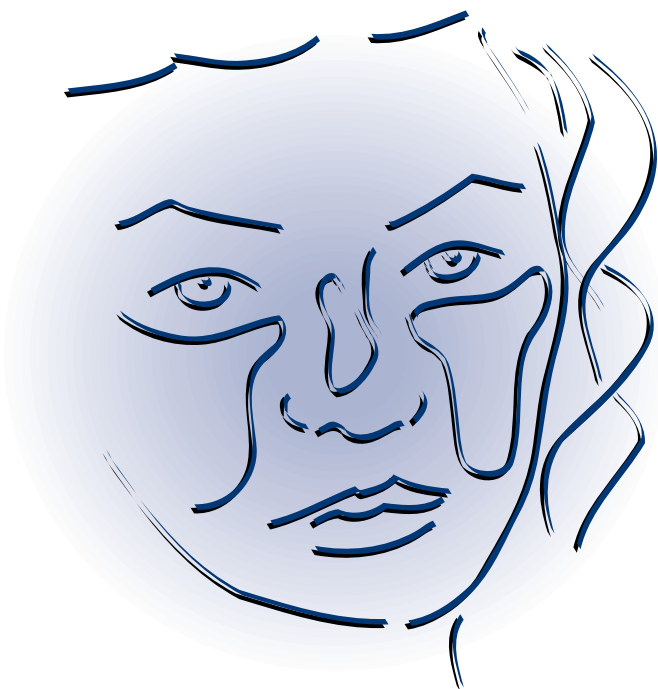


• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA BASADAS EN LA EVIDENCIA



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Dr. Gerardo Ramírez
Dr. Germán Gamarra
Dr. Reinaldo Badillo Abril
Dr. Nelson Daza Bolaño
Dra. Bertha Isabel Uribe

AUTORES DE LA GUIA

Dr. Gerardo Ramírez
Médico especialista en Medicina Interna e Inmunología Clínica
Profesor Titular, Departamento de Ciencias Básicas Médicas
Escuela de Medicina, Facultad de Salud
Universidad Industrial de Santander
Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dr. Germán Gamarra
Médico especialista en Medicina Interna, Nefrología y
Epidemiología Clínica
Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna
Escuela de Medicina, Facultad de Salud
Universidad Industrial de Santander

Dr. Reinaldo Badillo Abril
Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología
Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna
Escuela de Medicina, Facultad de Salud
Universidad Industrial de Santander

Dr. Nelson Daza Bolaño
Médico especialista en Medicina Interna y Hematología
Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna
Escuela de Medicina, Facultad de Salud
Universidad Industrial de Santander

Dra. Bertha Isabel Uribe
Médica especialista en Medicina Interna,
Servicio de Medicina Interna,
Instituto de Seguros Sociales-Seccional Santander

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Gustavo Pradilla
Decano Facultad de Salud
Universidad Industrial de Santander
Decano Coordinador

Dr. Donato Alarcón Segovia
Director General
Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"
México D.F., México
Asesor Internacional

Dr. Ricardo Cervera
Médico especialista en Medicina Interna
Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques
Hospital Clinic, Barcelona, Cataluña, España.
Asesor Internacional

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME	14
1. RESUMEN	15
2. INTRODUCCION	16
3. ESCENA CLINICA	18
4. DIAGNOSTICO	19
4.1. Evaluación inicial del paciente	20
4.2. Evaluación especializada	21
4.2.1. Laboratorio especializado	21
4.2.2. Biopsia renal	23
5. TRATAMIENTO	25
5.1. Medidas de orden general	25
5.2. Tratamiento farmacológico	26
5.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos	26
5.2.2. Antimaláricos	27
5.2.3. Corticosteroides	27
5.2.4. Inmunosupresores	28
5.2.4.1. Ciclofosfamida	29
5.2.4.2. Azatioprina	30
5.2.4.3. Metotrexate	30
5.2.5. Otras terapéuticas	30
5.3. Tratamiento de las manifestaciones específicas del Lupus Eritematoso Sistémico	31
5.3.1. Alteraciones dermatológicas	31
5.3.2. Alteraciones musculoesqueléticas	32
5.3.3. Alteraciones hematológicas	33

5.3.4. Alteraciones renales	35
5.3.5. Alteraciones neurosiquiátricas	38
5.3.6. Alteraciones pulmonares	39
5.3.7. Alteraciones cardiovasculares	40
5.3.8. Síndrome de los anticuerpos antifosfolipídicos (SAF)	41
5.3.9 Embarazo y LES	44
6. SEGUIMIENTO	45
7. RECOMENDACIONES SOBRE NUEVAS REVISIONES DE LAS GUIAS	45
8. RECOMENDACIONES SOBRE INVESTIGACION	45
BIBLIOGRAFIA	46

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME

1. RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes. Junto a sus múltiples manifestaciones clínicas se encuentran numerosos autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos nucleares, citoplasmáticos y de la membrana celular.

No es una enfermedad rara. Afecta primordialmente a las mujeres en edad reproductiva. Su etiología es aún desconocida, pero diferentes factores genéticos, hormonales y ambientales interaccionan de una forma compleja en su génesis, dando como resultado una pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios constituyentes, la producción de autoanticuerpos, la formación de complejos inmunes y daño tisular.

Las manifestaciones clínicas del LES son extraordinariamente variables. Puede haber compromiso del estado general, así como de piel, articulaciones, riñones, pulmones, sistema nervioso, sangre y corazón. Prácticamente puede afectar cualquier órgano con una intensidad variable de paciente a paciente.

El compromiso de la piel y las articulaciones es el más frecuente, pero la afección renal y neurológica define el pronóstico de la enfermedad. Fenómenos isquémicos en diferentes órganos y debidos, entre otros, a la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos, pueden complicar el curso de la enfermedad. Los medicamentos utilizados para el control de la afección traen su propio cortejo de complicaciones, entre ellas la mayor susceptibilidad a infecciones.

Dada la diversidad de las manifestaciones clínicas, tanto el médico de atención primaria como los de las más distintas especialidades pueden ser consultados por el paciente y deben estar en capacidad de sospechar y hacer el diagnóstico de la enfermedad. La valoración del paciente debe incluir una historia clínica completa, un examen físico detallado y exámenes de laboratorio seleccionados con el fin de determinar las manifestaciones constitucionales y la extensión y grado de compromiso de los diversos órganos afectados.

El tratamiento de la enfermedad es complejo. No se dispone en el momento actual de una terapia específica y la heterogeneidad clínica y la evolución variable de la enfermedad no permiten una guía uniforme. La terapia debe adecuarse individualmente a la actividad de la enfermedad y la extensión y gravedad del daño orgánico. Dada su cronicidad, es fundamental establecer una estrecha y satisfactoria relación médico-paciente. Igualmente se requiere una aproximación interdisciplinaria con una gran coordinación entre el médico tratante y los diferentes subespecialistas consultados.

Los objetivos del tratamiento incluyen el control de la actividad de la enfermedad, la prevención del daño orgánico, la recuperación funcional del paciente y la detección y tratamiento de las complicaciones derivadas de la enfermedad y de los fármacos utilizados.

El tratamiento integral del paciente comprende la educación, la fotoprotección y la promoción de estilos de vida saludables además del

control de la hipertensión, hiperlipidemias, infecciones y otros problemas médicos generales.

Los medicamentos utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos, los antimaláricos, los corticosteroides y los inmunosupresores. Excepto para el tratamiento del compromiso renal, existen pocos estudios clínicos controlados y aleatorizados como guía para la terapia farmacológica de las múltiples manifestaciones del LES. Los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan para el control de la fiebre, artralgias, artritis y serositis. A los antimaláricos y a las dosis bajas de esteroides se recurre cuando no se obtiene una respuesta adecuada con los antiinflamatorios. Los corticosteroides, a dosis moderadas y altas, constituyen la base del tratamiento para la mayor parte de las alteraciones orgánicas, pero su uso no está exento de complicaciones.

Los inmunosupresores se usan cuando hay compromiso orgánico grave que no responde a altas dosis de esteroides, siendo el más utilizado la ciclofosfamida en bolos. Otras terapias, como la gammaglobulina intravenosa y la plasmaféresis, no han sido objeto de ensayos clínicos rigurosos. El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos asociado al LES se trata con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.

2. INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad de causa desconocida, caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas y, casi invariablemente, por la presencia en la sangre de anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo y otros antígenos intracelulares. Puede presentarse en cualquier edad, pero, por lo general, afecta a mujeres entre los 16 y los 55 años. La relación mujer - hombre presenta variaciones asociadas con la edad, pues mientras que es de 7 a 1 en los niños y de 9 a 1 entre los adultos jóvenes, en personas de edad avanzada es de 5 a 1 (1).

La prevalencia de la enfermedad en la población general se encuentra entre 4 y 250 casos por cada 100.000 habitantes; sin embargo, estas estadísticas varían a través del mundo, encontrándose que en Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100.000 habitantes, con una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana. Los sujetos pertenecientes a estos grupos raciales suelen manifestar una enfermedad de curso más grave, fenómeno que ha sido atribuido por algunos expertos a factores socioeconómicos y ambientales. Cerca del 80% de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil, de tal manera que se estima que 1 de cada 1.000 mujeres jóvenes se ve afectada por la enfermedad.

La causa desencadenante del LES permanece desconocida, aunque muchas observaciones sugieren que en su génesis intervienen factores genéticos, hormonales y ambientales. El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune, caracterizada por una excesiva producción de autoanticuerpos, la formación de complejos inmunes y el desarrollo de daño tisular mediado por mecanismos inmunológicos.

Muchas de las manifestaciones clínicas del LES son consecuencia del daño tisular debido a vasculopatía mediada por complejos inmunes; otros hallazgos clínicos como trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia y el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidicos (SAF) son ocasionados por el efecto directo de los anticuerpos sobre moléculas localizadas en la superficie de las células o contra componentes séricos.

El cuadro clínico del LES es muy variable, tanto al inicio como en la evolución de la enfermedad. Puede haber compromiso del estado general, así como de piel (**tabla 1**), articulaciones, riñón, pulmones (**tabla 2**), sistema nervioso (**tabla 3**), sangre y corazón. Es decir, puede comprometer cualquier órgano con una intensidad variable de un paciente a otro (2,3).

Lesiones cutáneas específicas	
Lesiones agudas	
<ul style="list-style-type: none"> • Localizadas (eritema malar) • Generalizadas <ul style="list-style-type: none"> Eritema generalizado Lesiones bulosas 	
Lesiones subagudas	
<ul style="list-style-type: none"> • Policíclicas anulares • Papuloescamosas (psoriasiforme) 	
Lesiones crónicas	
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus Eritematoso discoide (localizado o generalizado) • Lupus Eritematoso verrucoso o hipertrófico • Lupus profundo (paniculitis) 	
Lesiones no específicas	
Lesiones vasculares	
<ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasias • Vasculitis dérmica • Nódulos reumatoideos • Lívedo reticularis 	
Alopecia	
<ul style="list-style-type: none"> • Frontal • Difusa 	
Urticaria	

Tabla 1. Lesiones Cutáneas en el Lupus Eritematoso Sistémico.

Compromiso Pulmonar Primario en el Lupus Eritematoso Sistémico
<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso de las vías aéreas superiores <ul style="list-style-type: none"> • Epiglotitis • Estenosis subglótica • Parálisis de las cuerdas vocales • Edema o ulceración de la laringe • Masa o nódulos inflamatorios • Artritis cricoaritenoides • Vasculitis necrotizante • Enfermedad parenquimatosa <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis lúpica aguda • Síndrome de hemorragia alveolar • Neumonitis lúpica crónica o Enfermedad Pulmonar Intersticial • Neumonía Intersticial linfocítica o pseudolinfoma • Bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada • Enfermedad muscular respiratoria <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome del pulmón colapsado • Enfermedad pleural <ul style="list-style-type: none"> • Pleuritis con o sin derrame pleural • Enfermedad vascular <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión pulmonar • Embolismo pulmonar • Hipoxemia reversible aguda.
<p>Descartar otras causas de compromiso pulmonar como infección, uremia, embolismo pulmonar, trombosis venosa o arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, reacción adversa a drogas.</p>

Tabla 2.

