

Lupus Eritematoso Sistémico

T. Pedraz Penalva⁽¹⁾, P. Bernabeu González⁽²⁾, P. Vela Casasempere⁽¹⁾

⁽¹⁾Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

⁽²⁾Sección de Reumatología. Hospital de San Juan. Alicante.

CONCEPTO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja que puede afectar a cualquier órgano, con un espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas muy variado, y un curso clínico caracterizado por episodios de exacerbación y remisión de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, con una relación mujer/hombre de 9/1⁽¹⁾. Es habitual su debut entre la segunda y cuarta décadas de la vida, aunque se puede ver a cualquier edad. Aparece en todas las razas, si bien la enfermedad parece ser más severa en ciertas etnias, como la negra, o en personas de origen hispano. En EEUU, la incidencia anual es de 27,5 por millón de habitantes para las mujeres blancas, y de 75,4 por millón en las negras. Un estudio realizado en España (EPISER) ha estimado una prevalencia del LES de 91/100.000 habitantes, (Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid, marzo 2001). Existe una predisposición genética, existiendo mayor probabilidad de enfermedad en los miembros de las familias de enfermos de LES que en la población general. Se ha encontrado asociación con ciertos genes del complejo mayor de histocompatibilidad.

ETIOPATOGENIA

El LES es la enfermedad autoinmune no organoespecífica por excelencia. En su patogenia intervienen diferentes factores genéticos, hormonales y ambientales, que interactúan dando lugar a una pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios constituyentes, lo que ocasiona la producción de autoanticuerpos, la formación de complejos inmunes y finalmente la producción de daño tisular. Con frecuencia se detectan factores desencadenantes, como la exposición a la luz ultravioleta, las situaciones de estrés, infecciones o ciertos fármacos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES es una enfermedad multisistémica, que puede afectar a prácticamente todos los órganos y tejidos del organismo⁽²⁾.

Síntomas constitucionales

La astenia, anorexia y pérdida de peso son frecuentes, y su presencia sugiere actividad de la enfermedad. La fiebre, aunque puede estar presente al inicio o durante el curso de la enfermedad por actividad de ésta, debe siempre alertar por la posibilidad de una infección concomitante.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones del LES en la piel pueden ser muy diversas. Se clasifican en específicas e inespecíficas. Dentro de las primeras se encuentra la forma más representativa: el rash malar o en alas de mariposa (lupus eritematoso cutáneo agudo), caracterizado por lesiones eritematosas y elevadas de distribución malar. Tiende a respetar los surcos nasogenianos. Suele estar precipitado por la exposición solar y nunca deja cicatriz. Se encuentra en el 30% de los pacientes⁽³⁾. Pueden también presentarse lesiones eritematosas escamosas que pueden dejar un área hipopigmentada, en áreas expuestas pero también en zonas fotoprotegidas, denominadas lupus eritematoso cutáneo subagudo. Finalmente, son también lesiones específicas las incluidas en el lupus eritematoso cutáneo crónico, que engloba a las lesiones discoides, el lupus eritematoso hipertrófico y la paniculitis lúpica.

Las lesiones inespecíficas (fotosensibilidad, aftas orales, nódulos subcutáneos, alopecia) son frecuentes. También pueden observarse hemorragias en astilla, livedo reticularis, infartos periungueales o vasculitis leucocitoclástica.

Manifestaciones del aparato locomotor

Se presenta al inicio de la enfermedad en un 90% de los pacientes. Pueden ser solamente artralgiás (suelen ir acompañadas de rigidez matutina), o bien oligo o poliartritis, de grandes y pequeñas articulaciones, que muy raras veces ocasiona erosiones articulares. Sí es característica la desviación cubital reductible de las articulaciones metacarpofalángi-

cas, llamada artropatía de Jaccoud, con hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales (dedos en cuello de cisne). Las roturas tendinosas son frecuentes, especialmente en tendón rotuliano, aquileo y extensores de las manos.

Manifestaciones hematológicas

Las tres series hemáticas pueden verse afectadas durante el curso de la enfermedad. La leucopenia, y más concretamente la linfopenia, suelen asociarse a actividad de la enfermedad, aunque hay que tener en cuenta que ciertos fármacos pueden producirla.

La anemia de proceso crónico es la más frecuente, si bien la más característica es la anemia hemolítica autoinmune, mediada por anticuerpos calientes de tipo IgG que dan lugar a un test de Coombs positivo. Puede presentarse con fiebre, astenia y dolor abdominal. En las pruebas de laboratorio encontraremos una bilirrubina indirecta y una LDH aumentadas, con descenso e incluso desaparición de haptoglobina.

La trombopenia autoinmune (mediada por anticuerpos antiplaquetas) puede aparecer de forma aislada, o asociada a otras manifestaciones de la enfermedad. Cuando se asocia a anemia hemolítica recibe el nombre de síndrome de Evans.

El alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial sugiere la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Manifestaciones cardíacas

La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente. Cursa con dolor precordial, con o sin roce pericárdico, y puede llegar a ocasionar taponamiento cardíaco. Responde bien al tratamiento con glucocorticoides.

La miocarditis es poco frecuente. Puede presentarse en forma de trastornos de la conducción, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca.

En pacientes con anticuerpos anticardiolipina pueden encontrarse anomalías valvulares conocidas como endocarditis de Libman-Sacks.

La enfermedad coronaria es muy prevalente en estos pacientes, probablemente con una patogenia multifactorial (aterosclerosis, corticoides, vasculitis, trombosis, nefritis). Es una causa importante de mortalidad.

Manifestaciones pulmonares

Las alteraciones a nivel pulmonar y pleural son frecuentes en los pacientes con LES. La neumonitis lúpica suele presentarse al inicio de la enfermedad, y cursa con disnea acompañada de tos, hemoptisis o fiebre. La patogenia no está clara, se

piensa en un posible daño de la unidad alveolo-capilar. En la radiografía de tórax pueden verse infiltrados uni o bilaterales, localizados en bases y acompañados frecuentemente de derrame pleural. La gasometría muestra hipoxemia. Es crucial diferenciarlo de una infección.

La hemorragia pulmonar es menos frecuente. Se presenta de forma similar, siendo más habitual la hemoptisis. Cursa con descenso del hematocrito, y en la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares parahiliares. Debe tratarse de forma inmediata porque el pronóstico es muy malo.

El pulmón encogido ("shrinking lung") es poco frecuente. Aunque se desconoce su patogenia, se ha sugerido la existencia de una disfunción diafragmática como su posible causa. Cursa con disnea, y se caracteriza por trastornos radiológicos, consistentes en elevación de ambos diafragmas con atelectasias laminares, y alteración ventilatoria restrictiva con disminución de la difusión en las pruebas funcionales respiratorias (PFR). El tratamiento clásico se basa en corticoides, si bien la fisioterapia puede ser de utilidad⁽⁴⁾.

El síndrome de hipoxemia aguda reversible cursa como una insuficiencia respiratoria aguda, con radiología normal. Aparece en pacientes muy deteriorados.

La hipertensión pulmonar aparece en menos de un 1% de los pacientes, y su pronóstico es muy malo. Cursa con disnea progresiva y tos seca. Suele acompañarse de fenómeno de Raynaud y presencia de anticuerpos anti-RNP.

La fibrosis pulmonar aparece de forma insidiosa, a lo largo de meses. Las pruebas funcionales respiratorias muestran un patrón restrictivo, y en la radiografía de tórax se puede observar un infiltrado de predominio en ambas bases pulmonares.

La pleuritis es muy frecuente, se describe hasta en un 50% de los pacientes, uni o bilateral. El líquido pleural suele ser un exudado de predominio linfocitario, con cifra de glucosa normal e hipocomplementemia, y el título de ANA y anti-DNA suele ser positivo.

Manifestaciones gastrointestinales

Son poco frecuentes. La presencia de dolor abdominal debe hacer pensar en la posibilidad de peritonitis aséptica (una forma de serositis), trombosis e isquemia abdominal por vasculitis, o pancreatitis. Puede coexistir una hepatitis crónica activa, si bien la causa más frecuente de elevación de transaminasas es la propia actividad de la enfermedad, normalizándose con frecuencia tras el tratamiento esteroideo. Puede también observarse cirrosis biliar

primaria, colangitis autoinmune, hiperplasia nodular regenerativa y síndrome de Budd-Chiari.

Manifestaciones renales

La afectación renal en el LES es muy frecuente. Un 50% de pacientes presentan anomalías en la analítica urinaria en el momento del diagnóstico, siendo la alteración más frecuente la proteinuria (80%); un 40% de pacientes presentarán hematuria o piuria a lo largo del curso de la enfermedad⁽⁵⁾. Generalmente, estas alteraciones aparecen en los primeros 6-36 meses de la enfermedad.

Por otra parte, la incidencia real de enfermedad renal en el LES sea probablemente mucho mayor (por encima del 90%). Cuando se practican biopsias renales a pacientes sin evidencia de alteración, a menudo se descubren glomerulonefritis mesangiales e incluso glomerulonefritis proliferativas difusas. El pronóstico en estos casos suele ser favorable mientras la enfermedad siga silente⁽⁶⁾.

La afectación renal en el LES es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en esta enfermedad. La supervivencia ha mejorado considerablemente durante los últimos 20 años, gracias al tratamiento con fármacos inmunosupresores.

El daño renal en el lupus es mediado por inmunocomplejos, formados principalmente por ADN-antiADN, si bien pueden incluir agregados compuestos por nucleosomas, cromatina, C1q, lamina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina y ribosomas.

