Infección cervical por HPV.	La prevalencia del VPH fue mayor en las pacientes con LES que en las mujeres controles (20,2% vs. 7,3%, P= 0,0001). En las mujeres con LES, se encontraron como factores de riesgo para la infección cervical por VPH: El uso intensivo de inmunosupresores (28,3% vs. 12,5%, cuando no existe inmunosupresión) (OR= 3,45, IC95% 1,28-3,92; P< 0,006). Una historia de cuatro o más parejas sexuales de por vida (32,8% vs. 13,9%, con menos de cuatro parejas sexuales) (OR= 3,26, IC95% 1,39-7,61, P< 0,006). Un historial de infección previa por VPH (40% vs. 17,6%, cuando no hay	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.	3

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

			historial de HPV previo) (OR= 3,55, IC del 95% 1,20-10,43, P< 0,02).		
Ognenovski et al., 2004 E. observacional	Sesenta y una mujeres mayores de 18 años con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology.	**Variable de resultado:** Riesgo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).	Se observó una incidencia del 9,8% de NIC en la muestra del estudio. La incidencia de 3 años de NIC fue del 25% en los pacientes tratados con ciclofosfamida intravenosa y del 15% en los pacientes tratados ciclofosfamida en combinación de azatioprina o prednisona. Cada 1 g de aumento en la dosis acumulada de ciclofosfamida correlacionó con un aumento del 13% del riesgo de NIC (RR: 1,13; P= 0,04).	El tratamiento con ciclofosfamida intravenosa y el aumento de la dosis de ésta se ha asociado con el desarrollo de NIC.	2+
Tarr – 2007 E. observacional	Ochocientos sesenta pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology.	**Variable de resultado:** Riesgo de cáncer.	La prevalencia del cáncer observada fue del 4,3% (SIR= 0,89; IC95% 0,6-1,2). Se observó un aumento del riesgo de: - Linfoma no Hodgkin (SIR= 3,5; IC95% 0,4-12,5). - Cáncer de cuello uterino (SIR= 1,7; IC95% 0,6-4,1).	Las pacientes con LES presentan un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin y cáncer de cérvix.	2+
Bernatsky – 2006 E. transversal	Ciento cincuenta y cinco pacientes con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology.	**Variable de resultado:** Recepción de cribados de cáncer.	El 53% de las mujeres con LES se había hecho una mamografía en los últimos 12 meses (IC95% 38-68) vs el 74% de las mujeres de la población general (IC95% 73-75). El 18% de los pacientes con LES mayores de 50 años informó de haberse realizado un cribado colorrectal vs con el 48% (IC95% 45-51) de la población general. El 33% de las pacientes con LES menores de 30 años se habían realizado el test de Papanicolaou en los últimos 12 vs una tasa de población general del 56% (IC95% 53-59).	Las mamografías, la detección del cáncer colorrectal y las pruebas de Papanicolaou se realizan en menor proporción que la población normal, dentro de la rutina de seguimiento del LES. Parece razonable que los pacientes con LES deban recibir, como mínimo, las mismas pruebas de cribado de cáncer.	3
Yazdany – 2010 E. observacional	Seiscientas ochenta y cinco pacientes con LES y 18013 controles.	**Variable de resultado:** Recepción de cribados de cáncer.	El 70% de las pacientes con LES informaron de que se habían realizado un screening de cáncer de cérvix y una mamografías en el año previo al estudio; y el 62% informó haberse realizado pruebas para la detección del cáncer de colon.	La recepción global de procedimientos de detección del cáncer en pacientes con LES es relativamente alta y comparable a la población general.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. *Densitometry/ 11. (Densitometry or Bone densitometry or Bone mineral density measurement).tw. 12. (Periodicity or frequency or Indication or Reasons for referral).tw. 13. 10 or 11 14. 9 and 12 and 13 15. 9 and 13 16. limit 15 to (english or spanish) 17. remove duplicates from 16	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	23
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti OR sle:ab,ti OR 'systemic lupus erythematosus':ab,ti #3. #1 OR #2 #4. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #5. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #6. #4 OR #5 #7. #3 NOT #6 #8. 'densitometry'/mj #9. densitometry:ab,ti OR 'bone densitometry':ab,ti OR 'bone	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	39