Compromiso neuropsiquiátrico en el Lupus Eritematoso Sistémico
Disfunción cerebral aguda
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome mental orgánico (20%) • Psicosis (10%) • Trastorno afectivo mayor (<1%)
Disfunción cerebral focal
<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones de todos los tipos (15%) • Accidentes cerebrovasculares (5%) • Mielitis transversa (1%)
Trastornos del movimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Corea (3%) • Atetosis (rara) • Síndrome semejante al Parkinson (raro) • Ataxia (raro)
Neuropatía periférica
<ul style="list-style-type: none"> • Sensorial y motora simétrica (10%) • Mononeuritis multiplex • Síndrome de Guillain-Barré (muy raro) • Neuropatía autonómica (muy rara)
Miscelánea
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea (30%) • Meningitis aséptica (rara) • Pseudotumor cerebral (rara) • Miastenia Gravis • Trombosis venosa cerebral (muy rara)

Tabla 3.

3. ESCENA CLINICA

Una mujer de 22 años de edad consulta al médico general por presentar desde hace tres meses astenia, adinamia y artralgias en las pequeñas articulaciones de las manos. En los últimos ocho días ha desarrollado fiebre, erupción malar fotosensible, caída de cabello y dolor en las manos, muñecas, rodillas y pies. No existían antecedentes patológicos de interés. Refería haber estado en la costa atlántica de vacaciones 15 días antes de iniciar el cuadro clínico.

La exploración física pone de manifiesto una erupción facial en "alas de mariposa", ulceraciones orales no dolorosas y signos inflamatorios en la segunda y tercera articulaciones interfalángicas proximales de ambas manos, metacarpofalángicas, carpos y leve derrame articular en la rodilla derecha.

Ante la sospecha de LES el médico general ordena realizar estudios de laboratorio que incluyen cuadro hemático, VSG, recuento de plaquetas, glicemia, uroanálisis, creatinina, serología luética (VDRL), pruebas de

coagulación y anticuerpos antinucleares (AAN). A las 48 horas recibe los resultados de laboratorio que muestran una anemia moderada (Hb 10,5 g%), leucopenia (3000/mm³), linfopenia (900/mm³), VSG de 35mm/hora y proteinuria (++) . Los anticuerpos antinucleares fueron positivos a un título de 1:1600 con patrón homogéneo. Con el diagnóstico de LES la remite al especialista.

4. DIAGNOSTICO

No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico del LES. Por ello, generalmente se recurre a los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology: ACR) (**tabla 4**), que son ampliamente aceptados, aunque fueron diseñados con fines de investigación para permitir la comparación de grupos homogéneos de pacientes en estudios clínicos (4,5). Para ser clasificado como LES, un paciente debe tener cuatro o más criterios, pero no se requiere que estén presentes simultáneamente.

Criterios corregidos para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología (1997).	
Criterio	Definición
1. Erupción malar	Eritema fijo sobre la región malar, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Erupción discoide	Erupción eritematosa en parches con queratosis y oclusión folicular
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a la luz sola
4. Ulceras orales	lceraciones orales o nasofaríngeas, usualmente indoloras
5. Artritis.	Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad a la palpación, edema o efusión.
6. Serositis	a. Pleuritis b. Pericarditis
7. Compromiso renal	a. Proteinuria persistente >0,5 g/día o >3+ b. Cilindros celulares
8. Compromiso neurológico	a. Convulsiones b. Psicosis
9. Compromiso hematológico	a. Anemia hemolítica b. Leucopenia <4000 x mm ³ c. Linfopenia <1500 x mm ³ d. Trombocitopenia < 100.000 mm ³
10. Alteraciones inmunológicas	a. Anticuerpos Anti-DNA nativo b. Anticuerpos anti-Sm c. Anticuerpos anti-fosfolipídicos demostrados por presencia de: 1. Anticuerpos Anticardiolipina de los isotipos IgG o IgM. 2. Anticoagulante lúpico positivo. 3. Serología luética falsamente positiva.
11. Anticuerpos antinucleares.	

Con el propósito de identificar pacientes en estudios clínicos, se dice que una persona tiene LES si cuatro o más de los 11 criterios están presentes, simultánea o serialmente, durante cualquier período de observación.

Tabla 4.

Es preciso enfatizar que estos criterios no son diagnósticos, ya que inicialmente puede haber compromiso de uno o pocos órganos y pueden pasar meses o años antes de que el paciente cumpla cuatro criterios para su clasificación como LES. Por el contrario, en algunas ocasiones, enfermedades como la lepra o la endocarditis bacteriana subaguda pueden tener cuatro o más de los criterios y ser equivocadamente considerados como pacientes con LES. El diagnóstico diferencial del LES incluye otras enfermedades autoinmunes, procesos infecciosos, tumorales, hematológicos, etc. Otras manifestaciones clínicas que hacen sospechar la presencia de LES, pero no están incluidas en los criterios de clasificación son la presencia de fiebre prolongada, malestar general, alopecia, fenómeno de Raynaud y vasculitis.

Al final, el diagnóstico de LES se hace tras una cuidadosa revisión de la historia clínica y del examen físico, asociada a exámenes de laboratorio de rutina y pruebas inmunológicas especializadas.

4.1. Evaluación inicial del paciente

Dadas las diversas manifestaciones clínicas del LES, tanto el médico de atención primaria como el especialista deben estar capacitados para sospechar y hacer el diagnóstico de la enfermedad. La evaluación inicial del paciente debe tener en cuenta las manifestaciones constitucionales de la enfermedad y el compromiso de los diferentes órganos mediante una historia clínica y un examen físico cuidadoso. Una vez se plantee la sospecha clínica de LES se debe realizar una evaluación de laboratorio inicial que incluya cuadro hemático, VSG, recuento de plaquetas, glicemia, uroanálisis, creatinina, serología luética (VDRL), pruebas de coagulación (tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina) y la determinación de anticuerpos antinucleares (AAN) (tabla 5).

El cuadro hemático puede revelar anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, hallazgos frecuentes en el LES e indicativos del grado de compromiso del sistema hematológico.

La VSG está frecuentemente elevada pero no refleja de forma adecuada el curso clínico de la enfermedad. El uroanálisis es la prueba más simple y utilizada con mayor frecuencia en el diagnóstico

de la nefritis lúpica. La presencia de proteinuria, hematuria o cilindruria sugiere la posibilidad de compromiso renal e indica la necesidad de estudios adicionales.

Diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico Evaluación Inicial	
-	Historia Clínica Detallada
-	Examen físico completo
-	Exámenes de Laboratorio
	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro hemático, • Glicemia • Recuento de Plaquetas • Uroanálisis • Creatinina
	<ul style="list-style-type: none"> • VSG • TPT • TP • AA • VDRL

Tabla 5.

La determinación de AAN por inmunofluorescencia indirecta, usando como sustrato células Hep-2, es el examen de laboratorio más utilizado en el diagnóstico de LES. Se consideran como positivos títulos aquellos iguales o superiores a la dilución de 1 :80 (6). Más del 95% de los pacientes con LES tiene AAN positivos, de manera que ante un cuadro clínico sospechoso, la no detección de AAN, realizada en un laboratorio confiable, es un fuerte argumento en contra del diagnóstico de LES.

Diversos factores influyen en el resultado de los AAN, entre los que se destacan el sustrato nuclear utilizado, el título, la selección de los pacientes y la prevalencia de otras enfermedades asociadas a AAN positivos.

La presencia de AAN positivos, por sí misma, no es diagnóstica de LES debido a que estos anticuerpos pueden detectarse en diversas entidades. El 5% de la población normal puede tener AAN a títulos bajos y hasta en un 30% de ancianos sanos (7-9). El valor predictivo positivo de los AAN varía del 11 al 35% en diferentes estudios (6). Una mayor selectividad para ordenar esta prueba no sólo mejoraría su valor predictivo positivo sino llevaría a una reducción del número de pruebas ordenadas, diagnósticos equivocados, remisiones innecesarias y tratamientos inútiles.

4.2. Evaluación especializada

Si la evaluación clínica y serológica del paciente es sugestiva de LES, éste será remitido para su evaluación posterior al Internista y/o Reumatólogo con la finalidad de:

- a) confirmar el diagnóstico de LES,
- b) determinar la extensión y gravedad del daño orgánico y
- c) desarrollar el plan de tratamiento a largo plazo.

La determinación de la extensión y gravedad del compromiso orgánico, así como su tratamiento, requieren de una coordinación interdisciplinaria entre el Internista y/o Reumatólogo y las diversas sub-especialidades de la Medicina para evaluar en cada caso si la afección orgánica se debe a la enfermedad, a alteraciones metabólicas, a efectos indeseables de los medicamentos, a infecciones o a enfermedades intercurrentes.

Cabe mencionar que en el LES diversos factores, como la actividad propia de la enfermedad, la insuficiencia renal, el tratamiento con corticosteroides a dosis altas y los inmunosupresores, facilitan la aparición de infecciones. Los órganos más afectados por procesos infecciosos son el tracto urinario, la piel, el sistema osteoarticular, los pulmones y el sistema nervioso central.

4.2.1. Laboratorio especializado

A este nivel, el especialista solicitará estudios adicionales como la determinación de anticuerpos anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, factor reumatoideo, anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) y estudios del complemento, C3 y C4, para apoyar o confirmar el diagnóstico clínico, establecer la presencia de subgrupos del LES o como determinantes de la actividad y pronóstico de la enfermedad (10) (**tabla 6**).

Los anticuerpos anti-DNA nativo se presentan en el 50-70% de los pacientes con LES, con una especificidad y valor predictivo positivo de

Evaluación especializada del paciente con sospecha de Lupus Eritematoso Sistémico

- Revaluación de:

Historia clínica
Examen físico
Laboratorio inicial

- Laboratorio adicional

Anti-DNA nativo	CH50
Anti-Sm	C3, C4
Anti-Ro	FR
Anti-La	Anticuerpos antifosfolípidicos
Otros (Anti-histona, Anti-RNP, etc)	

- Determinación de la extensión y severidad del compromiso sistémico, de acuerdo al órgano afectado. Requiere con frecuencia apoyo de diferentes subespecialidades.

- Plan de tratamiento

Tabla 6.

más del 95%. La presencia de estos anticuerpos, en general, refleja actividad en el LES, especialmente si están asociados a niveles de complemento bajos, pero se presentan suficientes excepciones para hacer que la determinación de sus niveles sea de valor limitado en muchos pacientes.

La asociación más estrecha de los anticuerpos anti-DNA nativo ha sido con la presencia de nefritis. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener niveles altos de estos anticuerpos y por largos períodos de tiempo sin presencia de compromiso renal.

Los anticuerpos contra el antígeno Sm se encuentran casi exclusivamente en el LES, pero están presentes sólo en un 20-30% de los casos. Los anticuerpos contra los antígenos Ro/SS-A y La/SS-B se encuentran en pacientes con LES o enfermedad de Sjögren. Están especialmente elevados en aquellos pacientes con fenómenos de fotosensibilidad, lupus cutáneo subagudo, en un subgrupo de pacientes con LES y deficiencia de los componentes iniciales del sistema del complemento y en el lupus neonatal.

Los AAF se encuentran presentes en el 30 al 50% de los pacientes con LES. Los AAF que deben solicitarse son el anticoagulante lúpico (AL) (determinado según las recomendaciones del Comité de Estandarización) (11) y los anticuerpos anticardiolipina (AAC) (isotipos IgG e IgM) (12). La presencia de anticuerpos contra otros fosfolípidos como fosfatidilserina, fosfatidilinositol o fosfatidiletanolamina suele correlacionarse con la presencia de AAC. Por tal razón no es precisa su determinación rutinaria, a menos que se trate de un paciente con alta sospecha clínica de SAF y

marcadores serológicos negativos. La determinación de los anticuerpos anti-beta2 glicoproteína 1 (cofactor de los AAF) no está disponible aún en nuestro medio. Pero en caso de estarlo, se recomienda su búsqueda en dos situaciones:

a) en pacientes con AAF positivos sin historia de trombosis o con trombosis antigua (>6 meses) sin tratamiento anticoagulante actual, ya que su presencia aumenta el riesgo de trombosis,

b) en los casos con sospecha clínica alta de SAF pero con AL y AAC negativos.