Los depósitos en el mesangio y en el espacio subendotelial son proximales a la membrana basal glomerular (MBG), y por tanto tienen acceso al espacio vascular. Como resultado, se activa el complemento con la formación de factores quimiotácticos C3a y C5a que atraen a neutrófilos y células mononucleares. La manifestación histológica de este proceso es la glomerulonefritis proliferativa focal, difusa o mesangial, que clínicamente da lugar a un sedimento urinario activo (hematíes, leucocitos y cilindros celulares y granulados), proteinuria y con frecuencia un deterioro en la función renal.

Los depósitos subepiteliales, si bien pueden activar el complemento, no tienen influencia sobre las células inflamatorias, pues les separa la MBG. El daño, pues, se limita a las células glomerulares epiteliales, y la principal manifestación clínica es la proteinuria, a menudo en rango nefrótico. Histológicamente, suele observarse una nefropatía membranosa.

El lugar de formación de los complejos inmunes depende de las características tanto del antígeno como del anticuerpo. Los complejos inmu-

nes intactos grandes, o antígenos aniónicos, (que no pueden cruzar la barrera de carga aniónica de la pared glomerular capilar) se depositan en el mesangio y el espacio subendotelial. Los depósitos subepiteliales se cree que se forman por un antígeno catiónico que atraviesa la MBG, y un autoanticuerpo dirigido contra los antígenos de las células epiteliales.

Todos los componentes anatómicos renales pueden afectarse en la nefropatía lúpica, si bien destaca la lesión glomerular.

Glomerulonefritis lúpica

La clasificación de las lesiones lúpicas se realiza con la escala de la OMS (tabla 1), a la que se deben sumar los índices de actividad y cronicidad (tabla 2). Las lesiones individuales reciben una puntuación de 0 a 3 (ausencia, leve, moderada y grave). La necrosis/cariorexis y las semilunas celulares se valorarán como 2. Los índices están compuestos por las puntuaciones de las lesiones individuales en cada categoría de actividad o cronicidad.

Riñón normal o con cambios mínimos (Tipo I)
En este tipo histológico destaca la ausencia de afectación renal lúpica.

Tabla 1. **Clasificación de la nefritis lúpica (OMS, modificada en 1982)**

Tipo I	Glomérulo normal o con cambios mínimos
Tipo II	Glomerulonefritis mesangial: a) Afectación mesangial exclusiva con hiper celularidad escasa b) Hiper celularidad moderada
Tipo III	Glomerulonefritis proliferativa focal: a) Lesiones necrotizantes activas b) Lesiones activas y esclerosantes c) Lesiones esclerosantes
Tipo IV	Glomerulonefritis proliferativa difusa: a) Sin lesiones segmentarias. b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosantes d) Con lesiones esclerosantes
Tipo V	Glomerulonefritis membranosa: a) Glomerulonefritis membranosa pura b) Asociada a lesiones del tipo II (a o b) c) Asociada a lesiones del tipo III (a-c) d) Asociada a lesiones del tipo IV (a-d)
Tipo VI	Glomerulonefritis esclerosante avanzada

Glomerulonefritis mesangial (Tipo II)

Representa el 10-20% de casos de nefropatía lúpica. En microscopía óptica se observa hiper celularidad mesangial en diferentes grados, y expansión mesangial, pero no lesiones en los capilares glomerulares. Se manifiesta clínicamente por hematuria microscópica y/o proteinuria; no suele haber hipertensión arterial (HTA) y son excepcionales el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal. El pronóstico es excelente, por lo que no se requiere tratamiento específico salvo que la enfermedad avance.

Glomerulonefritis proliferativa focal (Tipo III)

Representa el 15-30% de los casos. A las alteraciones mesangiales del tipo II, se suman áreas segmentarias de proliferación endo y/o extracapilar, generalmente asociadas a depósitos subendoteliales, que afectan a menos del 50% de los glomérulos⁽⁷⁾. Clínicamente se manifiesta por hematuria y proteinuria en la mayoría de los pacientes, pudiendo observarse HTA, síndrome nefrótico y elevación de la creatinina plasmática. Es poco frecuente la progresión a insuficiencia renal cuando se afectan menos del 25% de los glomérulos, si bien un daño más extenso (40-50% de los glomérulos), especialmente si se asocia a áreas de necrosis y semilunas, puede comportarse de forma similar a la glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV).

Glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV)

Es la forma más frecuente (30%) y grave⁽⁸⁾. Se caracteriza por la presencia de hiper celularidad difusa que afecta a más del 50% de los glomérulos. Se observan también depósitos subendoteliales que originan el engrosamiento de la pared capilar glomerular, dándole una apariencia rígida denominada "asa de alambre". El cuadro clínico se caracteriza por proteinuria de intensidad variable, siendo frecuente el síndrome nefrótico, con hematuria, HTA e insuficiencia renal. Suele acompañarse de descenso en las cifras de C3 y C4, y valores elevados del anticuerpo antiDNA nativo.

Glomerulonefritis membranosa (Tipo V)

Se asocia a depósitos inmunes subepiteliales (globales o segmentarios), que originan el engrosamiento de la membrana basal. Pueden también encontrarse en el mesangio. Afecta al 10-20% de pacientes. Típicamente se manifiesta como síndrome nefrótico, de forma similar a la nefropatía membranosa idiopática. La microhematuria y la HTA suelen estar presentes, pero la creatinina plasmática suele ser normal. Si bien puede presentarse sin otras mani-

Tabla 2. **Clasificación ISN/RPS de la nefritis lúpica (J Am Soc Nephrol 2004)**

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III	Nefritis lúpica focal (<50% glomérulos) III (A) lesiones activas III (A/C) lesiones activas y crónicas III (C) lesiones crónicas
Clase IV	Nefritis lúpica difusa (≥50% glomérulos) segmentaria (IV-S) o global (IV-G) IV (A) lesiones activas IV (A/C) lesiones activas y crónicas IV (C) lesiones crónicas
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada (más del 90% de los glomérulos esclerosados sin actividad residual)

festaciones de lupus, hay ciertos hallazgos histológicos que sugieren altamente el diagnóstico de lupus y no el de nefropatía membranosa idiopática⁽⁹⁾: la presencia de estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales, visibles con microscopio electrónico, la concurrencia de depósitos subendoteliales y mesangiales, y los depósitos inmunes a lo largo de las membranas basales tubulares, y en los pequeños vasos sanguíneos. En muchos casos, no se requiere terapia inmunosupresora.

Glomeruloesclerosis (Tipo VI)

Se caracteriza por la esclerosis global de más del 90% de los glomérulos. Representa la curación de un daño inflamatorio previo, así como un estadio avanzado de la glomerulonefritis tipo III, IV o V. Habitualmente los pacientes muestran insuficiencia renal progresiva sin alteraciones en el sedimento. En esta fase, el uso de inmunosupresores no va a aportar ventaja alguna.

La transformación histológica de una clase a otra se presenta en un 10-45% de los casos, generalmente de una nefritis leve a una grave, lo cual suele conllevar aumento de la proteinuria y de la hematuria. La biopsia renal debe practicarse siempre que exista sospecha fundada de nefritis, ya que las manifestaciones clínicas son muy similares en todas ellas, mientras que el pronóstico y el tratamiento son muy diferentes. Se recomienda realizarla siempre que: la microhematuria y proteinuria sean significativas, si la función renal

Tabla 3: **Índices histológicos de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica**

Índice de Actividad (Límites 0-24)

Lesiones glomerulares:

- Proliferación celular
- Necrosis fibrinoide / cariorrexis
- Trombos hialinos
- Semilunas celulares
- Infiltración por leucocitos

Lesiones tubulointersticiales

- Infiltración de células mononucleadas

Índice de Cronicidad (Límites 0-12)

Lesiones glomerulares

- Glomérulos esclerosados
- Semilunas fibrosas

Lesiones tubulointersticiales

- Atrofia tubular
- Fibrosis intersticial

empeora, ante la sospecha de microangiopatía trombótica renal, y ante la sospecha de transformación histológica⁽¹⁰⁾.

En 2004, se publica una nueva clasificación que pretende sustituir a la actual porque parece más clara y descriptiva, y además procede de una colaboración entre las sociedades de nefrología e histopatología⁽¹¹⁾ (Tabla 2)

Otras formas de nefritis lúpica

Nefritis tubulointersticial

El hallazgo de un infiltrado intersticial y daño tubular, con o sin depósitos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular, suele ser frecuente coincidiendo con la enfermedad glomerular. La severidad del daño tubulointersticial es un factor pronóstico importante, correlaciona positivamente con la presencia de HTA, elevación de la creatinina plasmática y progresión del curso clínico. Por el contrario, la presencia de depósitos en la membrana basal tubular aislados correlaciona con la actividad serológica de la enfermedad, pero no con el pronóstico.

En ocasiones, la enfermedad tubulointersticial es la única manifestación de la nefritis lúpica. Debe sospecharse cuando se eleve la creatinina plasmática con una analítica urinaria normal. Suele asociarse a otros datos de disfunción tubular, como acidosis metabólica secundaria a acidosis tubular renal distal (tipo 1), hiperpotasemia por defecto en la excreción distal de potasio, o hipopotasemia por pérdida de sales e hiperaldosteronismo secundario.