Se recomienda revisar cada 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	mineral density measurement':ab,ti #10. periodicity:ab,ti OR frequency:ab,ti OR indication:ab,ti OR 'reasons for referral':ab,ti #11. #8 OR #9 #12. #7 AND #10 AND #11 #13. #7 AND #11 #14. #13 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Topic=((Systemic Lupus Erythematosus)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Title=((Systemic Lupus Erythematosus) OR (SLE)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #2 OR #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Topic=((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Chronic Kidney Failure)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #5. Title=((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #6. #5 OR #4 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #7. #3 not #6 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #8. Topic=(densitometry) OR Title=((Densitometry OR 'Bone densitometry' OR 'Bone mineral density measurement')) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #9. Title=((Periodicity OR frequency OR Indication OR 'Reasons for referral')) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #10. #9 AND #8 AND #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #11. #8 AND #7 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	35

Fecha de la búsqueda:

26 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

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

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2003; 22:318–323.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Lee JJY, Aghdassi E, Cheung AM, Morrison S, Cymet A, Peeva V et al. Ten-year absolute fracture risk and hip bone strength in Canadian women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2012; 39:1378–1384.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Alele – 2011 E. cohorte	Dos cohortes, una de pacientes mayores de 18 años con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology. (n= 153) y otra de población general (n= 4920).	**Variable de resultado:** Densidad mineral ósea (DMO).	En mujeres blancas, la DMO, la sección transversal, y el área transversal fueron menores entre las mujeres con LES que entre las mujeres del grupo control en el cuello estrecho (0,88 vs 0,83 g/cm2, P< 0,001; 1,31 vs 1,11 cm3, P< 0,01; y 2,56 vs 2,40 cm2, P< 0,0001, respectivamente), mientras que se incrementó la relación de pandeo (10,0 vs 10,6, P< 0,01). La DMO (0,96 vs 0,83 g/cm2 en el cuello estrecho; 0,94 vs 0,80 g/cm2 en la región intertrocante; 1,34 vs 1,19 g/cm2 en la región del eje del fémur; todas las comparaciones P< 0,0001), la sección transversal (1,38 vs 1,01 cm3 en el cuello estrecho; 3,81 vs 3,03 cm3 en la región intertrocante; 4,61 vs 3,76 cm3 en la región del eje del fémur; todas las comparaciones P< 0,0001) y el área transversal (2,74 vs 2,32 cm2 en el cuello estrecho; 2,32 vs 1,67 cm2 en la región intertrocante; 3,91 vs 3,23 cm2 en la región del eje del fémur; todas las comparaciones P< 0,0001) disminuyeron entre las mujeres afroamericanas con LES, mientras que se incrementaron proporciones pandeo (9,13 vs 10,3, P< 0,001 en el cuello estrecho; 8,58 vs 9,49, P< 0,01 en la región intertrocante).	Parece que el SLE está relacionado con cambios en la geometría del hueso y la DMO, lo que supone un incremento del riesgo de fractura.	2+