Otros anticuerpos pueden detectarse en paciente con LES, como los anti-RNP, antitiroglubulina, anti-microsomales, anti-histona, anti- proteína P y demás, se solicitarán de acuerdo a la situación clínica y al criterio del especialista.

4.2.2. Biopsia renal

El compromiso renal es el principal determinante del pronóstico del LES, por lo que se requiere una evaluación y seguimiento muy cuidadosos de la nefritis lúpica. Hay que destacar la importancia del uroanálisis, junto a la determinación de la creatinina y el BUN, la medición de la proteinuria en 24 horas y la depuración de creatinina que son estudios sensibles para detectar el compromiso renal.

Existe una gran controversia respecto a la realización de la biopsia renal. Mientras en algunos grupos su práctica es sistemática en todos los pacientes con LES, otros inician terapia empírica en los episodios iniciales de nefritis, dejando la realización de la biopsia para el estudio de la enfermedad renal refractaria, recidivante o de difícil control, especialmente para la identificación de pacientes que requieran terapia con inmunosupresores.

No obstante, hay un mayor acuerdo en realizar biopsia renal a los pacientes con evidencia de nefritis lúpica determinada por los exámenes de orina y sangre con el fin de clasificar el compromiso renal, determinar el grado de actividad o cronicidad de la lesión y adecuar el tratamiento. La biopsia renal se realiza por punción percutánea, preferiblemente con el paciente hospitalizado ; en raras ocasiones se requiere biopsia renal abierta.

La biopsia renal está indicada cuando hay evidencia de:

a. Alteración de la función renal (creatinina $>1,2$ mg% y disminución de la depuración de creatinina) demostrada al menos en dos ocasiones,

b. Alteración del sedimento urinario: hematuria, leucocituria o presencia de cilindros (descartando la infección)

c. Proteinuria superior a 500 mg en 24 horas demostrada al menos en dos ocasiones,

d. Pacientes con insuficiencia renal no terminal ya diagnosticada (con o sin biopsia previa), anteriormente controlados con función renal estable, que presente:

1. Deterioro de la función renal (aumento de la creatinina > 1 mg/mes durante dos meses)

2. Aumento comprobado de la proteinuria de >2 gramos/24 horas entre dos determinaciones

Las situaciones que pueden contraindicar la biopsia renal son :

- Monorrenos
- Alteración de la coagulación.
- Embarazo
- HTA no controlada
- Tumor renal
- Hidronefrosis
- Infección urinaria
- Quistes múltiples
- Insuficiencia renal avanzada

Es recomendable que el estudio histopatológico renal incluya, al menos, microscopía de luz e inmunofluorescencia, para determinar el tipo de lesión (**tabla 7**) y su grado de actividad o cronicidad (**tabla 8**).

Clasificación de la nefritis lúpica (Organización Mundial de la Salud)	
Clase I.	Normal o enfermedad de cambios mínimos (1-4%) a) Normal (por todas las técnicas) b) Normal por microscopía de luz pero se pueden demostrar depósitos por microscopio electrónico o de fluorescencia.
Clase II	Glomerulonefritis mesangial (20%) a) Ensanchamiento mesangial y/o leve hipercelularidad b) Hipercelularidad moderada
Clase III	Glomerulonefritis proliferativa focal (25%) a) Lesiones necrotizantes activas b) Lesiones activas y esclerosantes c) Lesiones esclerosantes
Clase IV	Glomerulonefritis proliferativa difusa (37%) a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosantes d) Con lesiones esclerosantes
Clase V	Glomerulonefritis membranosa (13%) a) Glomerulonefritis membranosa pura b) Asociada con lesiones de categoría II (a o b) c) Asociada con lesiones de categoría III (a - c) d) Asociada con lesiones de categoría IV (a - d)

Tabla 7.

Indices de actividad y cronicidad en la nefritis lúpica	
Indice de Actividad (rango 0-24)	Indice de Cronicidad (rango 0-12)
Cambios glomerulares	Cambios glomerulares
Hiper celularidad glomerular	Esclerosis glomerular
Infiltración leucocitaria	Medias lunas fibrosas
Cariorexix/necrosis fibrinoide	Medias lunas celulares
Cambios túbulo-intersticiales	Trombos hialinos, asas en alambre
Atrofia tubular	Cambios túbulo-intersticiales
Fibrosis intersticial	Inflamación túbulo-intersticial

A cada característica se le da un valor de 0 a 3+ (ausente, leve, moderado, severo). Los índices constituyen el valor sumatorio para las lesiones en cada una de las categorías de actividad o de cronicidad. Los valores para cariorrexix/necrosis y para las medias lunas celulares se multiplican por un factor de 2, teniendo en cuenta que son más ominosos.

Tabla 8.

5. TRATAMIENTO

5.1. Medidas de orden general

El tratamiento del LES es difícil por varios factores: la etiología de la enfermedad no está bien definida, en el momento actual no existe un tratamiento específico y la extraordinaria diversidad de las manifestaciones clínicas del LES y la evolución variable de la enfermedad no permiten establecer una guía terapéutica uniforme.

La terapia debe adecuarse individualmente a la actividad de la enfermedad y a la extensión y gravedad del compromiso orgánico. Los objetivos del tratamiento serán: controlar la actividad de la enfermedad, prevenir el daño orgánico, obtener la recuperación funcional del paciente, prevenir y tratar las complicaciones derivadas de la enfermedad y de los fármacos utilizados.

En lo que concierne al paciente es esencial la reincorporación a las actividades de la vida diaria en el hogar y el trabajo, con las dosis de medicación más baja posible (13). Durante la fase aguda, el paciente debe guardar reposo, según el grado de afectación orgánica que lo aqueje y evitar situaciones que le produzcan estrés físico y síquico. Una vez superado el brote agudo, el ejercicio regular ayuda a prevenir la debilidad muscular y la fatiga.

Muchos pacientes con LES tienen fotosensibilidad y se les debe recordar la importancia de evitar la exposición directa o indirecta al sol o a la luz fluorescente.

La aplicación de filtros solares de alta protección (factor 15 o mayor) efectivos contra rayos ultravioletas A y B ayudan a prevenir exacerbaciones y la aparición de erupciones por fotosensibilidad.

El tratamiento médico general, como el control de la hipertensión, la corrección de desequilibrios de líquidos y electrolitos, el tratamiento de las infecciones, de las hiperlipidemias y de los trastornos neurológicos forma parte del control integral del paciente con LES.

La terapia hormonal (anticonceptivos orales y terapia de suplencia) no están contraindicados, excepto en los casos que exista enfermedad renal activa, AAF positivos u otras contraindicaciones generales, como la historia de trombosis arteriales y venosas, tabaquismo e hiperlipidemia (14).

5.2. Tratamiento farmacológico

5.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos

El efecto terapéutico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) consiste en disminuir el dolor, la fiebre y la inflamación. La fiebre, artralgias, artritis y pleuropericarditis se pueden controlar adecuadamente con los AINE. No hay una diferencia significativa entre los diferentes AINE; además, existe una amplia variabilidad interindividual en la respuesta a estos medicamentos. La diferencia en la presentación de los efectos secundarios, junto con la duración de la acción, la preferencia del paciente y el costo determinan su elección.

La toxicidad de los AINE se manifiesta por dispepsia, sangrado o ulceración gástrica o intestinal, insuficiencia renal, eritemas, confusión y toxicidad hepática. Son factores de riesgo para la gastropatía por AINE la edad avanzada, historia de ulceración o sangrado digestivo, enfermedad cardiovascular y uso asociado de esteroides. (15). Para reducir la gastropatía por estas sustancias, se les debe informar a los pacientes acerca de los síntomas de irritación gástrica o sangrado, con instrucciones de suspender la medicación y contactar a su médico cuando haya efectos colaterales serios, tomar los AINE con las comidas y evitar la combinación de dos o más de ellos. La combinación de los AINE con un agente gastroprotector (por ejemplo, misoprostol) se debe considerar en pacientes ancianos o con antecedentes de ulceración o sangrado digestivo, que requieran estos medicamentos (16).

Todos los AINE pueden causar complicaciones renales, incluyendo insuficiencia renal reversible, necrosis papilar, nefritis intersticial y síndrome nefrótico. Los ancianos y los pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis o enfermedad renal previa y los que toman diuréticos tienen alto riesgo para estas complicaciones. Se recomienda informar a los pacientes sobre los signos de retención de líquidos, como ganancia de peso y edemas. Además, los AINE deben iniciarse a dosis bajas y luego incrementarlos gradualmente. Es prudente monitorizar la creatinina en pacientes de alto riesgo (15)

Las elevaciones leves y reversibles de las transaminasas hepáticas ocurren con cualquiera de los AINE, pero la aspirina es la más frecuentemente involucrada. Este efecto parece estar en relación con la actividad de la enfermedad y no se ha asociado con secuelas crónicas de importancia. Rara vez, medicamentos como el ibuprofen, el sulindac y el tolmetin se han asociado a episodios de meningitis aséptica recurrente (17)

5.2.2. Antimaláricos

Los antimaláricos tienen acción antiinflamatoria, inmunomoduladora y protectora de la piel. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero han demostrado ser beneficiosos en pacientes con manifestaciones cutáneas subagudas y crónicas, con respuestas adecuadas entre el 50 al 80% de los casos. Los antimaláricos son útiles también en el tratamiento de la artritis, la serositis leve y la fatiga, pueden prevenir la diseminación de una enfermedad leve a una más grave y no predisponen a infecciones oportunistas. Un estudio ha sugerido que la suspensión de los antimaláricos aumenta el riesgo de recaídas graves, con vasculitis, mielitis transversa y nefritis (18).

Los prescritos con mayor frecuencia son la cloroquina, la hidroxiclороquina y la primaquina a dosis de 250 mg, 200-400 mg y 100 mg al día, respectivamente. En general, la hidroxiclороquina es la mejor tolerada, con la más baja incidencia de efectos secundarios, aunque su precio es mucho mayor. Los efectos secundarios son raros; puede observarse toxicidad retiniana, dificultad para la acomodación, diversos síntomas gastrointestinales, miopatía, pigmentación anormal de la piel y neuropatía periférica (19). Los pacientes que reciben estos fármacos deben informar sobre cualquier síntoma visual, particularmente dificultad para ver completamente palabras o caras, intolerancia al resplandor, disminución de la visión nocturna y pérdida de la visión periférica. Es necesario un control oftalmológico, que incluya un estudio del fondo de ojo, medición de la agudeza visual y examen con lámpara de hendidura; este examen debe ser realizado por un oftalmólogo en intervalos de seis meses a un año.

La evaluación oftalmológica antes del tratamiento no es recomendada en pacientes menores de 40 años, sin historia personal o familiar de enfermedad ocular (15). Se ha sugerido que el riesgo de toxicidad retiniana se reduce sustancialmente cuando la dosis de hidroxiclороquina no sobrepasa los 6,5 mg/Kg/día y 4 mg/Kg/día para la cloroquina, cuando la duración de la terapia no excede de los 10 años y cuando no haya evidencia de insuficiencia renal, ya que estas medicaciones, particularmente la hidroxiclороquina, son eliminadas por vía renal. El mayor riesgo de toxicidad retiniana ocurre combinando una dosis acumulativa de 800 gramos y más de 70 años de edad (20).

5.2.3. Corticosteroides

Los corticosteroides tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Los esteroides se pueden aplicar por vía tópica para el control de las manifestaciones cutáneas. A dosis bajas (menores de 15 mg de prednisona) se utilizan para el tratamiento de citopenias leves, pleuropericarditis y artritis que no responden al tratamiento con AINE y también como medicaciones "puente" para acompañar el período de latencia de la cloroquina (21).