Enfermedad vascular

No es infrecuente, y su presencia empeora el pronóstico de la enfermedad renal⁽¹²⁾. Puede encontrarse depósito de inmunocomplejos, cilindros microvasculares de inmunoglobulinas, una microangiopatía trombótica que da lugar a un síndrome similar a la púrpura trombocitopénica trombótica, y vasculitis⁽¹³⁾.

Los depósitos vasculares inmunes se localizan por debajo de un endotelio intacto. No producen inflamación, aunque puede verse necrosis fibrinoide con estrechamiento vascular, asociado a HTA moderada-severa.

Puede producirse trombosis vascular y glomerular, a menudo en el contexto de un síndrome antifosfolípido.

En raras ocasiones, se ha encontrado trombosis de la vena renal; se manifiesta por un síndrome nefrótico y el manejo es similar al de los pacientes sin lupus.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes. Pueden clasificarse como primarias (mediadas inmunológicamente), o secundarias al daño de otros órganos o al tratamiento.

En 1999, la ACR (The American College of Rheumatology) reunió un comité de expertos que intentó clarificar las definiciones, eliminar términos confusos y aconsejar sobre exploraciones complementarias a realizar en caso de sospechar manifestaciones neuropsiquiátricas (tabla 4). Todo ello puede consultarse en la siguiente página web: <http://www.rheumatology.org/ar/ar.html>⁽¹⁴⁾.

Fisiopatología

El sistema nervioso puede afectarse a múltiples niveles, y por diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Aunque inicialmente se atribuyó el daño neurológico a mecanismos vasculíticos, actualmente se sabe que el hallazgo de una auténtica vasculitis como causante de las manifestaciones neurológicas en el lupus es raro⁽¹⁵⁾. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener una vasculopatía que cause daño directo y que además afecte la barrera hemoencefálica, permitiendo a los anticuerpos llegar hasta el sistema nervioso. Esta vasculopatía se caracteriza por una acumulación perivascular pequeña-moderada de células mononucleares, sin destrucción de los vasos sanguíneos. Puede haber pequeños infartos por obstrucción luminal. No se conoce la patogénesis de esta vasculopatía, aunque los anticuerpos antifosfolípido pueden jugar un papel, al menos en algunos casos.

Una acelerada aterosclerosis puede contribuir al riesgo de ictus en los pacientes con LES.

Se han demostrado diferentes autoanticuerpos que pueden estar relacionados con la enfermedad neurológica en el LES: anticuerpos antineuronales, anticuerpos linfocitotóxicos, anticuerpos antifosfolípido (se asocia a un mayor riesgo de ictus, crisis comiciales recurrentes, y anomalías en las imágenes de resonancia magnética), anticuerpos anti-proteína P ribosomal.

Finalmente, otros factores que pueden contribuir al daño neurológico son diferentes citocinas, neuropéptidos, estrés oxidativo, o interferencia con los neurotransmisores.

Manifestaciones clínicas

Trastornos psiquiátricos, déficit cognitivos y estados confusionales. Se definen como déficit significativo en alguno de los siguientes dominios: atención simple o compleja, razonamiento, habilidades ejecutivas, memoria, procesamiento visuo-espacial, lenguaje y velocidad psicomotora. La psicosis lúpica es menos frecuente. El estado confusional agudo (síndrome orgánico-cerebral) es un trastorno del nivel de conciencia que abarca desde un leve trastorno de la conciencia hasta el coma.

Síndromes neurológicos focales: son muy frecuentes la cefalea y la migraña. Las convulsiones suelen aparecer de forma temprana. Los accidentes vasculares cerebrales, la mielitis transversa, el síndrome de Devic, el síndrome de Guillain Barre, la corea y la migraña se asocian con los anticuerpos antifosfolípido.

Síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico: los más frecuentes son la polineuritis sensitivo-motora, la multineuritis y la afectación de los pares craneales.

DATOS DE LABORATORIO

Análisis de rutina

La relevancia de los datos de laboratorio reside en su disponibilidad, bajo costo y su capacidad para identificar actividad inflamatoria. La interpretación de los resultados en los pacientes con LES debe ser individualizada y la elección de las pruebas a solicitar debe realizarse en función de la sintomatología⁽¹⁶⁾

La presencia de anemia (Hb < 11 gr/ dl) es una de las alteraciones más frecuentes, encontrándose en más del 50% de estos pacientes, especialmente durante los periodos de actividad. Suele tratarse de una anemia por trastorno crónico debida a una

Tabla 4: **Síndromes neuropsiquiátricos observados en el LES.**

Manifestaciones neurológicas

Centrales

1. *Meningitis aséptica*
2. *Enfermedad cerebrovascular*
 - a) Ictus isquémico
 - b) Ataque isquémico transitorio
 - c) Enfermedad multifocal crónica
 - d) Hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea
 - e) Trombosis de senos
3. *Síndrome desmielinizante*
4. *Cefalea*
 - a) Migraña con aura
 - b) Migraña común
 - c) Cefalea tensional
 - d) Cefalea en acúmulos
 - e) Cefalea por hipertensión intracraneal
 - f) Cefalea intratable, inespecífica
5. *Trastorno del movimiento (corea)*
6. *Mielopatía*
7. *Crisis comiciales y epilepsia*
8. *Estado confusional agudo*
9. *Trastorno cognitivo*

Periféricas

10. *Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda*
11. *Disfunción autonómica de origen periférico*
12. *Mononeuropatía/multineuropatía*
13. *Neuropatía craneal*
14. *Plexopatía*
15. *Polineuropatía*
16. *Miastenia gravis*

Manifestaciones psiquiátricas

17. *Trastorno de ansiedad*
18. *Trastorno del estado de ánimo*
 - a) Episodio de depresión mayor
 - b) Trastorno del estado de ánimo con rasgos depresivos
 - c) Trastorno del estado de ánimo con rasgos maníacos
 - d) Trastorno del estado de ánimo con rasgos mixtos
19. *Psicosis*

deficiente incorporación de hierro en los eritroblastos. Se caracteriza por ser normocítica-normocrómica, con niveles de hierro sérico bajos y ferritina elevada. El número de reticulocitos es normal.

Generalmente es leve-moderada y responde al tratamiento de la enfermedad de base. La anemia por pérdida de hierro no es infrecuente en estos pacientes. La anemia hemolítica autoinmune sólo aparece en un 10% de los pacientes con LES, siendo mucho más frecuente la presencia de un test de Coombs directo positivo sin signos de hemólisis (20%). La anemia hemolítica se caracteriza por un test de Coombs directo positivo, sideremia y recuento de reticulocitos elevados, aumento en plasma de bilirrubina no conjugada y descenso de haptoglobina. La presencia de una infección o el tratamiento con glucocorticoides pueden aumentar la haptoglobina sérica. La anemia hemolítica microangiopática es muy rara en estos pacientes. Se diferencia de la anterior por presentar un test de Coombs negativo, trombopenia importante, aumento del dímero D, esquistocitos en sangre periférica y frecuente afectación renal y neurológica. Entre las anemias de origen medular destacan aquellas secundarias a los citostáticos.

La leucopenia (leucocitos $< 4.500 / \text{mm}^3$) asociada a linfopenia (linfocitos $< 1.500 / \text{mm}^3$) es característica de los pacientes con LES. Aunque menos frecuente, también puede aparecer neutropenia. El hallazgo de trombocitopenia (plaquetas $< 100.000 / \text{mm}^3$), generalmente sin clínica importante, también es frecuente en estos pacientes. Todos estos procesos están mediados por anticuerpos. La presencia de anticuerpos frente a componentes individuales de la cascada de la coagulación determina un alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina (actividad anti-coagulante lúpico).

La VSG está elevada durante los brotes de actividad (aunque no es un índice consistente de ésta) y en las complicaciones infecciosas. Su aumento está ligado a las alteraciones porcentuales de las gammaglobulinas y a la presencia de anemia. También se eleva en el lupus inducido por fármacos. La PCR en el LES sólo se eleva en caso de artritis, serositis o presencia de una infección concomitante. Esto nos puede ayudar en el abordaje de un paciente con LES que presenta fiebre⁽¹⁷⁾.

Los parámetros bioquímicos nos permiten localizar y evaluar la afectación orgánica. La determinación de urea y creatinina y un estudio básico de la orina nos permite evaluar si hay compromiso renal⁽¹⁸⁾. La afección hepática se estudia inicialmente mediante la determinación de las enzimas hepáticas y el estudio de coagulación.

Entre el 30-70% de los pacientes con LES presentan hipergammaglobulinemia, generalmente

policlonal. La presencia de hipoalbuminemia también es habitual (50%). Su causa más frecuente es el síndrome nefrótico, en el que aparece asociada con aumento de las fracciones alfa y beta de las globulinas.

La presencia de dislipemia es muy frecuente en los pacientes con LES. Puede aparecer en el contexto de un síndrome nefrótico, en relación al tratamiento farmacológico (corticoides, ciclosporina) o ligada a mecanismos inflamatorio-autoinmunitarios.

Los niveles de fibrinógeno plasmático se correlacionan con la actividad y el tiempo de evolución del LES.

El complemento

La hipocomplementemia es frecuente en los pacientes con LES dado que el complemento se fija a los inmunocomplejos y se consume. Los niveles de CH50 y C3 guardan buena relación con la actividad clínica. La utilidad de la fracción C4 es menor. Sus niveles pueden modificarse por otras causas, como el déficit congénito de C4, más frecuente en estos pacientes.