Boyanov – 2003 E. caso-control	Cuarenta y ocho mujeres con LES de acuerdo a los	**Variable de resultado:**	En las pacientes con LES la pérdida ósea de la columna lateral fue del	La heterogeneidad de la reducción de la DMO en las	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	criterios del American College of Reumatology, 32 tratadas con prednisona y 16 que nunca habían sido tratadas con glucocorticoides (media de edad 48 años y media de la duración de la enfermedad 10 años).	DMO.	5,54% al año, del 3,59% en la cadera y del 0,33% en el antebrazo, en comparación con las pérdidas del 1,30% en la columna lateral, del 0,83% en la cadera y de 0,11% en el antebrazo, en el grupo de control.	diferentes regiones corporales de la población con LES, pone de relieve en la necesidad del uso selectivo de la densitometría ósea en pacientes con LES, especialmente, aquellos tratados con esteroides.	
Houssiau – 1996 E. caso-control	Cuarenta y siete pacientes mujeres premenopáusicas con LES de acuerdo a los criterios del American College of Reumatology.	**Variable de resultado:** DMO.	Las pacientes que nunca habían recibido glucocorticoides tenían una DMO lumbar significativamente más alta que aquellos pacientes que sí los habían recibido (P< 0,05; P< 0,001 pacientes con glucocorticoides vs controles sanos). Las pacientes no tratadas con glucocorticoides tenían una DMO de la cadera más baja en comparación con las controles (P= 0,05). Correlación negativa entre la DMO lumbar (r= -0,403, P< 0,05), de cadera (r= -0,516; P< 0,01) y la corporal total (r= -0,360; P< 0,05) de los pacientes tratados con glucocorticoides y su ingesta de prednisolona oral acumulada.	Las pacientes con LES sufren una pérdida ósea trabecular y cortical. Esta pérdida ósea parece estar relacionada con el tratamiento y la ingesta acumulada del fármaco.	2+
Jacobs 2013 Estudio de cohortes	Pacientes con LES (N=126). Población 72% caucásica. 89.7% mujeres. Edad media: 39.0±12.2 años. Duración media del LES: 5.5±6.6 años. El 70% de los pacientes usó GC durante el seguimiento (dosis media 5.0±5.0 mg/día). El 23.0% de los pacientes	**Duración:** 6.7 años (rango 1.9–9.3 años). **Variables de resultado:** Principales: DMO a nivel de la columna lumbar y de la cadera. Secundarias: Características demográficas, del paciente y de la	DMO a nivel lumbar: disminución significativa observada con elevadas dosis de GC (≥7.5 mg prednisona/día) en comparación con dosis bajas (≤7.5 mg prednisona/día) (p=0.05). Reducción asociada con bajos niveles séricos de calcidiol (25(OH)D). Incremento asociado con el uso de inmunosupresores (exceptuando los GC y antipalúdicos) (p<0.016) y altos niveles séricos de calcidiol (p<0.03) en el momento basal. DMO de la cadera: disminución	No especifica el número de abandonos ni si hubo cegamiento en la evaluación de los resultados. Debido a la alta proporción de mujeres en el estudio, los resultados podrían no ser aplicables a la población masculina con LES.	2-