Las dosis altas de esteroides (mayores de 30 mg de prednisona al día, o su equivalente) se utilizan para el tratamiento de citopenias, pleuropericarditis, glomerulonefritis y otros compromisos viscerales graves. La dosis puede darse en forma fraccionada, inicialmente 3 a 4 veces al día, pasándola

a una sola toma en la mañana cuando el cuadro clínico se ha controlado. En caso de no presentarse respuesta clínica adecuada, la dosis puede aumentarse a 1-2 mg/Kg de peso o adicionar inmunosupresores. Una vez alcanzado el efecto benéfico se inicia la reducción progresiva.

Los pulsos o bolos de metilprednisolona (250-1000 mg al día durante tres a cinco días consecutivos), se usan en situaciones seleccionadas, como compromiso renal, neurológico o pulmonar que no responda a dosis altas de esteroides por vía oral.

Los efectos adversos de los esteroides son múltiples y aumentan con la dosis y la duración del tratamiento. Por ello, se deben utilizar las dosis mínimas necesarias y por el menor tiempo posible. Entre los efectos indeseables se encuentran: aumento de peso, retención de líquidos, facies cushingoides, hipertensión, diabetes, aterosclerosis, glaucoma, cataratas, necrosis ósea aséptica (especialmente de la cabeza femoral) e infección.

A los pacientes se les debe informar sobre los efectos secundarios potenciales de los corticoides, de la importancia de tomar la medicina en la forma indicada, de los ajustes necesarios para minimizar los efectos adversos y del peligro de la suspensión abrupta del fármaco en un paciente que lo haya usado crónicamente, por el riesgo de insuficiencia suprarrenal. Para evitar la toxicidad de los esteroides se debe controlar periódicamente el peso, la presión arterial y los niveles de glicemia y colesterol. Los pacientes mayores de 65 años deben tener un examen oftalmológico completo con tonometría para detectar tempranamente la presencia de glaucoma (15).

La terapia con glucocorticoides a dosis mayores de 7,5 mg diarios por períodos de seis meses o más lleva a la pérdida de hueso trabecular en la columna vertebral, la cadera y el antebrazo. La prevención de la osteoporosis inducida por esteroides incluye el uso de la mínima dosis efectiva, modificaciones en el estilo de vida, un programa de ejercicios durante 30 a 60 minutos al día y suplemento de calcio (0,5-1 gramo al día) y vitamina D. (22). El tratamiento con esteroides a dosis altas, por largos períodos de tiempo, puede causar trastornos del metabolismo de los lípidos que aumentan el riesgo de aterosclerosis coronaria, aún en enfermos jóvenes, especialmente si existen otros factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión arterial, el tipo de personalidad, etc. En estas condiciones no es rara la aparición de cardiopatía isquémica, acompañada o no de infarto, para cuya prevención es necesario instituir una dieta adecuada, actividad física y medicamentos hipocolesterolemiantes.

Se recomienda antes de iniciar el tratamiento la realización de la prueba de tuberculina. Si el resultado es positivo (superior a 10 mm), practicar radiografía para descartar enfermedad tuberculosa y dar tratamiento profiláctico con Isoniacida, 300mg/día, durante 12 meses. En caso de encontrarse enfermedad activa, tratarla. Si no hay enfermedad activa o si la prueba de tuberculina es negativa se debe efectuar control clínico (23).

5.2.4. Inmunosupresores

Los inmunosupresores más utilizados en el tratamiento del LES son la ciclofosfamida, la azatioprina y, ocasionalmente, el metotrexate (tabla 9).

Drogas inmunosupresoras e inmunomoduladoras usadas en el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico.

Droga	Dosis	Observaciones
Ciclofosfamida	Oral: 1-2 mg/Kg/día IV: 750mg/m ² de superficie corporal mensualmente por 6 meses. Continuar cada tres meses hasta completar 2 años de tratamiento*	Después de la administración del primer bolos, cuadro hemático a los 15 días. Ajustar próxima dosis de acuerdo al siguiente esquema: No. Leucocitos entre 3000-5000/mm ³ : igual dosis. No. Leucocitos <3000 /mm ³ : 0,5 g/m ² . No. Leucocitos >5000 /mm ³ : 1 g/m ²
Azatioprina	1-2 mg/Kg/día	Puede administrarse durante el embarazo
Metotrexate	7,5 - 15 mg/semana	
Ciclosporina	Inicial: 5-7 mg/Kg día Mantenimiento: Mínima eficaz, no excediendo de 5 mg/Kg/día	
Inmunoglobulina endovenosa	400 mg-1 g/Kg/ durante 3-5 días	

* La Ciclofosfamida puede administrarse en 150 cc de dextrosa al 5% en un período de 30 a 60 minutos. Debe asegurarse una hidratación adecuada (3000-4000 mL/día) y antieméticos si se presenta náusea o vómito.

Tabla 9.

El uso de estos medicamentos, que tienen una alta incidencia de efectos adversos, está indicado cuando la enfermedad es muy grave con peligro para la vida del paciente y no hay respuesta adecuada al uso de altas dosis de prednisona o bolos de metilprednisolona, cuando hay recurrencia del compromiso de un órgano al intentar reducir las dosis, cuando se requieren dosis de mantenimiento de esteroides inaceptablemente altas por sus efectos colaterales y en las glomerulonefritis proliferativas difusas en las cuales hay una mejor respuesta cuando se dan conjuntamente con esteroides (24).

5.2.4.1. Ciclofosfamida

La ciclofosfamida puede administrarse por vía oral a una dosis de 1-2 mg/Kg o en forma de bolos intravenosos de 750-1000 mg/M² de superficie corporal, mensualmente durante seis meses y posteriormente en forma trimestral durante dos años. El efecto inhibitorio máximo sobre la médula ósea se observa a los 10-14 días con una recuperación completa al mes ; las dosis subsecuentes deben titularse de acuerdo a los controles de recuento leucocitario. Se están explorando otras formas de administración de los bolos de ciclofosfamida, a menores dosis y por tiempos más cortos con la finalidad de disminuir los efectos secundarios (24).

El uso combinado de ciclofosfamida con glucocorticoides se ha afianzado en el tratamiento de las manifestaciones graves del LES, como la nefritis

lúpica y otras manifestaciones orgánicas, pero predispone a la aparición de infecciones (25,26).

Otros efectos adversos de la ciclofosfamida incluyen la infertilidad, la azoospermia y la amenorrea que aumentan con la duración del tratamiento, la dosis y la mayor edad del paciente. La cistitis hemorrágica, la fibrosis de la vejiga y el carcinoma de células transicionales de la vejiga se observan en mayor grado con el uso de ciclofosfamida oral y se atribuyen en parte a la excreción renal de un metabolito de la ciclofosfamida: la acroleína.

La ciclofosfamida se asocia también con una mayor incidencia de neoplasias, especialmente cutáneas y hematológicas, efectos teratogénicos y caída del cabello.

Los bolos de ciclofosfamida inducen con frecuencia náusea y vómito que se controlan con el uso profiláctico de antieméticos.

5.2.4.2. Azatioprina

Se utiliza por vía oral, a dosis de 1-2 mg/Kg/día. Se ha empleado en el tratamiento del LES durante más de 20 años. Puede ser útil como ahorrador de esteroides en aquellos pacientes que requieran altas dosis para controlar la actividad de la enfermedad o presenten efectos adversos graves. Es menos tóxica que la ciclofosfamida y podría ser una alternativa a ésta en determinados casos. Sus efectos adversos incluyen aumento en la frecuencia de infecciones, neoplasias, leucopenia, ulceraciones orales, anemia, trombocitopenia y raramente hepatotoxicidad con daño hepatocelular o colestasis biliar (24).

5.2.4.3. Metotrexate

Es uno de los fármacos de primera elección en la tratamiento de la artritis reumatoidea. Se ha utilizado esporádicamente en el LES para el tratamiento de formas articulares resistentes a los AINE, como ahorradores de esteroides, pero no se han realizado estudios controlados con esta medicación. La dosis de mantenimiento es de 7,5 a 15 mg/semana. Puede provocar anorexia, náusea, vómito, cólicos abdominales y alteración de las pruebas de función hepática. Otros efectos colaterales incluyen supresión de la medula ósea, toxicidad pulmonar y fibrosis hepática.

Aun cuando es una droga ampliamente utilizada y generalmente bien tolerada, debe hacerse un control estrecho del cuadro hemático y plaquetas mensualmente y pruebas de función hepática a intervalos de 4-8 semanas (27)

5.2.5. Otras terapéuticas

La plasmaféresis es una técnica en la cual se extrae plasma de la circulación y se devuelven los componentes celulares a la misma. Extrae complejos inmunes, anticuerpos y componentes del sistema del complemento de la circulación. Es un procedimiento costoso, no exento de riesgos (infecciones, consumo de proteínas y de factores de la coagulación) y sobre el cual los estudios clínicos no son concluyentes. Produce cambios serológicos inmediatos y debe utilizarse junto con inmunosupresores y esteroides para evitar un efecto de rebote.

Fármacos como la ciclosporina, la gamaglobulina intravenosa, la talidomida, el danazol y la dapsona se utilizan ocasionalmente y pueden ser una alternativa en casos muy seleccionados.

5.3. Tratamiento de las manifestaciones específicas del Lupus Eritematoso Sistémico

5.3.1. Alteraciones dermatológicas

El tratamiento inicial incluye instrucciones para evitar la luz solar (directa o indirecta) y otras fuentes de radiación ultravioleta, la eliminación de fármacos potencialmente peligrosos como los diuréticos, piroxicam, etc. Se recomiendan vestidos adecuados y filtros solares con un factor de protección de 15 o mayor, resistentes al agua o al sudor, que sean efectivos contra la luz ultravioleta A y B. Deben utilizarse unos treinta minutos antes de la exposición solar y reaplicarlos con frecuencia.

Las lesiones cutáneas agudas con frecuencia acompañan a otras manifestaciones sistémicas y responden al tratamiento de éstas.

Los pacientes con lupus subagudo y crónico generalmente tienen un buen pronóstico; sin embargo cuando una lesión discoide presenta cicatrización, existe poca posibilidad para revertirla: la mejor estrategia para el lupus discoide es una terapia temprana y agresiva que evite la cicatrización.

El tratamiento local inicial usualmente incluye un esteroide tópico en forma cíclica para minimizar los efectos secundarios, tales como la atrofia cutánea y las telangiectasias. Se sugiere un régimen de dos aplicaciones diarias, durante dos semanas, seguido de dos semanas de descanso. Se recomiendan esteroides de baja potencia, como hidrocortisona, para las lesiones faciales, de potencia intermedia para las lesiones de las extremidades y el tronco y preparaciones fluoradas de alta potencia para las lesiones de palmas y plantas.

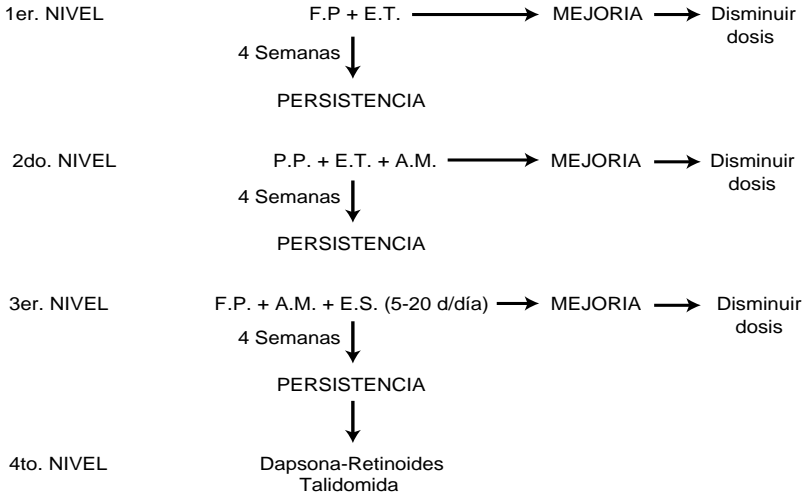
Los esteroides intralesionales son una terapia local muy efectiva en algunos casos aislados. Cuando las lesiones son numerosas no es tratamiento seguro ni recomendable, porque puede presentarse atrofia de la piel y cambios pigmentarios (28).