Autoanticuerpos

La presencia de autoanticuerpos frente a antígenos nucleares (ANA) y citoplásmicos está estrechamente ligada al LES. La sensibilidad y especificidad varía con cada uno de los anticuerpos específicos y cada uno de éstos se asocia con una serie de enfermedades y manifestaciones clínicas (tabla 5)⁽¹⁹⁾. Sin embargo, pese a estas asociaciones descritas,

Tabla 5. **Anticuerpos antinucleares específicos**

Anti DNAds	LES (específico) Nefritis lúpica
Anti-Sm	LES (específico)
Anti-RNP	EMTC En LES se asocia con: Miositis, dismotilidad esofágica, Raynaud, esclerodactilia, enfermedad pulmonar intersticial
Anti-Ro	Síndrome de Sjögren LES, rash fotosensible, lupus eritematoso cutáneo subagudo, LES con ANA negativo, lupus neonatal
Anti-La	Síndrome de Sjögren LES, lupus neonatal

actualmente no es posible predecir la evolución clínica de un paciente sólo en base al perfil de autoanticuerpos.

Los ANA sólo pueden tener un valor pronóstico en un paciente con LES cuando su título se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Entre los sujetos sanos hay un porcentaje que presentan títulos altos de autoanticuerpos y nunca desarrollan la enfermedad. Tampoco podemos saber cuales de estos sujetos permanecerán asintomáticos y cuales desarrollarán manifestaciones clínicas. Por otro lado, la ausencia de ANA en principio descarta el diagnóstico de LES, salvo en los raros casos de LES con ANA negativos que suelen diagnosticarse fácilmente por la presencia de manifestaciones cutáneas características y anticuerpos anti-Ro.

Hasta un tercio de los pacientes con LES presenta FR positivo. No se relaciona con manifestaciones articulares. También es positivo en cerca del 60% de los pacientes con síndrome de Sjögren. Se asocia con la presencia de hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia. Hasta un cuarto presentan ANCA positivo, generalmente con patrón perinuclear (pANCA). Su presencia tampoco se asocia a ninguna manifestación clínica.

Los pacientes con LES pueden presentar una reacción falsamente positiva para las pruebas serológicas de la sífilis. Esto está ligado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aunque no existe ningún dato anatomopatológico específico, es característica la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos y monocitos con depósitos de material fibrinoide en la mayoría de las lesiones. Es característico de la enfermedad la presencia de cuerpos hematoxilínicos, producidos por una necrosis basófila especial. Las lesiones más características se pueden encontrar en piel, riñón, vasos sanguíneos y tejido conectivo.

Dependiendo del tipo de lesión histológica renal, la OMS clasifica la nefritis lúpica en seis categorías (tabla 1).

En la piel, las zonas afectadas muestran degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis, con edema en la unión dérmica y depósitos granulares en la unión dermo-epidérmica evidenciables con inmunofluorescencia. Las lesiones discoides muestran tapones foliculares, hiperqueratosis, degeneración de la capa basal e infiltrado inflamatorio en la unión dermoepidérmica.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación elaborados por el American College of Rheumatology en 1982 y revisados en 1997 (tabla 6)^(20, 21) fueron propuestos no como forma de diagnóstico, sino de clasificación de los enfermos de cara a la realización de ensayos clínicos. Puede por ello ser correcto diagnosticar a un paciente de LES aunque no reúna el mínimo de criterios exigido para su clasificación.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Exploración sistemática

En todos los pacientes con sospecha de LES se debe realizar una exhaustiva anamnesis por aparatos y un examen físico cuidadoso. Debe realizarse una evaluación de laboratorio inicial que incluya: a) Hemograma (Hb, leucocitos, linfocitos y plaquetas); b) Bioquímica (función renal y hepática); c) VSG y PCR; d) ANA; e) Estudio básico de orina (proteinuria, sedimento); f) Si refiere episodios previos de trombosis, abortos de repetición, Raynaud y/o livedo reticularis, también realizaremos un estudio de hipercoagulabilidad (actividad anticoagulante lúpica, anticuerpos anticardiolipina).

Durante el seguimiento de estos pacientes consideramos adecuado realizar una exploración dirigida por los criterios de LES y observar la presencia de fiebre y taquicardia. Periódicamente solicitaremos hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda, ANA (si su título se relaciona con actividad de la enfermedad), niveles de complemento y estudio básico de orina. La indicación de otras pruebas está en función de la clínica y las alteraciones detectadas en éstas.

Evaluación dirigida

Los pacientes con LES, especialmente si se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor, tienen mayor riesgo de infecciones. Por esto, ante la presencia de síntomas constitucionales y fiebre debemos descartar esta posibilidad antes de atribuirlos a la actividad de la enfermedad. Para ello solicitaremos inicialmente niveles de complemento, hemograma (leucocitos, linfocitos), recuento de reticulocitos en sangre periférica, bioquímica, PCR, hemocultivos, urocultivos y radiografía de tórax.

Las artralgias y artritis son las manifestaciones más frecuentes en el LES. Sin embargo, ante la presencia de dolor en la rodilla o cadera de características mecánicas en un paciente que ha recibido corticoides o que presenta un síndrome antifosfolípido

Tabla 6. **Crterios del American College of Rheumatology para clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico**

Criterio	Definición
Rash malar	Eritema fijo plano o elevado en eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapomamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico.
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico.
Artritis	Artritis no erosiva de al menos dos articulaciones periféricas con inflamación, derrame articular o dolor a la palpación.
Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente, o roce auscultado por un médico, o demostración de derrame pleural. Pericarditis: documentada por ECG, o roce o demostración de derrame pericárdico
Nefropatía	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o más de 3+ si no se ha cuantificado. Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos.
Afección neurológica	Convulsiones, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de tratamientos que las puedan producir. Psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de tratamientos que las puedan producir.
Afección hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis. Leucopenia, con menos de 4.000/mm ³ leucocitos totales en dos o más ocasiones. Linfopenia, con menos de 1.500/mm ³ linfocitos en dos o más ocasiones. Trombopenia no secundaria a drogas, con plaquetas inferiores a 100.000/mm ³ .
Trastorno inmunológico	Células LE positivas. Anti DNA: título anormal de anticuerpos anti DNA nativo. Anti Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm. Serología de Lúes falsamente positiva durante al menos 6 meses, confirmada por test de inmovilización del Treponema Pallidum o tests de absorción de anticuerpos negativos.
Anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente, en ausencia de tratamiento con drogas capaces de producir lupus inducido por fármacos.

Para su identificación como lupus eritematoso sistémico en estudios clínicos el paciente debe reunir al menos 4 de los criterios, simultánea o seriadamente, durante un intervalo de observación.

asociado, debemos considerar la posibilidad de que se trate de una osteonecrosis aséptica. Son útiles para su diagnóstico la RM con gadolinio y la gammagrafía ósea en fases precoces, y la radiología simple en fases avanzadas.

Durante los brotes graves pueden aparecer lesiones de Janeway y nódulos de Osler causados generalmente por depósito de inmunocomplejos. Sin embargo, debemos descartar la presencia de embolismos sépticos asociados a val-

vulopatías, por lo que solicitaremos hemocultivos y un ecocardiograma.

La afectación renal es frecuente. Ante la presencia de HTA, proteinuria o cilindros en el sedimento, o elevación de los niveles de urea y creatinina, solicitaremos:

a) Hemocultivos y urocultivos para descartar la presencia de una infección.

b) Ecografía-doppler renal.

c) Biopsia renal (valorar glomerulonefritis lúpica, afectación renal por fármacos, afectación renal asociada al síndrome antifosfolípido).

En el caso de que se aísle un germen en los cultivos, trataremos la infección y reevaluaremos la función renal. Realizaremos la biopsia renal si persisten las alteraciones previas.

Ante un paciente con disnea y dolor torácico solicitaremos una radiografía de tórax, un electrocardiograma y un ecocardiograma para valorar la presencia de:

a) Pericarditis. Casi el 50% presentan simultáneamente derrame pleural.

b) Derrame pleural. Es más frecuente que sea asintomático. Antes de atribuirlo al LES, debemos descartar otras causas como infecciones (cultivo de líquido pleural, cultivos de esputo, hemocultivos), embolismo pulmonar (angio-TC, gammagrafía de ventilación/perfusión), insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.

c) Infarto agudo de miocardio. La mortalidad por cardiopatía isquémica en los pacientes con LES es casi 10 veces superior a la población sana. La causa más frecuente de enfermedad coronaria es la aterosclerosis.

d) Hipertensión pulmonar arterial. Es importante conocer que la ecografía sólo puede valorar indirectamente la presencia de hipertensión pulmonar si hay insuficiencia tricuspídea. Para descartar la presencia de embolismos de repetición es útil la gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar.

e) Valvulopatía. Suele ser silente. En los pacientes con LES y valvulopatía debemos realizar profilaxis antibiótica de endocarditis bacteriana.

Si el paciente refiere fiebre y clínica respiratoria y en el estudio inicial detectamos hipoxemia e infiltrados pulmonares, lo primero que hemos de considerar es la etiología infecciosa. La afectación del parénquima pulmonar⁽²²⁾ por el LES es poco frecuente y muy grave. La neumonitis lúpica se diagnostica por exclusión. Debemos sospechar la posibilidad de una hemorragia alveolar ante la presencia de hemoptisis, anemia y macrófagos cargados de hemosiderina en el esputo.