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

	usaron bifosfonatos.	enfermedad lúpica.	asociada con bajo nivel sérico de calcidiol (25(OH)D) en la inclusión. Aumento asociado con un alto nivel sérico de calcidiol en el momento basal (p<0.03). No hubo cambios asociados con dosis elevadas de GC. El uso de bifosfonatos no estuvo relacionado con cambios significativos de DMO a ningún nivel.		
Korczowska - 2003	Treinta y ocho mujeres con LES en tratamiento con glucocorticoides (17 premenopáusicas y 11 postmenopáusicas) y 160 mujeres sanas (58 premenopáusicas, 102 postmenopáusicas) (media de edad 50,9 años, duración del tratamiento 90,8 meses).	**Variables de resultado:** DMO y contenido mineral óseo (CMO).	La DMO y CMO se redujeron en las mujeres posmenopáusicas, tanto en las pacientes con LES (P< 0,01 y P< 0,05, respectivamente), como en las mujeres del grupo de control. La correlación entre el CMO y la edad sugiere que pérdida ósea es más rápida en las pacientes con LES (P= ns).	El LES puede hacer que la pérdida ósea asociada al periodo postmenopáuico sea más rápida.	2+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

Pregunta Clínica:

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

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. exp Lupus Erythematosus, Systemic/ 2. Systemic Lupus Erythematosus.mp. 3. SLE.tw. 4. (lupus adj5 erythematosus).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or exp Renal Dialysis/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Kidney Failure, Chronic/ 7. (cutaneous lupus erythematosus or Chronic Kidney Failure or kidney failure or Renal Dialysis or dialysis or Kidney Transplantation or transplantation).mp. 8. 6 or 7 9. 5 not 8 10. Effectiveness.tw. 11. efficacy.tw. 12. Side effect#.tw. 13. Adverse reaction#.tw. 14. Adverse event#.tw. 15. Adverse effect#.tw. 16. Security.tw. 17. Safety.tw. 18. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 19. Inmunizations.tw. 20. Inmunization.tw. 21. Preventive health services.tw. 22. *Vaccination/ 23. *Preventive Health Services/ 24. Vaccination.tw. 25. Vaccine#.tw. 26. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 27. *Pneumococcal Vaccines/ 28. Pneumococcal vaccines.tw. 29. Pneumococcal.tw. 30. Pneumococcal infection.tw. 31. 27 or 28 or 29 or 30 32. 9 and 18 and 26 and 31 33. 9 and 18 and 31 34. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 27 or 28 or 29	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	63

Vencerá en marzo más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	or 30 35. 9 and 18 and 34		
Embase	#1. 'systemic lupus erythematosus'/exp #2. 'systemic lupus erythematosus':ab,ti #3. sle:ab,ti #4. (lupus NEAR/5 erythematosus):ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6. 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'kidney transplantation'/exp OR 'chronic kidney failure'/exp #7. 'cutaneous lupus erythematosus':ab,ti OR 'chronic kidney failure':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'renal dialysis':ab,ti OR dialysis:ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR transplantation:ab,ti #8. #6 OR #7 #9. #5 NOT #8 #10. effectiveness:ab,ti OR efficacy:ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR 'side effects':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse effect':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR security:ab,ti OR safety:ab,ti #11. imunizations:ab,ti OR inmunization:ab,ti OR vaccination:ab,ti OR vaccine:ab,ti OR 'reventive health services':ab,ti OR 'pneumococcal vaccines':ab,ti OR pneumococcal:ab,ti OR 'pneumococcal infection':ab,ti #12. 'vaccination'/mj OR 'preventive health service'/mj OR 'pneumococcus vaccine'/mj #13. #11 OR #12 #14. #9 AND #10 AND #13 #15. #14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim #16. #14 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	3
SCI, SSCI	#1. Topic=('Systemic Lupus Erythematosus') OR Title=('Systemic Lupus Erythematosus') OR Title=(SLE) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #2. Title=(((cutaneous lupus erythematosus) OR (Chronic Kidney Failure) OR (kidney failure) OR (Renal Dialysis) OR (Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Transplantation))) OR Topic=(((Cutaneous Lupus Erythematosus) OR (Renal Dialysis) OR (Kidney Transplantation) OR (Kidney Failure))) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #3. #1 not #2 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=All years #4. Title=((Effectiveness) OR (efficacy) OR (Side effect) OR (Adverse reaction) OR (Adverse event) OR (Adverse effect) OR (Security) OR (Safety)) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #5. Title=(((immunizations) OR (immunization) OR (Preventive health services) OR (Vaccination) OR (Vaccine) OR (Pneumococcal vaccines) OR (Pneumococcal) OR (Pneumococcal infection))) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-	Inicio de la base de datos hasta julio de 2013	36

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

	SSH Timespan=All years #6. Title=(((Vaccination) OR (Preventive Health Services) OR (Pneumococcal Vaccines))) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #7. #6 OR #5 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years #8. #7 AND #4 AND #3 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All years		

Fecha de la búsqueda:

29 de julio de 2013

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con adultos con LES, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Diseños: GPC, RS, estudios experimentales, estudios observacionales.

Idiomas: Inglés y español.

Criterios de exclusión de los estudios:

Se excluye la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con LES y fallo renal avanzado, en situación de diálisis o trasplante renal.

Se excluye los diseños de investigación cualitativa, las revisiones narrativas, las publicaciones con menos de cinco participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. 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.
2. Lambrinoudaki I, Chan D, Lau C, Wong R, Yeung S, Kung A. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy. A randomized, double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2000; 27:1759–1765.
3. 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.
4. 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.

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

5. 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.
6. 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.