Cuando las lesiones cutáneas no se controlan apropiadamente con esteroides tópicos se recomienda asociar cloroquina (200 mg/día) o hidroxicloroquina (400 mg/día), que deben ser utilizadas entre 4 a 8 semanas para esperar una respuesta benéfica. Si no es así, se añaden corticosteroides, a dosis de 0,25 a 0,5 mg/Kg/día durante 15 días, con reducción posterior de la dosis según respuesta (29).

Los retinoides sintéticos, la dapsona, la clofazimina y la talidomida han sido utilizados en casos resistentes. Todos estos agentes tienen importantes efectos secundarios y su uso debe ser indicado por personal experimentado y bajo estricto control clínico y de laboratorio(29,30) (**tabla 10**). .

NIVEL DE EVIDENCIA III.1, III.2, III.3 Y IV (RECOMENDACIONES GRADO B Y C)

Tratamiento de las manifestaciones cutáneas (subagudas y crónicas)



F.P: Fotoprotección.
 E.T: Esteroides Tópicos.
 A.M: Antimaláricos (Cloroquina 250 mg/día ó Hidroxicloroquina 400 mg/día)
 E.S: Esteroides Sistémicos. (Prednisona 5-20 mg/día).

Tabla 10.

5.3.2. Alteraciones musculoesqueléticas

En general, estas alteraciones responden a los AINE. El empleo concomitante de antimaláricos controla la mayoría de los pacientes y tiene efecto benéfico adicional sobre la piel. En ocasiones, el uso de pequeñas dosis de esteroides (5-10 mg/día) controla los casos resistentes. Estudios no controlados indican que el metotrexate puede ser utilizado en artritis que no responden al tratamiento anterior (31). En casos de dolor articular persistente o desproporcionando al grado de inflamación, hay necesidad de tener en cuenta la ocurrencia de necrosis avascular y artritis séptica (tabla 11).

Usualmente, la miositis en el LES acompaña a las otras manifestaciones de la enfermedad. Si la debilidad muscular es de importancia clínica se administran esteroides a una dosis que disminuyan la debilidad y consigan mantener las enzimas musculares dentro de los valores normales. Ocasionalmente es difícil diferenciar la miositis del LES de la secundaria al tratamiento con esteroides o antipalúdicos. El dolor a la palpación de las masas musculares y la elevación de las enzimas musculares es frecuente en las miositis por LES pero no en la miopatía esteroidea.

NIVEL DE EVIDENCIA III.1, III.2, III.3 Y IV (RECOMENDACIONES GRADO B Y C)

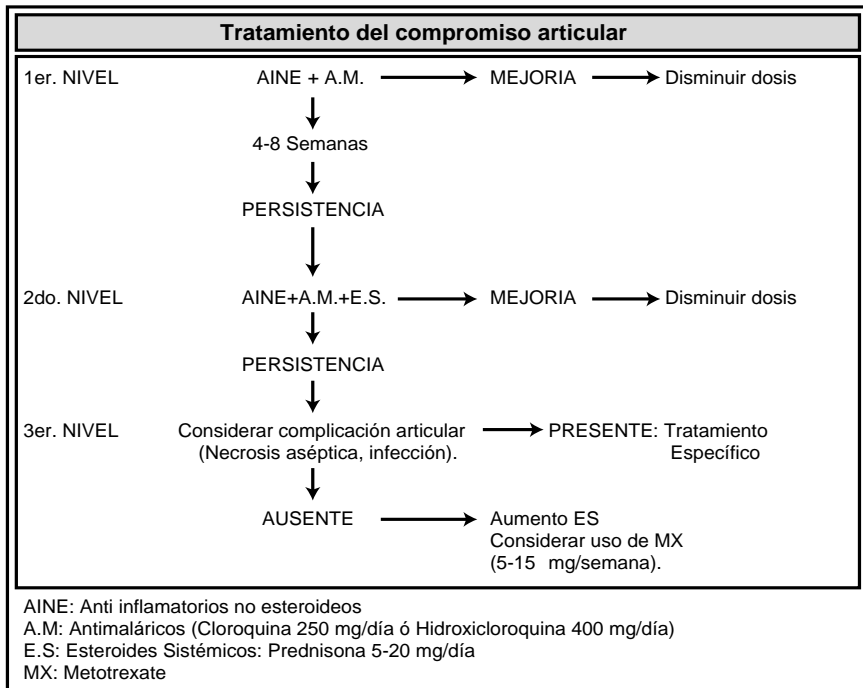


Tabla 11.

5.3.3. Alteraciones hematológicas

La anemia del tipo observado en enfermedades crónicas se corrige con el tratamiento para controlar la actividad de la enfermedad. Si se establece que es una anemia hemolítica autoinmune se administra prednisona a las dosis de 1-2 mg/Kg/día, dividida en tres o cuatro dosis, durante cuatro semanas, con lo que se obtiene una mejoría en el 75% de los casos. Si la respuesta no es favorable, se administran bolos de ciclofosfamida en la dosis establecida, mensualmente durante 4 a 6 meses, con mejoría entre el 40 al 60% de los casos así tratados.

En caso de resistencia al tratamiento mencionado se ha encontrado en ensayos clínicos no controlados que la administración de inmunoglobulina intravenosa (1 g/Kg/día durante cinco días) o Danazol (400 mg/día/2 semanas) puede tener un efecto favorable para la corrección de la anemia. La transfusión sanguínea de glóbulos rojos empaquetados debe hacerse en forma individual, de acuerdo al criterio médico, teniendo en cuenta que este procedimiento debe ser en lo posible la última alternativa para mejorar el estado general o compensar el desequilibrio hemodinámico (32) (**tabla 12**).

El tratamiento de la leucopenia depende de la cantidad absoluta de granulocitos:

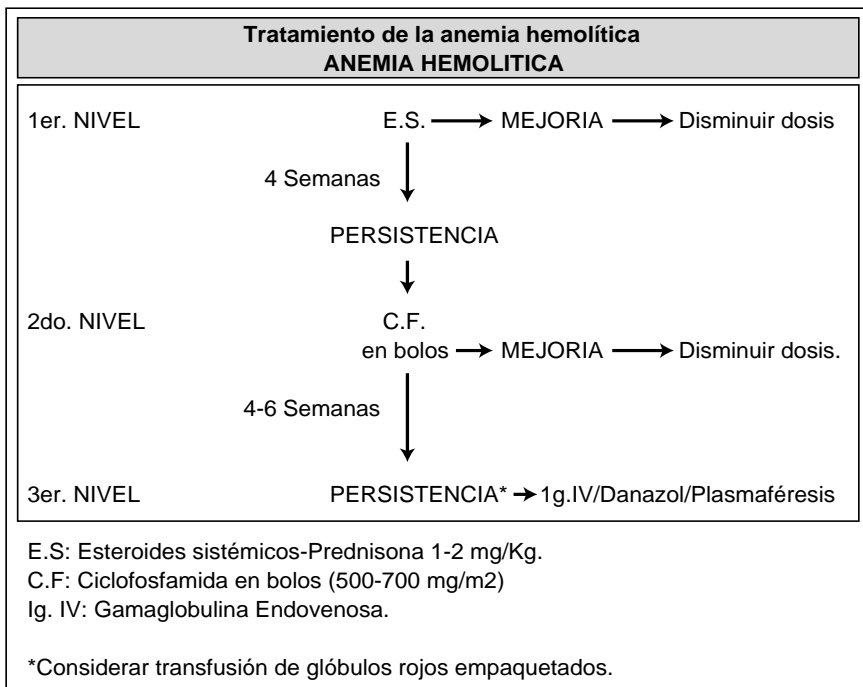


Tabla 12.

a) Si el recuento de neutrófilos es mayor de 600/mm³ se indica sólo observación y seguimiento.

b) Si los neutrófilos son menos de 600 mm³, debe darse prednisona a la dosis de 1 mg/Kg/día durante dos a 4 semanas, dependiendo de la respuesta.

El tratamiento de la trombocitopenia depende de la cantidad absoluta de plaquetas:

a) Si el recuento plaquetario es mayor de 50.000/mm³ generalmente no presenta manifestaciones de sangrado a menos que exista disfunción plaquetaria inducida por el LES y/o medicamentos.

b) Si el número de plaquetas es de 30 a 50.000/mm³ utilizar prednisona a la dosis de 0,5 mg/Kg/día entre dos a cuatro semanas.

c) Si el recuento plaquetario es menor de 30.000/mm³, prednisona a la dosis de 1 mg/Kg/día durante el mismo período de tiempo. En caso de no obtener una respuesta favorable se añaden bolos de ciclofosfamida a la dosis indicada mensualmente durante 6 meses o azatioprina (1-2 mg/Kg/día).

En situaciones de resistencia a lo anterior puede ser útil la administración de inmunoglobulina intravenosa (1 g/Kg/día) durante cinco días y/o danazol. En la eventualidad de tener un sangrado activo (evento raro, menos

del 5% de los casos) o en la preparación de una emergencia quirúrgica se utiliza la transfusión de concentrado de plaquetas (8 a 12 unidades) (**tabla 13**).

NIVEL DE EVIDENCIA III.1, III.2, III.3 Y IV. (RECOMENDACIONES GRADO B Y C)

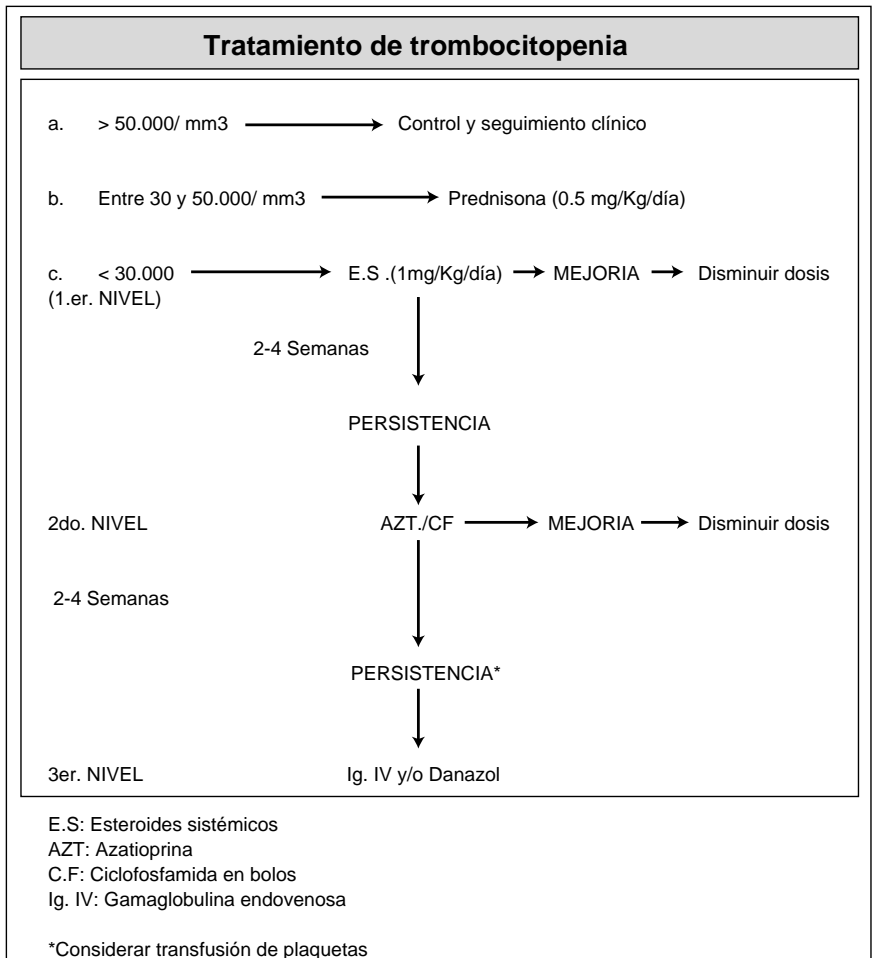


Tabla 13. Tratamiento del compromiso hematológico.