En los pacientes con neumonitis intersticial cró-

nica debemos conocer si estamos en una fase inicial (alveolitis), tratable, o en una fase de fibrosis irreversible. Para esto es útil la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) pulmonar. Si un paciente presenta una disnea desproporcionada para los resultados de las pruebas de función respiratoria, debemos sospechar afectación diafragmática (síndrome del pulmón encogido). Se caracteriza por reducción progresiva del volumen pulmonar (valorado mediante PFR) y elevación de ambos hemidiafragmas (radiografía de tórax).

Si se sospecha la presencia de fenómenos tromboembólicos solicitaremos un estudio de hipercoagulabilidad con dímero D y plaquetas, según la localización, eco-doppler de miembros inferiores, angio-TC pulmonar y/o gammagrafía de ventilación/perfusión, RM o TC craneal. Las manifestaciones asociadas al síndrome antifosfolípido aparecen desarrolladas en otro capítulo de esta guía.

Ante un paciente con manifestaciones clínicas que indican afectación del SNC, lo primero que se debe descartar es la etiología infecciosa mediante estudio del LCR. Algunos de los fármacos que se emplean en el tratamiento del LES (ibuprofeno, sulfamidas) también pueden desencadenar manifestaciones neurológicas. Los pacientes con LES con frecuencia refieren problemas de memoria y dificultades de concentración sin que aparezca ninguna alteración en las pruebas complementarias. Algunos presentan alteraciones del comportamiento que se relacionan con la presencia de microinfartos en los ganglios basales. Gran parte de los problemas del SNC están relacionados con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (fenómenos tromboembólicos). Clínicamente pueden cursar como ictus, corea, mielitis transversa, delirio, alteración de los pares craneales o afectación neurológica difusa (epilepsia, demencia, psicosis, agitación, desorientación, meningitis aséptica). Si aparecen alteraciones visuales debemos valorar tanto la presencia de retinopatía como la afectación del nervio óptico. La afectación del sistema nervioso periférico es menos frecuente. El paciente puede presentar clínica de neuropatía sensitiva, motora o mixta, generalmente relacionada con vasculitis a nivel de los vasa nervorum. La biopsia del nervio sural es útil para el diagnóstico.

Si el paciente refiere sequedad ocular u oral debemos valorar la posible asociación de un síndrome de Sjögren. Para ello solicitaremos un test de Schirmer para valorar la producción de lágrimas y un test de flujo salival basal no estimulado, así como la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La y factor reumatoide.

Índices de actividad y daño

Durante los últimos años, varios índices de actividad han sido validados y se han comenzado a utilizar. Los más empleados son:

- BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale)⁽²³⁾
- SLAM (Systemic Lupus Activity Measure)⁽²⁴⁾
- SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)⁽²⁵⁾
- ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure)⁽²⁶⁾.

Han sido elaborados para describir la presencia o ausencia de actividad lúpica valorada tanto a través de una medida de afectación general como de una medida de afectación de cada uno de los órganos más relevantes. En la práctica clínica, estos índices de actividad permiten cuantificar las variaciones de actividad de la enfermedad en un mismo paciente y evaluar la respuesta al tratamiento⁽²⁷⁾.

El índice más utilizado en nuestro servicio es el SLEDAI: la escala consta de 24 ítems que reflejan la afectación de 9 órganos, observados durante los 10 días previos. La puntuación oscila de 0 a 105. En este índice reciben más puntos los ítems relacionados con afectación del SNC.

El único índice de daño aceptado de forma unánime es el Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group (SLICC / ACR⁽²⁸⁾).^(29, 30, 31). Este índice mide el daño orgánico irreversible acumulado, resultado tanto de la propia enfermedad, de sus complicaciones o de los fármacos empleados para su tratamiento. Considera daño aquellas alteraciones que persisten al menos 6 meses. Contempla 12 órganos/ sistemas: Ocular, SNC, renal, pulmonar, cardiovascular, sistema vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, piel, fallo gonadal precoz, diabetes mellitus y neoplasias.

DIAGNÓSTICO

No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico del LES. Este se basará en una cuidadosa revisión de la historia clínica, de la exploración física, y de los exámenes de laboratorio de rutina y pruebas inmunológicas especializadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La estrategia diagnóstica del LES implica el reconocimiento de una enfermedad multisistémica, la presencia de determinados hallazgos serológicos, y la ausencia de cualquier otra enfermedad reconocida

para explicar los hallazgos. No todos los datos clínicos y de laboratorio son de una especificidad igual; la pericarditis aguda y la psicosis, así como la proteinuria y la leucopenia, pueden tener muchas otras causas además del LES. Contrariamente, un exantema lúpico discoide y títulos altos de anticuerpos anti-DNA nativo o anti-Sm apoyan fuertemente el diagnóstico. El arte del diagnóstico reside en reconocer una constelación de hallazgos y dar a cada uno el peso clínico adecuado. Debido a que las presentaciones del LES son múltiples y variadas, el diagnóstico diferencial también es muy amplio.

La tabla 7 muestra las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial del LES.

SITUACIONES ESPECIALES

LES, embarazo y reproducción

La fertilidad en las mujeres con LES, salvo en los casos con enfermedad severa, pacientes que reciben citotóxicos o con afectación renal importante, no está disminuida. En estas pacientes el embarazo constituye una situación de riesgo tanto materno como fetal, aunque los últimos estudios revelan que, con un seguimiento cuidadoso, la mayoría tienen un embarazo sin complicaciones (tabla 8)⁽³²⁾.

Hay datos contradictorios publicados sobre si el embarazo puede desencadenar un brote de actividad. Sin embargo, parece haber acuerdo en algunos aspectos:

- Si la enfermedad ha permanecido inactiva durante al menos 6 meses antes del momento de la concepción, el riesgo de reactivación de la enfermedad es menor.
- Los brotes son más frecuentes en la segunda mitad del embarazo y en el postparto.
- Durante el embarazo puede desarrollarse HTA y deteriorarse la función renal. La exacerbación de la enfermedad renal se produce hasta en el 40% de los casos, generalmente en la segunda mitad del embarazo. Aproximadamente el 50% de las pacientes con proteinuria pueden sufrir la pérdida fetal.
- Las pacientes con enfermedad activa renal, cardíaca, pulmonar o con afectación del SNC tienen un mayor riesgo de complicaciones. Dos tercios de las pacientes con LES y enfermedad renal desarrollan preeclampsia, frente al 14% de las pacientes con LES sin afectación renal. En algunas situaciones resulta difícil diferenciar una situación de preeclampsia de una nefritis lúpica (tabla 9).
- El pronóstico fetal está más ligado a la presencia

de enfermedad renal y anticuerpos antifosfolípidos que a la actividad de la enfermedad. Aproximadamente el 20% de las pacientes presentan pérdida fetal^(33, 34).

Complicaciones fetales en el LES

Las complicaciones más frecuentes son la prematuridad, y el crecimiento retardado intrauterino asociado a insuficiencia placentaria⁽³⁵⁾. Presentan más riesgo de padecerlas las embarazadas con enfermedad activa, deterioro de la función renal, o con anticuerpos antifosfolípido. La elevación de la alfafeto-proteína materna, en ausencia de defectos del tubo neural, se asocia a mayor riesgo de muerte fetal o perinatal. Ante una embarazada con anticuerpos anti-Ro, el riesgo para el neonato de padecer un

bloqueo cardíaco congénito es del 3%, y del 25% para el resto de las manifestaciones del lupus neonatal (rash fotosensible, trombopenia, alteración en la función hepática). Éstas desaparecen en 4-6 meses, con el aclaramiento de los anticuerpos responsables. El tratamiento con dexametasona está indicado ante la detección de alteraciones cardíacas durante la monitorización fetal (sospecha de bloqueo cardíaco congénito).

Tratamientos durante el embarazo en pacientes con LES

Las embarazadas con LES tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia. Dosis de 60-100 mg/ día de aspirina reducen este riesgo. Su administración está indicada en embarazadas con HTA previa, insuficiencia renal o historia previa de preeclamp-

Tabla 7. **Enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial del LES**

AUTOINMUNES, REUMATICAS, INFLAMATORIAS	INFECCIOSAS	OTRAS
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo	Endocarditis bacteriana	Fibromialgia
Conectivopatías indiferenciadas	Enfermedad de Whipple	Síndrome de fatiga crónica
Síndrome antifosfolípido	Infecciones virales	Leucemia
Artritis Reumatoide	Artritis Reumatoide	Sdmes. Linfoproliferativos
Síndrome de Felty	Lepra	Sdmes. Paraneoplásicos
Artritis idiopática juvenil	Sífilis secundaria	Porfirias
Síndrome de Sjögren	Brucelosis	Crioglobulinemias
Esclerodermia	Enfermedad de Lyme	Amiloidosis
Polimiositis/Dermatomiositis	Meningococemia crónica	Linfadenopatía angioinmuno-blástica
Polimialgia Reumática		Embolos de colesterol
Vasculitis		
Sarcoidosis		
Púrpura Trombocitopénica idiopática		
Púrpura Trombótica Trombocitopénica		
Hepatitis autoinmunes		
Enfermedad Inflamatoria Intestinal		
Cirrosis Biliar Primaria		
Tiroiditis Autoinmune		
Fiebre Mediterranea familiar		
Fiebre Reumática		
Espondiloartropatías		

sia. Dosis bajas de aspirina también son útiles en el tratamiento de la trombopenia asociada a anticuerpos antifosfolípido.