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

ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD *
Lambrinoudaki 2000 ECA	Mujeres premenopáusicas (N=81) con menstruación regular y LES estable en tratamiento con glucocorticoides (GC) (≥7.5 mg prednisona/día). Población asiática. Edad media: 31.1 ± 6 años. La duración media del tratamiento con GC fue de 107.1 (50.4) meses en el grupo de calcitriol + calcio; 105.9 (51.9) meses en el grupo del calcio; y 94.1 (44.8) meses en el grupo control.	**Intervención/Control:** calcitriol 0.5 µg/día + calcio 1200 mg/día vs placebo de calcitriol + calcio 1200 mg/día vs placebo de calcio + placebo de calcitriol. **Duración:** 24 meses. **Variables de resultado:** Principales: Densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (L2-L4), cadera (cuello femoral, trocánter, cadera total) y radio (radio medio y ultradistal). Secundarias: Medidas de laboratorio (calcio, fosfato, albúmina y fosfatasa alcalina en suero; creatinina y calcio en orina de 24 horas).	DMO: El grupo de calcitriol + calcio incrementó la DMO en la columna lumbar respecto al momento basal (p<0.05). No hubo pérdida significativa de DMO en ningún grupo. Tampoco hubo diferencias significativas de DMO entre los brazos de estudio. Calcio sérico: aumento con calcitriol y/o calcio, pero sin episodios de hiperalcemia. Calcio en orina de 24 h: incremento con calcitriol + calcio (p<0.05) respecto a los otros brazos, aunque sin episodios de hipercalciuria. Fosfato sérico: aumento con calcitriol + calcio. Fosfatasa alcalina: aumento significativo en el grupo del calcio respecto al momento basal.	Pérdidas en la muestra (14.81%).	1+
Mok 2005 ECA	Mujeres (N=33) con postmenopausia (≥12 meses), osteopenia (DMO basal con puntuación T< -1.0 en cadera y en columna lumbar) y LES inactivo (≥6 meses) en tratamiento con GC (≤10 mg prednisona/día). Población asiática.	**Intervención/Control:** raloxifeno 60 mg/día + calcio 1200 mg/día (N=16) vs calcio 1200 mg/día (N=17). **Duración:** 12 meses. **Variables de resultado:** Principales: DMO de columna lumbar (L2-L4),	DMO: Disminución notable en el cuello femoral respecto al momento basal en el grupo control (<0.05). Reducción significativa en la columna lumbar con el uso de calcio en comparación con raloxifeno + calcio (<0.05). No se produjeron fracturas en ninguno de los	Retirada de un paciente del brazo del raloxifeno + calcio (6%) debido a sofocos y calambres en las piernas. Tamaño muestral reducido. No especifica si hubo ocultamiento en la aleatorización. Debido a la baja incidencia de brotes lúpicos que normalmente	1+