5.3.4. Alteraciones renales

La terapia para la nefritis lúpica se hace en forma individualizada. Diferentes factores como el grado de edema, las anomalías en el sedimento urinario, la intensidad de la proteinuria, la función renal y los hallazgos en la biopsia deben tenerse en cuenta para tomar las decisiones terapéuticas. Es muy importante seguir los principios generales que se aplican en el

tratamiento de la enfermedad renal, como el uso de diuréticos para eliminar el exceso de líquidos, el control adecuado de la hipertensión arterial y las modificaciones de la dieta para controlar la ingesta de sodio, potasio, proteínas y calorías.

Las principales fármacos utilizados en el tratamiento específico de la nefritis lúpica son los corticosteroides y los inmunosupresores.

Los corticoides se han utilizado desde hace aproximadamente cuatro décadas para el tratamiento de la nefritis. Se emplean, en general, dosis altas de esteroides por vía oral o intravenosa hasta que se logra una mejoría. Luego se reducen en forma lenta bajo cuidadosa observación médica con el fin de prevenir recaídas.

Los corticosteroides en dosis bajas o moderadas se utilizan solos como terapia inicial en pacientes con glomerulonefritis mesangial o proliferativa focal leve. En algunos casos de glomerulonefritis proliferativa focal se logra mejoría con dosis de prednisona de 1 mg/Kg/día durante dos meses, disminuyendo progresivamente la dosis para reducir el riesgo de toxicidad por esteroides. Las drogas citotóxicas como la ciclofosfamida o azatioprina son utilizadas en los pacientes que no responden adecuadamente a los esteroides o en caso de glomerulonefritis proliferativa.

Los bolos de metilprednisolona se han utilizado como terapia intensiva inicial en pacientes con nefritis lúpica asociada a otras manifestaciones agudas y graves de la enfermedad o en caso de existencia de signos de actividad intensa en la biopsia renal (proliferación extracapilar) (21)

Diferentes regímenes que incluyen fármacos citotóxicos han mostrado ser más eficaces que la prednisona sola para controlar los signos clínicos de la nefritis lúpica proliferativa difusa (33,34), en reducir la cicatrización renal (35) y el riesgo de insuficiencia renal terminal, aunque al parecer no se reduce la mortalidad total(36,37). Entre las diferentes combinaciones, la asociación de prednisolona con ciclofosfamida endovenosa en bolos parece presentar uno de los más favorables índices terapéuticos a pesar de las complicaciones asociadas con su uso (38,39) (**tabla 14**).

Por el riesgo de infertilidad asociada a la ciclofosfamida, en mujeres jóvenes que contemplan embarazos en el futuro, se recomienda considerar con la paciente la alternativa de iniciar la combinación de azatioprina más prednisona como tratamiento de la glomerulonefritis proliferativa difusa.

La respuesta al tratamiento en la nefropatía membranosa es incierta pero se puede considerar el uso de corticoides y ciclofosfamida, además de la utilización de otros medicamentos que reducen la proteinuria como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Se han ensayados otros tratamientos, como la ciclosporina, la plasmaféresis y la administración de agentes biológicos que por lo general no han demostrado efectividad en la nefritis lúpica.

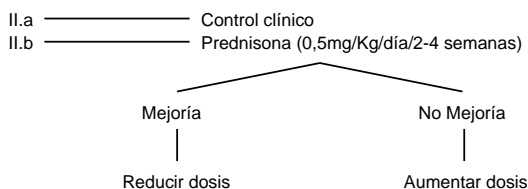
A pesar del tratamiento, algunos pacientes con nefritis lúpica presentan pérdida progresiva de la función renal y llegan a insuficiencia renal terminal (IRT) que requiere terapia de soporte como la diálisis y el trasplante renal.

Las modalidades dialíticas utilizadas son la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Entre 10 al 28% de los pacientes con nefritis lúpica que

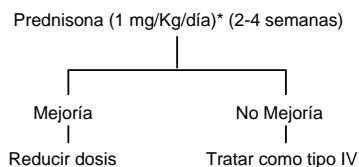
Tratamiento de la nefritis lúpica

1. Riñón normal (I) — Sin tratamiento

2. Glomerulonefritis mesangial (II)



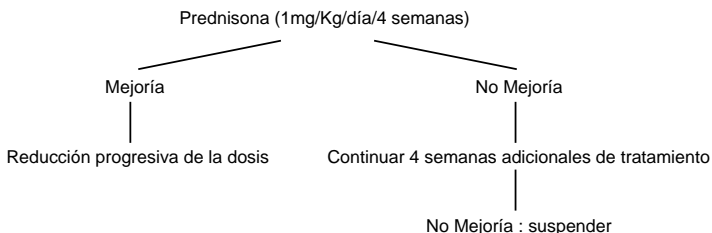
3. Glomerulonefritis proliferativa focal (III) :



4. Glomerulonefritis proliferativa difusa (IV)

Prednisona (1mg/Kg/día)+ Bolo de Ciclofosfamida (0,75-1gXm2 de superficie) mensualmente por 6 meses. Continuar bolo trimensual de ciclofosfamida hasta 2 años de tratamiento. En mujeres jóvenes considerar la combinación Prednisona (1 mg/Kg/día) y Azatioprina (1-2 mg/Kg/día)

5. Glomerulonefritis membranosa (V)



Síndrome nefrótico grave : — Bolo de CFM/6 meses

• En caso de proliferación extracapilar (formación de medias lunas en más del 50% de los glomérulos) se añaden bolos de Metilprednisolona (0,5-1 gramo IV/3 días)

Tabla 14.

desarrollan IRT y requieren diálisis recuperarán suficiente función para suspenderla. Actualmente, la supervivencia a cinco años de los pacientes lúpicos tratados con diálisis es similar a la observada en la población no lúpica, es decir entre el 80 al 90% (40). La mayoría de las muertes en IRT son consecuencia de infecciones y se presentan en los primeros tres meses

de iniciación de la diálisis (39). Se ha demostrado que el trasplante renal es una terapia viable para pacientes con LES e IRT, observándose además una menor actividad de la enfermedad y una baja probabilidad de recurrencia de la nefritis lúpica en el riñón trasplantado (41).

NIVEL DE EVIDENCIA I , II y III. (RECOMENDACIONES GRADO A y B)

5.3.5. Alteraciones neurosiquiátricas

El tratamiento del lupus neurosiquiátrico difiere según el tipo de presentación, su gravedad y la naturaleza del proceso de base, por lo que es necesario realizar las pruebas pertinentes con el fin de establecer el diagnóstico preciso (42).

Los corticosteroides en bolos son la terapia de primera línea para las principales manifestaciones neurológicas graves. Sin embargo, las decisiones sobre su uso se realizan sin evidencias procedentes de ensayos clínicos controlados. En algunas series se han utilizado bolos de ciclofosfamida en casos graves (cerebritis, mielitis transversa, coma) o en los que no responden a los esteroides o presentan recaídas cuando se reducen las dosis.

Con base en algunos informes se ha propuesto la utilización de plasmáferesis e inmunoglobulina endovenosa, como terapias alternativas en pacientes lúpicos con manifestaciones neurosiquiátricas graves (tabla 15).

En pacientes con trombosis de los vasos cerebrales y ausencia de

Tratamiento del lupus neurosiquiátrico	
■	Cefalea: Sin alteraciones neurológicas focales: es suficiente administrar analgésicos convencionales.
■	Alteraciones moderadas: Alteraciones de conducta, trastorno psicológicos o depresivos moderados. Es necesario un tratamiento sintomático, sin necesidad de corticoides, en cooperación interdisciplinaria con siquiatra.
■	Alteraciones graves: Cuadros convulsivos repetidos, Síndrome orgánico cerebral, alteraciones de la conciencia con psicosis, manifestaciones neurológicas focales y mielitis transversa. El tratamiento de elección es la METILPREDNISOLONA en forma de bolos (0.5-1g/día/3 días). Posteriormente continuar a 1 mg/Kg/día hasta cumplir 4 semanas. Reducirla progresivamente de acuerdo a evolución. Agregar bolo de ciclofosfamida si no hay respuesta a los esteroides o se presentan recaídas al disminuir la dosis de esteroides.
■	Crisis convulsivas aisladas y episodios psicóticos moderados: Prednisona a dosis más bajas (20 - 40 mg/día). En estos casos, siempre debe asociarse medicación complementaria específica (Hidantoínas, Barbitúricos, Fenotiazinas) a las dosis recomendadas. Se debe descartar siempre una causa secundaria (infecciosa, metabólica, hipertensiva, fármacos, etc.). Fundoscopia, punción lumbar y examen de LCR, EEG, TAC y RNM de acuerdo a la situación clínica.

Tabla 15.

actividad lúpica generalizada la terapia debe basarse en anticoagulación. El uso de inmunosupresores no está claramente justificado en éstos casos (2).

NIVEL DE EVIDENCIA III.3 y IV (RECOMENDACIONES GRADO C)

5.3.6. Alteraciones pulmonares

El compromiso pleuropulmonar en el LES es muy variado. La serositis responde bien a la administración de AINE. Si no hay una mejoría después de tres días de tratamiento se añaden corticosteroides a la dosis de 0,25 a 0,5 mg/Kg. La toracocentesis está raramente indicada a menos que la etiología del derrame pleural no sea clara o en presencia de compromiso pulmonar concomitante.

La neumonitis lúpica y la hemorragia pulmonar no son complicaciones frecuentes en el LES. En presencia de un infiltrado hay necesidad de excluir por los métodos apropiados la presencia de infección, insuficiencia cardíaca o uremia que pueden producir cambios radiológicos semejantes. El síndrome de Goodpasture, vasculitis como la granulomatosis de Wegener y la poliangeitis microscópica, la hemosiderosis pulmonar y otras enfermedades del tejido conjuntivo, como la púrpura de Schonlein-Henoch, pueden producir hemorragia intra-alveolar al igual que el LES y deben descartarse apropiadamente (43).

Aun cuando no se han realizado estudios controlados, los glucocorticoides se aceptan como la primera línea de terapia para los pacientes con compromiso parenquimatoso pulmonar agudo. Para la neumonitis lúpica se utiliza la prednisona a una dosis inicial de 1 mg/Kg/día.

Los pulsos de metilprednisolona parecen ser efectivos en el tratamiento de la hemorragia pulmonar aguda (44) La adición de azatioprina o ciclofosfamida se aconseja en caso de pacientes críticamente enfermos o que no responden a los glucocorticoides (45). La plasmaféresis como una terapia adyuvante a la inmunosupresora se ha usado en pacientes que se están deteriorando rápidamente (46). La decisión de usar esta terapia debe hacerse con prontitud dada la tendencia de estos síndromes a avanzar rápidamente, conduciendo a insuficiencia respiratoria y muerte. A pesar de los mejores esfuerzos, la mortalidad para ambos síndromes está entre el 50-90% (47).

El tratamiento de soporte de los pacientes con compromiso pulmonar grave y que requieran ventilación mecánica es similar al de pacientes en estado crítico y con el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y es, por supuesto, de igual o mayor importancia que el farmacológico.

En los pacientes con enfermedad pulmonar crónica es necesario discriminar entre una alveolitis inflamatoria y una fibrosis pulmonar crónica. Los esteroides pueden ser de ayuda en la alveolitis inflamatorias, de acuerdo a algunas descripciones de casos (48).

En algunos pacientes con pulmón pequeño se han descrito efectos beneficiosos con la combinación de prednisona y agonistas beta-miméticos inhalados (49).