El uso de otros AINE como el ibuprofeno, también está permitido durante el embarazo, aunque es menos frecuente por la escasa experiencia. Para el tratamiento de las diferentes manifestaciones de actividad durante el embarazo también están aceptados los corticoides (se deben evitar los fluorados-betametasona y dexametasona-si no queremos tratar al feto, pues atraviesan la barrera placentaria), antipalúdicos, azatioprina, ciclosporina (puede causar toxicidad materna, pero se considera segura para el feto), heparinas e inmunoglobulinas intravenosas (empleadas para la prevención de pérdidas fetales asociadas al síndrome antifosfolípido). Las guías terapéuticas durante la lactancia son similares. En las mujeres que reciben corticoides, dar el pecho justo antes de la toma de la medicación reduce la exposición del recién nacido.

Prevención del fallo ovárico precoz

El uso de citotóxicos (especialmente ciclofosfámid), conlleva un alto riesgo de fallo ovárico precoz. Este riesgo se minimiza mediante el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH-a)⁽³⁶⁾.

LES Pediátrico

Las manifestaciones del LES en la infancia son similares a las de la edad adulta, aunque algunas difieren tanto en prevalencia como en sus características. Las artralgias/ artritis aparecen en un 70-90% de los casos. Los pacientes refieren un dolor desproporcionado frente a los hallazgos físicos. Generalmente se trata de un problema

Tabla 8. **Recomendaciones de monitorización en mujeres embarazadas con LES**

1ª visita	Hemograma Análisis de orina con CI creatinina y proteinuria de 24 h Actividad anticoagulante lúpico y Ac anticardiolipina Ac anti-DNAds, anti-Ro, anti-La Niveles de complemento (C3, C4 y CH50)
Mensual	Recuento de plaquetas*
Trimestral	CI creatinina y protenuria de 24h* Niveles de complemento* Ac anti-DNAds*
Semanal Durante el 3º trimestre	Madres con Ac antifosfolípidos: test cardíaco fetal
16 a 34 semanas	Madres con Ac anti-Ro y Ac anti-La: Ecocardiograma y EKG fetales

*Realizar con más frecuencia si aparecen alterados

periarticular (laxitud ligamentosa asociada a fibrosis periarticular). La presencia de tenosinovitis es muy frecuente, así como las mialgias. La osteonecrosis avascular como complicación del tratamiento esteroideo es más frecuente en niños que en adultos.

Las manifestaciones mucocutáneas son similares, pero debemos destacar la menor prevalencia del fenómeno de Raynaud en niños. La afectación del SNC se produce entre un 20-75% de los casos.

La cefalea es una de las manifestaciones más fre-

Tabla 9. **Comparación entre preeclampsia y nefropatía lúpica**

Determinaciones	Preeclampsia	Nefropatía lúpica
Complemento	Normal o leve ↓	Siempre ↓
Cilindros hemáticos en el sedimento	raro	frecuente
Inicio de proteinuria	brusco	Gradual o brusco
Proteinuria 24 h	2-25 g	2-25 g
Enzimas hepáticas	Pueden estar ↑	normal
Trombopenia	*	*
Hiperuricemia	*	*
HTA	*	*

*Trombocitopenia, HTA e hiperuricemia aparecen en ambas

cuentes (75%), por lo que es importante diferenciar entre cefalea tensional, cefalea vascular, cefalea secundaria a trombosis venosa y pseudotumor cerebri. Se recomienda realizar estudios de neuroimagen ante toda cefalea severa persistente.

La prevalencia y manejo de la nefropatía lúpica es similar a los adultos. Algunos autores, ante una GN lúpica grados III y IV, recomiendan administrar 6 bolos mensuales de ciclofosfamida seguidos de una pauta de mantenimiento con azatioprina o micofenolato.

Anemia, trombopenia y leucopenia son también manifestaciones frecuentes en el LES pediátrico. La trombopenia es más frecuente en niños (15-45%). Es la manifestación inicial hasta en un 15%. Generalmente responde a los corticoides (la ciclofosfamida se reserva para casos refractarios). Es también frecuente la esplenomegalia (20-40%) con asplenia funcional y linfadenopatías.

Respecto a las manifestaciones cardíacas, la pericarditis es la que se observa con mayor frecuencia, y generalmente se asocia con pleuritis.

La afectación pulmonar es muy frecuente en el LES pediátrico (20-75%). Las manifestaciones gastrointestinales son menos habituales (20-40%). Entre un 40-50% presentan hepatomegalia con alteración de la función hepática (hepatitis lupoide). Esto aparece con más frecuencia entre mujeres adolescentes con LES. Cuando la ictericia es la manifestación principal de la alteración hepática, debemos buscar otras causas como hemólisis, obstrucción o hepatitis viral.

El principal órgano endocrino afectado en el LES es el tiroides. Se detectan anticuerpos antitiroides en el 45% de los pacientes pediátricos, con clínica de hipotiroidismo en un 15%. El hipertiroidismo es menos frecuente, pero presenta mayor incidencia en estos pacientes que en niños sanos⁽³⁷⁾. La diabetes esteroidea aparece en un 10% de los casos, pero rara vez precisa tratamiento con insulina. Son frecuentes en los niños con LES el retraso en el crecimiento, retraso en la pubertad y las alteraciones menstruales.

Los pacientes con LES son más susceptibles frente a las infecciones. Los niños con LES son especialmente susceptibles frente al *Streptococcus pneumoniae*. En cuanto a la vacunación, no hay estudios específicos, por lo que se extrapolan los resultados de los adultos. Se recomienda evitar las vacunas con virus vivos en aquellos pacientes inmunosuprimidos tanto por los tratamientos que reciben como por la actividad de la enfermedad.

LES con ANA negativos

La incidencia del LES con ANA negativos está disminuyendo al aumentar la sensibilidad de las técnicas empleadas para la determinación de los ANA. Es más prevalente entre la raza blanca y en personas que tienen deficiencia de los primeros componentes del complemento, especialmente en el déficit de C2. Los pacientes con LES y ANA negativos generalmente presentan lesiones cutáneas (lupus cutáneo agudo o subagudo) con fotosensibilidad. Otras manifestaciones habituales son el fenómeno de Raynaud, alopecia, úlceras mucosas y artritis, siendo extraordinaria la afectación de órganos vitales. Es frecuente la presencia de anticuerpos anti-Ro.

LES inducido por fármacos

El hallazgo de ANA positivos en ausencia de manifestaciones clínicas no constituye una indicación para retirar el fármaco asociado. Sólo un pequeño porcentaje de éstos desarrolla manifestaciones. Aproximadamente el 5% de los casos de LES se asocia con un fármaco.

La lista de fármacos relacionados es amplia: Hidralacina, procainamida, metildopa, isoniacida, clorpromacina y quinidina han demostrado su asociación. Para establecer el diagnóstico de lupus inducido por fármacos no debe referir historia previa de LES, debe presentar ANA positivos y al menos una manifestación clínica de LES durante el tratamiento, y estas alteraciones deben desaparecer tras la retirada del fármaco. El lupus inducido por fármacos es más frecuente en la raza blanca.

La clínica es menos florida que la del LES. Los síntomas constitucionales, osteoarticulares y la serositis son las manifestaciones más frecuentes, siendo excepcional la afectación de órganos vitales como el riñón o el SNC. Las manifestaciones cutáneas son poco frecuentes. Es característica la presencia de anticuerpos antihistonas. Los anticuerpos anti-DNA y anti-Sm suelen estar ausentes y los niveles de complemento generalmente permanecen normales.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad; esto es posible en el 25% de los pacientes⁽³⁸⁾, permaneciendo muchos de ellos libres de enfermedad durante muchos años.

Medidas generales y prevención

En los pacientes con LES es fundamental el reconocimiento de los brotes de actividad lúpica y su diferenciación de infecciones, problemas metabólicos,

efectos secundarios de los tratamientos y de otras patologías que puedan tener los pacientes.

Muchas veces la infección y la actividad coexisten en el mismo paciente y, ante la sospecha clínica, si la situación del paciente lo requiere se debe iniciar tratamiento empírico para ambas, valorando posteriormente, en función de los datos complementarios y la evolución, la modificación del tratamiento.

Otras medidas de prevención de los episodios de actividad incluyen el control de aquellos factores que pueden desencadenar brotes de la enfermedad, como la exposición solar, la infección y el embarazo.

Es importante la evaluación de los factores de estilo de vida así como la orientación sobre factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria, incluidos tabaco, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión arterial. El uso de estatinas parece ser útil, no sólo por su papel en el control de la hipercolesterolemia que a menudo padecen estos pacientes, sino por su efecto aún no bien conocido en el control de la enfermedad⁽³⁹⁾.

La hipertensión debe tratarse de forma agresiva con medidas farmacológicas y no farmacológicas. Pueden utilizarse todos los fármacos antihipertensivos excepto los beta-bloqueantes en pacientes con fenómeno de Raynaud. Existe un interés especial en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) dado su papel de protección renal demostrado en otras enfermedades como la diabetes mellitus.

Los corticoides e inmunosupresores siguen siendo la base del tratamiento del LES. Se utilizan tres formas de dosificación de corticoides orales diarios, según el grado de afectación, que en equivalentes de prednisona sería: para formas leves: 5 a 10 mg/día; moderadas 15 a 30 mg/día y severas 40 a 60 mg/día. Los pacientes en tratamiento corticoideo y/o inmunosupresor, deben recibir la vacuna antineumocócica y antigripal anualmente. Se les debe informar sobre el riesgo de infecciones y en caso de que las haya, que contacten con el médico lo antes posible.