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisa

	Edad media: 53.8 ± 5.3 años. Duración media del LES: 95.6 ± 86 meses.	hueso femoral no dominante (cuello femoral, trocánter, línea intertrocantérea y triángulo de Ward) y cuerpo completo. Secundarias: Evaluación de la actividad lúpica y brotes de la enfermedad.	grupos. Brotes lúpicos: sin diferencias significativas entre los brazos. No se produjo ningún brote grave. Puntuación SLEDAI: sin cambios notables. Colesterol: disminución de LDL-c ($p<0.048$) e incremento de HDL-c ($p<0.02$) con el uso de raloxifeno + calcio respecto al momento basal. No eventos tromboembólicos.	acontece en la menopausia, se hubiera requerido un tamaño muestral mayor para mostrar la diferencia existente entre los brazos.	
Kung 1999 ECA	Mujeres jóvenes (N=28) amenorreicas (insuficiencia ovárica demostrada ≥2 años) con LES estable en tratamiento con GC (≥10 mg prednisona/día) y aptas para usar terapia de reemplazo hormonal (TRH). Población asiática. Edad media: 37 ± 6 años. Duración media de uso de GC: 130 ± 22 meses (rango 30-240 meses).	**Intervención/Control:** TRH (premarina 0.625 mg/día durante 3 semanas + 5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona durante 12 días) + carbonato cálcico 1g vs calcitriol 0.5 µg/día + carbonato cálcico 1g. **Duración:** 24 meses. **Variables de resultado:** Principales: DMO de columna lumbar (L2-L4), cuello femoral, trocánter, triángulo de Ward y tercio distal del radio. Secundarias: marcadores bioquímicos de remodelado óseo.	DMO en la columna lumbar: disminución con calcitriol + carbonato cálcico (-1,6 ± 0,4%) respecto al momento basal ($p<0.05$). Incremento significativo con el uso de TRH + carbonato cálcico (2,0 ± 0,4%) respecto a la situación basal ($p<0.05$). La TRH + carbonato cálcico obtuvo mejor efecto sobre la DMO lumbar ($p<0.03$). DMO distal del radio: disminución con calcitriol + carbonato cálcico (-1,79 ± 0,23%) respecto al momento basal ($p<0.02$). No hubo cambios significativos con el uso de TRH comparado con la situación basal. La TRH + carbonato cálcico fue más eficaz sobre la DMO distal del radio ($p<0.05$). DMO de la cadera: sin cambios significativos.	Tamaño muestral reducido. No especifica si hubo ocultamiento de la aleatorización, ni las pérdidas ocurridas, ni si hubo análisis de sujetos por intención de tratar. Sólo especifica la existencia de cegamiento en el técnico de rayos.	1-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada

			NTx (marcador de resorción ósea): sin diferencias significativas. Osteocalcina sérica (marcador de formación ósea): incremento significativo en ambos brazos respecto al momento basal (p<0.05). No hubo fracturas ni reactivación del LES durante el estudio.		
Nzeusseu 2005 ECA	Mujeres premenopáusicas (N=30) con enfermedades del tejido conectivo (70% LES) en tratamiento con altas dosis de GC. Ninguna paciente había recibido tratamiento esteroideo con anterioridad. Población occidental. Edad media: 30.5 (7.4) años en el grupo del pamidronato disódico y 25.3 (9.2) años en el grupo control. Duración media de la enfermedad del tejido conectivo: 62 (76) y 60 (59) meses, respectivamente.	**Intervención/Control:** pamidronato disódico 100 mg/día + calcio 500 mg/día + vitamina D 25.000 unidades/mes (N=16) vs calcio 500 mg/día + vitamina D 25.000 unidades/mes (N=14). Régimen estandarizado de GC en ambos brazos (0,5 mg de prednisolona/kg/día durante 1 mes, reduciéndose 2,5 mg cada 14 días hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 7,5 mg de prednisona/día). **Duración:** 12 meses. **Variables de resultado:** Principales: DMO de la columna lumbar y de la cadera. Secundarias: marcador bioquímico de remodelado óseo (CTX) y hormona paratiroidea intacta (iPTH) séricos.	DMO en la columna lumbar: disminución significativa en el brazo control respecto al momento basal (p<0.01). Sin variación destacable con el uso de pamidronato disódico. DMO de la cadera: disminución significativa en ambos brazos en comparación con la situación basal (grupo del pamidronato disódico: p<0.05; grupo control: p<0.01). CTX: sin cambios destacables. iPTH: sin cambios significativos.	Sólo un 70% de la población presentó LES. Tamaño muestral reducido. No especifica la existencia de ocultamiento en la aleatorización, ni de cegamiento, ni de análisis de sujetos por intención de tratar.	1-

Transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisa

Bibliografía:

1. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. 2007.

2. Grupo de trabajo de implicación de pacientes en el desarrollo de GPC. Implicación de Pacientes en el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica: Manual Metodológico. 2010.

3. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376–380.

4. The AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. AGREE II Instrument. Agree Res. Trust. 2001; : 1–20.

5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. 2010.

6. Oxford Centre for Evidence based Medicine. Oxford Levels of Evidence and Grades of Recommendation. 2009.

7. Montori V, Devereaux P, Straus S, Haynes R, Guyatt G. Decision making and the patient. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D (eds). *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. McGraw-Hill: New York, NY, 2008.

8. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376–380.

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