La hipertensión pulmonar debida al LES es afortunadamente rara y su tratamiento es difícil, insatisfactorio y requiere de un manejo interdisciplinario con centros experimentados en esta patología. Los pacientes necesitan terapia de soporte que incluye control de factores contributorios como hipoxemia, hipercapnia y acidosis; administración de oxígeno para mantener la tensión de oxígeno superior a 60 mm de Hg o la saturación de

oxihemoglobina superior al 90% y el uso de digitálicos, diuréticos y restricción de sodio cuando se presente insuficiencia cardíaca congestiva. Estudios preliminares no controlados, han mostrado un efecto variable de los bloqueadores de los canales del calcio en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (50). El Iloprost es un análogo estable de la prostaciclina que se ha utilizado en infusión continua a dosis de 2 ng/Kg/minuto en situaciones agudas para reducir la hipertensión pulmonar. Su infusión continua ofrece mejoría sintomática y hemodinámica y, al parecer, ventajas a largo plazo en la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar avanzada (51) (**tabla 16**).

NIVEL DE EVIDENCIA III.3 y IV. (RECOMENDACIONES GRADO C)

Tratamiento del compromiso pulmonar	
Pleuritis	—————>AINE —————> Prednisona (0.25-0,5mg/Kg/día)
Hemorragia pulmonar	—————> Bolo de Metilprednisolona y Ciclofosfamida - Plasmaféresis
Neumonitis	—————> Prednisona (1 mg/Kg/día)
Pulmón Pequeño	—————> Prednisona (0,5 mg/Kg/día) y Betamiméticos inhalados
Hipertensión Pulmonar	—————> Terapia de soporte Bloqueadores del calcio Análogos de la prostaciclina Endovenosos Anticoagulación (especialmente en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos)
<p>Descartar por los métodos apropiados otras causas de compromiso pulmonar como infección, uremia, coagulopatía, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, embolismo pulmonar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no hay respuesta a las 48-72 horas administrar prednisona. En caso de derrame pleural importante, iniciar esteroides a la dosis de 1 mg/Kg/día. 	

Tabla 16.

5.3.7. Alteraciones cardiovasculares

Las anormalidades cardíacas contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con LES. A veces es difícil diferenciar entre las manifestaciones cardíacas de la enfermedad y los síntomas no cardíacos como el espasmo o reflujo gastroesofágico, pleuritis, neumonitis, pericarditis, costochondritis y otras causas de dolor torácico.

El tratamiento de la pericarditis depende de su intensidad. Los pacientes con síntomas leves y un pequeño derrame o sin él, pueden ser tratados con AINE. Si éste falla o el derrame es más importante, la administración de 20 a 40 mg de prednisona es usualmente efectiva. Si el paciente está

críticamente enfermo, se necesitan altas dosis de esteroides por vía parenteral. Casi nunca se requiere practicar pericardiocentesis, un procedimiento pobremente tolerado en estos pacientes. Este drenaje debe realizarse en situaciones que pongan en peligro la vida del paciente como la inminencia de un taponamiento cardíaco o cuando es necesario excluir una pericarditis infecciosa.

La miocarditis lúpica es muy rara y el diagnóstico es a menudo difícil de hacer clínicamente, porque otros factores pueden llevar a insuficiencia cardíaca, como anemia, hipertensión arterial, infecciones, enfermedad valvular, retención de líquidos, etc. La miocarditis aguda lúpica debe ser tratada con prednisolona, a dosis de 1 mg/Kg/día, con disminución progresiva de acuerdo a la respuesta. En caso de requerirse digitalización, efectuarse con cautela por la posibilidad de desarrollarse episodios de taquicardia ventricular.

La lesión valvular es frecuente en pacientes con LES, pero raramente conduce a cambios hemodinámicos significativos. Cuando existan las indicaciones (p.ej. fibrilación auricular, aurícula grande), se recomienda anticoagulación oral con warfarina por largo tiempo como prevención antiembólica (52). En algunos casos de valvulopatía asociada a AAF se ha descrito el efecto beneficioso de los corticosteroides (53).

Los pacientes con LES, hipertensos, hipercolesterolémicos y tratados con esteroides, tienen con frecuencia aterosclerosis acelerada y pueden desarrollar enfermedad coronaria. El tratamiento de estos factores de riesgo y el uso racional de los esteroides contribuyen a prevenir esta complicación (tabla 17).

NIVEL DE EVIDENCIA III.3 y IV. (RECOMENDACIONES GRADO C)

Tratamiento del compromiso cardíaco	
Pericarditis	—————>AINE*—————>Prednisona (0,5 mg/día)
Miocarditis	—————> Prednisona (1 mg/Kg/día)
Valvulopatía	—————> Observación Valorar corticoides y anticoagulación
*Si no hay respuesta a las 48-72 horas administrar prednisona. En caso de derrame pericárdico importante, iniciar esteroides a la dosis de 1 mg/Kg/día.	

Tabla 17.

5.3.8. Síndrome de los anticuerpos antifosfolipídicos (SAF)

Las manifestaciones clínicas del SAF se atribuyen básicamente a fenómenos trombóticos, en cuya etiopatogenia los AAF desempeñan un papel esencial. La ausencia de fenómenos inflamatorios o vasculitis en los estudios

anatomopatológicos publicados hace innecesaria la administración de terapias antiinflamatorias (54). Por otro lado, la falta de una clara correlación entre los niveles de AAF y los eventos trombóticos hace que la actitud terapéutica no deba dirigirse a la eliminación o reducción de los niveles de AAF con terapias inmunosupresoras.

NIVEL DE EVIDENCIA III.2. (RECOMENDACIONES GRADO D).

El tratamiento de estos pacientes debe basarse fundamentalmente en el uso racional de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. Debe tenerse en cuenta que en el LES otros factores diferentes a la presencia de AAF, como la actividad de la enfermedad, la edad y los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad) también aumentan el riesgo de futuras trombosis y deben recibir igual atención (54).

A pesar de la bibliografía existente sobre los AAF no hay estudios prospectivos, aleatorizados, sobre la mejor estrategia para el tratamiento de las diferentes situaciones surgidas en el tratamiento de estos pacientes (55).

Los pacientes asintomáticos, sin historia de trombosis ni pérdidas fetales probablemente se benefician con la administración de ácido acetilsalicílico (ASA), a una dosis de 100 mg/día, especialmente aquellos con AL persistentemente positivo o AAC a títulos altos con anticuerpos anticofactor positivos. En los pacientes asintomáticos con historia de trombosis, se recomienda la administración de warfarina. Si el fenómeno trombótico ocurrió hace más de un año y no hay otros factores de riesgo, podría considerarse la administración de ASA.

El grupo de la Universidad de Johns Hopkins recomienda la administración de hidroxicloroquina en este grupo de pacientes por su efecto antitrombótico, la acción favorable que tiene sobre los factores de riesgo para la aterosclerosis al reducir los niveles de colesterol y glicemia y su capacidad para reducir los niveles de AAF(54). A lo anterior se suma el efecto benéfico que sobre las manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas tiene la cloroquina. El uso de otros AINE diferentes a la aspirina no protege al paciente con LES de futuras trombosis (56)

El episodio trombótico inicial , en la mayoría de los casos una trombosis venosa de los miembros inferiores, se trata inicialmente con heparina a dosis anticoagulantes o con terapia trombolítica, de acuerdo al protocolo existente en la institución. Los pacientes con trombosis arterial, compromiso de grandes vasos, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio pueden requerir intervenciones adicionales (terapia trombolítica, angioplastia o trombectomía de emergencia), según la situación y la experiencia de la Institución donde se atiende al paciente (56)

Diversos estudios han mostrado la alta recurrencia de trombosis arterial o venosa en pacientes con AAF(57-59). Aunque no existen ensayos clínicos controlados, los estudios retrospectivos han mostrado la utilidad de la anticoagulación con warfarina a largo plazo (57). Sin embargo, existe preocupación sobre la posibilidad de sangrado (55), más válida en nuestro medio dada la dificultad en mantener a los pacientes anticoagulados con

warfarina a niveles estables, por la gran variabilidad de los resultados de las pruebas entre los laboratorios y la falta de adhesión estricta de los pacientes al tratamiento. Dado lo anterior, recomendamos un nivel de anticoagulación para mantener el INR (International Normalized Ratio) entre 2 y 3 (tabla 18).

NIVEL DE EVIDENCIA III.3 y IV. (RECOMENDACIONES GRADO C)

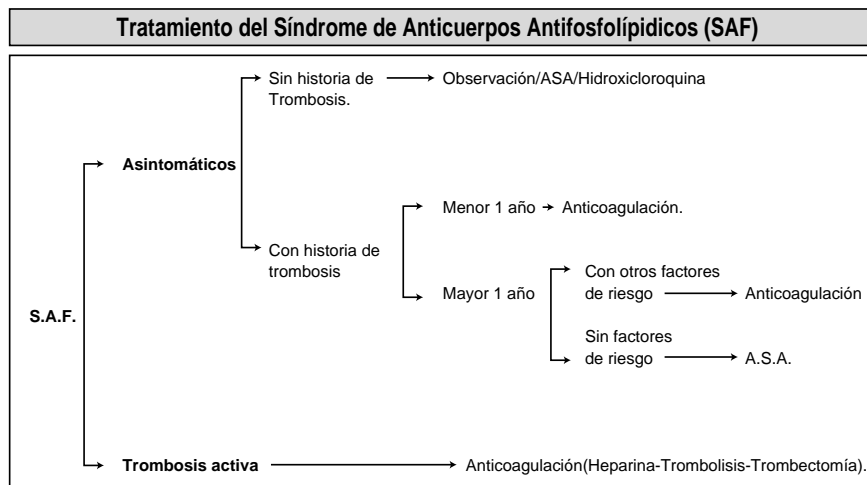


Tabla 18.

El SAF se asocia a pérdidas fetales recurrentes (60,61). Estudios prospectivos en pacientes con SAF sin tratamiento farmacológico muestran una pérdida fetal del 50 al 75% (62). El embarazo de una paciente con AAF debe ser considerado de alto riesgo y tratado en forma interdisciplinaria con el servicio de Gineco-obstetricia.

La gestante con AAF, pero con embarazos previos normales, requiere sólo una estrecho monitoreo durante el mismo. La primogestante debe ser vigilada en igual forma. Algunos autores recomiendan la administración de ASA en dosis bajas (100 mg/día), la cual se mantiene durante las primeras cuatro semanas del puerperio (63)

Diversos estudios han aparecido en los últimos años utilizando la administración de ASA o heparina más ASA para el tratamiento de la embarazada con historia de pérdidas fetales recurrentes (64-69).

Dado que la heparina no está exenta de efectos secundarios (sangrado, trombocitopenia, osteoporosis) y que la aspirina es un tratamiento que ha demostrado su eficacia y seguridad (68), la guía del SAF a seguir sería: ASA, 100 mg/día desde el momento que la mujer decide quedar embarazada, a lo largo de todo el embarazo hasta el parto y durante las cuatro primeras semanas del puerperio. Si a pesar de este tratamiento se produce nueva pérdida fetal se considerará en el siguiente embarazo la asociación de ASA más heparina subcutánea a una dosis de 5-10.000 U/

12h desde el momento que se confirme el embarazo hasta el término, suspendiéndose cuando empiece el trabajo de parto espontáneo.

La dosis de heparina se ajusta periódicamente para mantener el TPT de 1,2 a 1,5 por encima del valor de base, seis horas después de su administración. La heparina de bajo peso molecular induce menos osteoporosis y trombocitopenia y se recomienda su uso si está disponible. Después del parto se continúa con heparina durante cuatro a seis semanas o se pasa a warfarina por el mismo período. Si la mujer desea efectuar lactancia materna, debe administrarse heparina puesto que la warfarina pasa a la leche materna.

La warfarina es teratogénica, especialmente después de la sexta semana del embarazo, por lo tanto la mujer que planea la gestación o se presenta con embarazo debe sustituirla por heparina.

En las pacientes que reciben heparina se recomienda:

- a) administración de calcio (500 mg/día) en forma profiláctica,
- b) programar el parto en lo posible y sustituir la heparina subcutánea por heparina sódica intravenosa en perfusión continua aproximadamente 24 horas antes del mismo.