Actualmente, se están estudiando nuevos agentes terapéuticos, que incluyen agentes biológicos diseñados para alterar aspectos específicos de la respuesta inmune (anti-IL10, anti-CD20-Rituximab, anti-CD40 ligando, anti-C5b), péptidos y vacunas, nuevos inmunomoduladores (bindarit, metimazol), terapias hormonales y estrategias terapéuticas de inmunoablación y trasplante de células hematopoyéticas.

Manejo de problemas concretos

Síntomas generales

La astenia, la anorexia, la pérdida de peso y la fiebre generalmente se asocian a otras manifestaciones de la enfermedad. Si no es así, su tratamiento incluye AINE, esteroides a dosis bajas (5-15 mg/día) y antipalúdicos (cloroquina 250 mg/día, hidroxiclo-roquina 200-400 mg/día). La fiebre por actividad lúpica puede ser bastante resistente al tratamiento y a veces requiere el fraccionamiento en varias tomas de la dosis diaria de esteroides.

Manifestaciones cutáneo-mucosas

Se debe evitar la exposición a la luz ultravioleta. Los pacientes deben usar protectores solares potentes, sombreros y ropa de manga larga.

Las lesiones agudas, como el eritema malar, el exantema en lugares de exposición y las úlceras orales deben tratarse con antipalúdicos, corticoides a dosis bajas y corticoides tópicos. Estos deben usarse con precaución ya que pueden causar atrofia cutánea. En general para la cara deben usarse los menos potentes (fluocortina, hidrocortisona); para el tronco los de potencia media (clobetasona, fluocinolona, flupametasona) y alta (beclometasona, betametasona, budesonida, desoximetasona, diflucortolona, fluclorolona, fluocinonido, fluocortolona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbatol), y para las palmas los de potencia alta o muy alta (clobetasol, difluorasona, halcinonido, halometasona).

En ocasiones, las lesiones cutáneas, especialmente las subagudas y discoides, pueden ser resistentes a estos tratamientos, en cuyo caso, se puede aumentar la dosis de corticoides o cambiar el antipalúdico. Si el paciente no responde se puede usar azatioprina (1'5-2'5 mg/kg/día), dapsona (dosis inicial 50 mg/día aumentando a 100-150 mg/día) o talidomida (100-400 mg/día).

Las lesiones únicas, especialmente de lupus discoide, se pueden infiltrar con acetónido de triamcinolona. Las úlceras orales se pueden tratar localmente con formulaciones que contengan corticoides, en ocasiones asociadas a anestésico local.

Artralgias-artritis

El tratamiento incluye AINE, antipalúdicos y/o esteroides a dosis bajas. Si la artritis es severa y predomina en el cuadro clínico, se puede tratar con metotrexato (dosis semanales de 7,5 mg a 25 mg oral o subcutáneo), leflunomida (10-20 mg/día), azatioprina u otros fármacos utilizados en otros cuadros poliarticulares crónicos.

Manifestaciones pleuro-pulmonares

La pleuritis y el derrame pleural son manifestaciones de actividad de la enfermedad. En los casos leves los AINE pueden ser suficientes, aunque lo más frecuente es que precisen aumento de dosis de esteroides. La asociación de antipalúdicos y/o colchicina pueden evitar las recaídas.

En el diagnóstico diferencial de la neumonitis lúpica aguda se incluyen la hemorragia pulmonar, la infección, el tromboembolismo pulmonar y la toxicidad farmacológica, aunque muchas veces es una urgencia vital que precisa tratamiento empírico de todas estas posibilidades hasta que se llega a un diagnóstico exacto. La neumonitis lúpica y la hemorragia pulmonar precisan dosis altas de esteroides (1-2 mg/kg/día) y/o bolos de metilprednisolona junto con bolos de ciclofosfamida intravenosa, inmunoglobulinas o plasmaféresis.

Manifestaciones cardiovasculares

Para la pericarditis son válidas las consideraciones mencionadas para la pleuritis. Raramente produce taponamiento cardíaco que precise drenaje.

Nefropatía lúpica

En todos los casos de afectación renal se deben instaurar medidas generales, fundamentalmente el control de la tensión arterial con IECA que disminuyen la progresión del daño membrano-intersticial.

El tratamiento básico de la nefropatía lúpica lo constituyen los glucocorticoides junto con fármacos inmunosupresores. En pacientes con glomerulonefritis mesangial, suele ser suficiente 0,5 mg/Kg de peso/día, mientras que en los casos graves de glomerulonefritis focal o de glomerulonefritis proliferativa difusa se requieren dosis altas (1 mg/Kg de peso/día) y/o bolos de metilprednisolona (0,5-1 g/día iv 3 días consecutivos) para obtener un efecto más rápido⁽²⁾.

Los primeros trabajos del NIH pusieron de manifiesto en 1986 que la combinación de ciclofosfamida con corticoides funciona mejor que éstos solos⁽⁴⁰⁾. Actualmente no existe unanimidad respecto a cual es la mejor pauta, pero las más extendidas son aquellas que utilizan la ciclofosfamida en bolos intravenosos con la intención de inducir la remisión de la enfermedad, seguida de una pauta de mantenimiento que varía entre bolos trimestrales de ciclofosfamida ^(41, 42), azatioprina⁽⁴³⁾ o mico-fenolato mofetil⁽⁴⁴⁾. Algunos grupos defienden el uso de ciclofosfamida en bolos pero a dosis menores⁽⁴⁵⁾ (6 bolos de 500 mg de ciclofosfamida cada 15 días, frente a 1 g/m² mensual de las pautas NIH), con una eficacia similar en la inducción de

remisión y con menores efectos secundarios, especialmente en lo referente a la toxicidad gonadal. Existen ensayos en marcha que muy probablemente arrojen luz respecto a cual ha de ser la mejor pauta de mantenimiento⁽⁴⁶⁾.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas de actividad lúpica leve, como la cefalea, la depresión o cuadros leves, se pueden tratar con tratamiento sintomático y a veces aumento de la dosis de esteroides. Las manifestaciones neurológicas más severas que pueden comprometer la vida del paciente se deben tratar agresivamente con dosis altas de esteroides (500-1000 mg de metilprednisolona por bolo) y/o con ciclofosfamida en bolos (500-1000 mg/m² de superficie corporal), además de tratamiento sintomático con anticomociales, antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y/o tratamiento psicológico. Si el paciente no responde, se pueden asociar inmunoglobulinas (dosis más extendidas 0'4 g/kg/día durante 3-5 días) y/o plasmaféresis. Para mantener la remisión se puede emplear ciclofosfamida o azatioprina.

Las manifestaciones focales como accidentes cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorios asociados o no a anticuerpos antifosfolípidos deben tratarse con antiagregación o anticoagulación.

Manifestaciones hematológicas

La leucopenia, una vez excluida toxicidad farmacológica, suele indicar actividad general del LES y responde a su tratamiento. La linfopenia aislada no precisa tratamiento.

La anemia hemolítica es una manifestación grave del LES y se trata con dosis altas de corticoides, y a veces inmunosupresores, fundamentalmente ciclofosfamida.

Cuando la trombopenia es por actividad, si las cifras son mayores de 20.000-30.000 plaquetas/mm³ no suele requerir tratamiento o suele responder a aumento variable de la dosis de esteroides. Si las cifras son inferiores o aparecen signos de sangrado, se deben administrar esteroides a dosis altas o en bolos intravenosos junto a gammaglobulinas y/o transfusión de plaquetas. Si al bajar los corticoides la cifra de plaquetas baja, se puede asociar azatioprina, ciclofosfamida oral o intravenosa, inmunoglobulinas endovenosas (3-5 días/mes durante varios meses), danazol (200-800 mg/día) o vincristina (1'4 mg/m²/sem). La esplenectomía resuelve la trombopenia en pacientes con LES resistente a esteroides en un 50% de los casos. Seis semanas antes se recomienda vacunar frente a neumococo, meningococo y haemophylus.

Profilaxis de las infecciones

Las infecciones siguen siendo una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con LES. El diagnóstico y el tratamiento precoz son fundamentales. Algunas estrategias para disminuir las infecciones incluyen: medidas de higiene (lavado de manos, higiene bucodental, etc); inmunizaciones (vacunación antigripal y antineumocócica anual) y profilaxis antibiótica en pacientes que reciben altas dosis de esteroides e inmunosupresores (valorar en casos individualizados profilaxis con isoniacida frente a tuberculosis, trimetoprim-sulfametoxazol tres veces por semana o pentamidina mensual inhalada como profilaxis de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con linfopenia severa).

Efectos secundarios farmacológicos y programas de vigilancia recomendados

Antiinflamatorios no esteroideos

Los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica pasada, secundaria o agravada por los AINE son candidatos a tratamiento con misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones. Aunque los AINE específicos para la COX-2 no han sido probados para el LES, su empleo debería considerarse en pacientes con complicaciones gastrointestinales por los AINE. Sin embargo hay una preocupación de que los inhibidores de la COX-2 podrían aumentar la hipercoagulabilidad a través de la reducción de prostaciclina.

Fármacos antipalúdicos

(Cloroquina e hidroxicloroquina)

Los efectos adversos descritos de los fármacos antipalúdicos incluyen toxicidad ocular (depósitos corneales o retinopatía), erupciones cutáneas, intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia) y quejas ocasionales del sistema nervioso, incluida la miopía. El riesgo de retinopatía de la hidroxicloroquina es bajo, por lo que la revisión oftalmológica cada 6 meses es suficiente.

Corticoides

Los efectos adversos mayores atribuidos a la terapia corticoidea incluyen la necrosis avascular del hueso, osteoporosis (con o sin fractura), miopatía esteroidea, diabetes mellitus y aumento de la frecuencia de infecciones.

El tratamiento con corticoides también aumenta el nivel de varios factores de riesgo cardiovascular, incluidos colesterol, hipertensión arterial y obesidad; esta es una explicación de la asociación

del uso de corticoides con la enfermedad aterosclerótica prematura.

Los efectos adversos menores incluyen hábito cushingoide, toxicidad dermatológica (equimosis espontáneas, alteración de la cicatrización de heridas, acné, estrías, sudoración) y síntomas neurológicos (insomnio, cambios de humor, psicosis esteroidea).

Todos los pacientes que toman corticoides deben recibir suplementos de calcio hasta alcanzar una ingesta diaria de 1200 mg/día, y vitamina D. Para pacientes postmenopáusicas puede considerarse la terapia hormonal sustitutiva (progesterona si el útero está intacto), siempre y cuando no exista un síndrome antifosfolípido asociado, en cuyo caso se ha de valorar con mucha precaución. Los bifosfonatos, tanto el alendronato como risedronato también se pueden utilizar como prevención de la osteoporosis corticoidea.

El paciente con hipercolesterolemia debe llevar una dieta apropiada y si no se consigue un control dietético apropiado, se puede iniciar tratamiento farmacológico. Algunos autores han encontrado que los pacientes con LES tienen una mayor frecuencia de aumento de los niveles de CPK, normalmente asintomática, tanto con lovastatina como con genfibrocilo, por lo que se recomienda vigilancia inicial de los niveles de esta enzima.

Respecto a la terapia con pulsos de metilprednisolona puede conducir a la sobrecarga de fluidos, hipertensión e hiperglucemia. En raros casos se ha asociado con arritmias cardíacas, crisis o psicosis esteroidea. Es importante prestar atención a los fluidos y al equilibrio hidroelectrolítico antes y después del tratamiento.

Inmunosupresores

Los efectos adversos mayores de los citotóxicos (ciclofosfamida) incluyen fallo ovárico prematuro, cistitis hemorrágica y fibrosis vesical, neoplasias, supresión de la médula ósea e infección. Los pacientes con LES tratados con ciclofosfamida deben ser vigilados mensualmente, con examen físico, recuento celular sanguíneo, bioquímica y análisis de orina.

Se recomienda vacunación antigripal y antineumocócica anual.

Para minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica se puede utilizar mesna (vease tratamiento de nefritis lúpica).

Respecto a la protección ovárica se hablará en un apartado específico.

Tanto el cáncer ginecológico como el cutáneo pueden aparecer en pacientes tratadas con citotóxi-

cos. El carcinoma cervical está aumentando en pacientes con LES afroamericanas, incluso en las tratadas con azatioprina. Es importante el uso de protectores solares y los exámenes ginecológicos anuales (incluyendo mamografías en >45 años).

Las leucemias y linfomas, parecen ser más raros en pacientes con LES tratadas con ciclofosfamida oral que con ciclofosfamida intravenosa.

PRONÓSTICO

En las últimas dos décadas, la mortalidad de los pacientes con LES ha disminuido notablemente. Ello es debido al mejor conocimiento de la enfermedad, y a la utilización adecuada de fármacos inmunosupresores. Se reconocen una serie de factores que influyen negativamente en la supervivencia:

- La raza negra y la oriental, junto con un nivel socioeconómico bajo, son los factores demográficos que influyen de forma más negativa sobre la supervivencia.
- Aquellos que presentan enfermedad renal y neurológica, así como la coexistencia de un síndrome antifosfolípido.
- La existencia de hipertensión arterial en el momento del diagnóstico⁽⁴⁷⁾.
- Los pacientes con mayor edad al comienzo de la enfermedad parecen tener peor pronóstico.

Las causas de mortalidad difieren de unos grupos a otros. En los pacientes que fallecen al inicio de la enfermedad las causas de mortalidad suelen ser la actividad de la enfermedad y la infección, mientras que los que fallecen cuando la enfermedad tiene una evolución superior a 5 años suelen hacerlo por disfunción orgánica terminal por daño secundario a la enfermedad o como consecuencia de enfermedad vascular degenerativa, manifestada como enfermedad cardiovascular o cerebral⁽⁴⁸⁾.

La morbilidad no relacionada con la propia enfermedad incluye enfermedad vascular arteriosclerótica (angina, infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular), demencia, enfermedad ósea (osteoporosis y osteonecrosis), y fibromialgia o fatiga crónica⁽⁴⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

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. Sontheimer RD. Systemic lupus erythematosus of the skin. In: Lahita RG, ed. Systemic lupus erythematosus. San Diego: Academic Press, 1999; 631-656.
4. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 31: 289-98.
5. S.M.Edworthy. Clinical Manifestations of SLE. In: Kelley's Textbook of Rheumatology, Seventh ed., E.D.Harris Jr et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005
6. Huong, DL, Papo, T, Beaufile, H, Wechsler, B. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single centre. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:148.
7. Weening, JJ, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65:521.
8. Schwartz, MM, Lan, SL, Bonsib, SM, et al. Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:273.
9. Jennette, JC, Iskandar, SS, Dalldorf, FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24:377
10. A. Olivé Marques. Lupus eritematoso sistémico: epidemiología, etiopatogenia y manifestaciones clínicas.. En : Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4ª ed. Ed. Médica Panamericana, Madrid 2004. 189-196.
11. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
12. Descombes, E, Droix, D, Drouet, L, et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:355.
13. Appel, GB, Pirani, CL, D'Agati, V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1499.
14. J. Sastre, M. Tintoré, X Montalbán. Manifestaciones neuropsiquiátricas. En : Lupus eritematoso sistémico. J. Font, M. Khamashta, M. Vilardell. 2ª ed. 2002, 169-192.
15. Johnson, RT, Richardson, EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:337.
16. Joanna Sheldon. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Balliere's Clinical Rheumatology* 2004; 18; 3: 249-269
17. E. Pascual Gómez, V. Rodríguez Valverde, J. Carbonell Abelló, J. J. Gómez-reino Carnota. Lupus eritematoso

- sistémico: Manifestaciones clínicas. Tratado de Reumatología.
18. C. A. O'Callaghan. Renal manifestations of Systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. *Balliere's Clinical Rheumatology* 2004; 18; 3: 411-427
 19. Robert H. Shmerling, MD. Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *There before You Know It. N Engl J Med* 2003; 349; 16: 1499-1500.
 20. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982 Nov; 25 (11): 1271-7
 21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
 22. Rayner C F J and Grubnic S. Pulmonary manifestations of systemic autoimmune disease. *Balliere's Clinical Rheumatology* 2004; 18; 3: 381-410.
 23. Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA et al. Development of a computerised index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q Journal Med* 1988; 69: 927-37.
 24. Liang M, Socher MA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 817-25
 25. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. The development and validation of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
 26. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 541-7.
 27. Urowitz MB, Gladman DD. Measures of disease activity and damage in SLE. *Balliere's Clinical Rheumatology* 1998; 12;3: 405-413.
 28. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C et al. The development and initial validation of the SLICC/ACR damage index for SLE. *Arthritis Rheum* 1989; 39: 363-9.
 29. Brunner HI, Feldman BM, Urowitz MB, Gladman DD. Item weightings for the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Disease Damage Index using Rasch analysis do not lead to an important improvement. *J Rheumatol.* 2003;30(2):292-7.
 30. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(2):93-6.
 31. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Petri M, Nived O, Snaith M, Sturfelt G. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol.* 2000 Feb;27(2):373-6.
 32. Khamashta M A, et al. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheumatic disease Clinics of North America* 1997; 23: 15-30.
 33. Petri M. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheumatic disease Clinics of North America* 1994; 20: 87-118.
 34. Caroline Gordon. Pregnancy and autoimmune diseases. *Balliere's Clinical Rheumatology* 2004; 18; 3: 359-379.
 35. Petri M. Pregnancy in SLE. *Balliere's Clinical Rheumatology* 1998; 12: 449-476.
 36. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 2000; 9:401-5.
 37. Isenberg D A and Horsfall A C. Systemic lupus erythematosus. *Oxford textbook of Rheumatology.* Second edition. Volume 2. 1180-1202.
 38. Alarcón-Segovia D. Update: Treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum (Arthritis Care and Research)* 2002; 47(2): 219-22.
 39. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orte E, Baranda L, Cruz-Rizo J, Gonzalez-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003; 12 (8): 607-11.
 40. 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 (10):614-619
 41. Boumpas DT, Austin EM, Klippel JH et al. Controlled trial of pulse methyl-prednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.
 42. Gourley MF, Austin III HA, Scott D et al. Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Int Med* 1996; 125(7): 549-57.
 43. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980
 44. E. M. Ginzler, M. A Dooley, C Aranow, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Eng J Med* 2005; 353: 2219-2228.
 45. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of

- Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (8): 2121-2131.
46. Houssiau FA. Thirty years of cyclophosphamide. *Lupus* 2007; 16(3): 212-216
47. Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 73-80.
48. Urowitz MB, Bookman AAM, Khoeler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern for SLE. *Am J Med* 1976; 60: 221-225.
49. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39: 238-244.