NIVEL DE EVIDENCIA II, III.1 y III.2. (RECOMENDACIONES GRADO B)

5.3.9 Embarazo y LES

El pronóstico de las mujeres embarazadas con LES ha mejorado notablemente en los últimos años, aunque persiste una morbilidad significativa tanto para la madre como para el feto (70). El tratamiento interdisciplinario entre el internista y/o reumatólogo y el obstetra, junto con una estrecha monitorización del embarazo, han contribuido notablemente a esta mejoría del pronóstico.

Se recomienda tener una función renal normal y un período de remisión de la enfermedad de por lo menos 6 meses antes de la concepción (2,71). El tratamiento de las exacerbaciones del LES durante el embarazo, generalmente leves o moderadas, se hace de una forma similar al de la mujer no embarazada. Los esteroides se han utilizado con seguridad durante el embarazo. Sin embargo, debe recordarse que pueden precipitar algunas complicaciones maternas como hipertensión, diabetes mellitus gestacional, osteoporosis y necrosis avascular, al igual que ruptura prematura de membranas y retardo en el crecimiento intrauterino. Aunque no se recomienda el uso de esteroides de manera profiláctica durante el embarazo, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de exacerbaciones en las últimas semanas y en el puerperio, algunos autores recomiendan utilizarlos a dosis bajas (menos de 15 mg/día) durante este período.

Se debe evitar el uso de AINE o en caso de utilizarlos, suspenderlos en el tercer trimestre por la posibilidad de inducir cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, sangrado en el recién nacido y oligohidramnios. El ibuprofen y la indometacina son los fármacos más frecuentemente involucrados en esta situación. Está contraindicada la warfarina por ser teratogénica. De los inmunosupresores, la ciclofosfamida y el metotrexate son teratogénicos y deben evitarse durante el embarazo.

La azatioprina en las dosis usuales no parece aumentar el riesgo de anomalías congénitas y puede ser de gran utilidad para controlar enfermedad renal durante el embarazo. Los antimaláricos (hidroxicloroquina), hace algunos años contraindicados durante el embarazo, son actualmente utilizados por diversos grupos, sin la aparición de malformaciones congénitas y previniendo la exacerbación del LES (60,70).

NIVEL DE EVIDENCIA III.2, III.3 y IV. (RECOMENDACIONES GRADO B y C)

6. SEGUIMIENTO

El LES se caracteriza por una historia de exacerbaciones y remisiones, ya sea espontáneas o inducida por medicaciones. En cada visita el médico debe hacer una determinación del grado de afectación orgánica y del estado de actividad de la enfermedad. En la actualidad existen varios instrumentos estandarizados, reproducibles, para evaluar cuantitativamente la actividad del LES, que tienen un claro beneficio en estudios de investigación pero cuya utilidad clínica es aún limitada(72,73).

La frecuencia de los controles durante la evolución se determinará según la gravedad de la enfermedad y las medicaciones utilizadas. Mientras algunos pacientes con lupus activo y deterioro de su condición deben ser controlados diaria o semanalmente, otros requieren evaluaciones menos frecuentes.

Existe controversia en relación a la utilidad de las diversas pruebas de laboratorio para predecir las recaídas del LES (74-75). Una recomendación razonable consiste en la determinación de los niveles de anticuerpos anti-DNA nativo por la técnica de Farr y de las fracciones C3 y C4 del complemento cada seis meses, y la de los AAN, anti-ENA y AAF anualmente.

NIVEL DE EVIDENCIA IV (RECOMENDACIONES GRADO C)

7. RECOMENDACIONES SOBRE NUEVAS REVISIONES DE LAS GUIAS

Se recomienda realizar revisiones cada 2 años.

8. RECOMENDACIONES SOBRE INVESTIGACION

a) Realización de ensayos clínicos multicéntricos que permitan evaluar la efectividad de los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de las complicaciones orgánicas del LES.

b) Promoción de herramientas ya estandarizadas, como los índices de actividad y cronicidad, para identificar en forma longitudinal a diferentes subgrupos de pacientes para ensayos clínicos, determinación de factores pronósticos, supervivencia y racionalizar el uso de las diferentes terapias.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a cohort of 1000 Patients. *Medicine* 1993;72:113-124.
2. Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin. Systemic Lupus Erythematosus : Emerging concepts. Part 1. *Ann Intern Med* 1995 ;122 :940-950.
3. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernández L, Ponce de León S. Antiphospholipid antibodies and the Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:353-365.
4. Tan ME, Cohen SA, Fries FJ et al. The 1982 revised criteria for the clasiffication of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277
5. Hochberg MC. Upadating the American College of Rheumatology Criteria for the Classification of Systemic Lupus Eryhematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
6. Slater CA, Davis RB, Schmerling RH. Antinuclear antibody testing. *Arch Intern Med* 1996 ;156 :1421-1425.
7. Thomas C. Robinson JA. The antinuclear antibody test : When is a positive result clinically relevant ? *Postgraduate Medicine* 1993 ;94 :55-56.
8. Richardson B, Wallace V, Epstein V. Utility of Fluorescent Antinuclear Antibody test in a single patient. *Ann Intern Med* 1981;95:333-338.
9. Wernick R. Avoiding laboratory test misinterpretation in geriatric rheumatology. *Geriatrics* 1989;44:61-80
10. Miret C, Espinosa G, Cervera R, Font J. Lupus Eritematoso Sistémico. *Medicina Integral* 1997;29:237-253.
11. Exner T, Triplett DA, Taberner D et al. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standarization of lupus anticoagulants. *Tromb Haemost* 1991;65:320-322.
12. Harris EN, Gharavi AE, Patel BM, Hughes GRV. Evaluation of the anticardiolipin standarization workshop: The Kingston Antiphospholipid Antibody Study (KAPS). *Am J Clin Pathol* 1990; 94:474-484.
13. Font J, Cervera R. Tratamiento del Lupus Eritematos Sistémico. En: Porcel JM, editor. *Lupus Eritematoso Sistémico*. Ediciones de la Universidad de Lleida; 1995. p.217-228.
14. Petri M, Courtland R. Review: Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 793-803.
15. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-722.
16. Levine JS. Misoprostol and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995;123:309-310.
17. Samuelson CO, Williams HJ. Ibuprofen - associated aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. *West J Med* 1979; 131:57-.

18. The Canadian Hidroxichloroquine Study Group. Am randomized study of the effect of withdrawing hidroxichloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-154.
19. Easterbrook M. The ocular safety of hidrochloroquine. *Sem Arthritis Rheum* 1993;23:62-67.
20. Mazzuca SA, Yung R, Brand KD, Yee RD, Katz BP. Current practices for monitoring ocular toxicity related to hidroxichloroquine therapy. *J Rheumatol* 1994; 21:59-63.
21. Kimberley RP. Treatment. Corticosteroids and Anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:203-221.
22. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-1801.
23. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982;41:11-14.
24. Lieberman JD, Schatten S. Treatment. Disease Modifying therapies. *Rheum Dis Clin N Am* 1988 ;14 :223-243.
25. Austin HA, Klippel JH, Balow JE et. Al. Therapy of Lupus Nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Eng J Med* 1986;314:614-19.
26. Carette S, Klippel JH, Decker JL, et al. Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. A long term follow up. *Ann Intern Med* 1983; 99:1.
27. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, Willkens RF, Furst DR, Williams HJ et al. Methotrexate for Rheumatoid Arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-328.
28. Duna GF, Cas JM. Treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:99-115.
29. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Gottz RW, Graham GF et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:830-36.
30. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hidroxichloroquine. *Br J Dermatol* 1992;127:513-518.
31. Wilson K, Abeles M. A 2 years open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;9:1674-77.
32. Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging concepts. Part 2. *Ann Intern Med* 1995;123:42-53.
33. Donadio JV Jr, Holley Ke, Ferguson RH et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978 ;299 : 1151-1155 .
34. Dinant HJ, Decker JL, Kluppel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinber AD. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1982 ;96 : 728-736.
35. Balow JE, Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH et al. *N Engl J Med* 1984 ; 311 :491-495.

36. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinber AD, Plotz PH et al. N Engl J Med 1986 ; 314 : 614-619.
37. Steinberg AD, Steinber SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. Arthritis Rheum 1991 ; 34 : 945-50.
38. Boumpas DT, Austina HA III, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH et al. Lancet 1992 ; 340 :741-745.
39. Bansal VK, Beto JA . Treatment of lupus nephritis : a meta-analysis of cliiniical trials. Am J Kidney Dis 1997 ;29 :193-199.
40. Cheig JS, Tenzel KH. End stage renal disease in systemic lupus erythematosus Am J Kidney Dis 1993, 21:2-8.
41. Stone JH, Amend WJC, Criswell LA. Outcome of Renal Transplantation in Systemic Lupus Erythematosus. Sem Arthritis Rheum 1997;27:17-26).
42. West SG, Emlen W, Wenwe MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus : a 10 year prospective study on the value of diagnostic tests. Am J Med 1995;99:153-163.
43. Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patientes with rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North AM 1997;23:395-410.
44. Leatherman JW. Immune alveolar hemorrhage. Chest 1987 ; 91 :891-897.
45. Wiedeman HP, Matthay RA. Pulmonary manifestation of the collagen vascular diseases. Clin Chest Med 1989 ; 10 :677-722 .
46. Schroeder JO, Euler HH, Loffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse ciclophosphamide in severe systemic lupus erytematosus. Ann Intern Med 1987 ;107 :344-6.
47. Schwab EP, Schumacher Jr HR, Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Sem Arthritis Rheum 1993 ;23 :8-15.
48. Eisenberg H, Dubois EL, Sherwin RP, et al. Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1973;79:37-45.
49. Muñoz-Rodríguez FJ, Font J, Badia JR, Miret C, Barbera JA, Cervera R, Ingelmo M. Lupus 1.997; 6:412-414.
50. Gurubhagatula I, Palevsky HI. Pulmonary Hypertension in Sistemic Autoimmune Disease . Rheum Dis Clin North Am 1997 ;23 :365-394.
51. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study group. N Eng J Med 1996 ;334 :296-301.
52. Hojnic M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. Circulation 1996 ;93 : 1579-1587.
53. Neshet g, Ilany J, Rosenmann D, Abraham A. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: Prevalence, clinical features, and treatment. Semin Arthritis Rheum 1997; 27: 27-35.

54. Petri M. Pathogenesis and Treatment of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Med Clin North Am* 1997;81:151-177.
55. McCrae KR Antiphospholipid antibody associated thrombosis: A consensus for treatment?. *Lupus* 1996;5:560-570.
56. Petri M, Hellman D, Hochberg M et al. Arterial thrombotic events (TE) in LES: The Baltimore Lupus Cohort Study (Abstr). *Arthritis Rheum* 1994; 37(suppl 9):S297.
57. Khamashta M, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid-Antibody Syndrome. *N Eng J Med* 1995;332:993-99.
58. Derksen RHW, De Groot PHG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-692.
59. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-308.
60. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic Lupus Erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:15-30.
61. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie L et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2 glycoprotein-1 in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001-2005.
62. Lockwood CJ, Romero R, Clynes LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369-373.
63. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how?. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:235-247.
64. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-1323.
65. Kutteh, WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-1589.
66. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM, Kerlake S, Hunt BJ, Hughes GRV. A Study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:131-136.
67. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-257.
68. Balasch J, Creus M, Fábregues F, Reverter JC, Carmona F, Tassies D, Font J, Vanrell JA. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod* 1996;11:2310-2315.
69. Cowchock S. Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5:467-472.

70. Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 1-13.
71. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M, Stephanson E, Palosuo T, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993; 2: 125-131.
72. Bombardier C, Gladman D, Urowitz MB, Caron D, Chang CH and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. A disease Activity Index for Lupus Patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
73. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective validation of 3 Clinical Indices. *J Rheum* 1992;19:1551-1558.
74. Esdaile JM, Abrahamowics M, Joseph L, Mackenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail? *Arthritis Rheum* 1996; 39: 370-378.
75. Swaak AJ, Smeenk RJ. Following the disease course in systemic lupus erythematosus: Are serologic variables of any use? *J Rheumatol* 1996; 23: 1842-1844.