

Lupus eritematoso sistémico

P. Vela Casasempere⁽¹⁾, M.P. Bernabéu González ⁽²⁾, T. Pedraz Penalva⁽³⁾.

⁽¹⁾Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. ⁽²⁾Sección de Reumatología. Hospital Clínico Universitario de San Juan. San Juan (Alicante). ⁽³⁾Sección de Reumatología. Hospital Vinalopó Salud. Elche (Alicante).

CONCEPTO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica, de etiología desconocida, con un espectro de manifestaciones clínicas muy variado, asociadas a la presencia de autoanticuerpos.

EPIDEMIOLOGÍA

El LES es una enfermedad relativamente frecuente. La incidencia varía según las características de la población estudiada, como edad, género y etnia. El estudio EPISER evidenció una prevalencia en España de 9 casos/100.000 habitantes. Afecta predominantemente a mujeres, con una relación mujer/hombre de 9/1, aunque esta relación disminuye si se presenta en la edad infantil o después de los 65 años. 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.

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⁽¹⁾.

ETIOPATOGENIA

La etiología del LES es aún desconocida y es claramente multifactorial. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos y en su patogenia están implicados factores genéticos, hormonales y ambientales⁽²⁾.

Autoanticuerpos

La producción de autoanticuerpos es un rasgo característico de los pacientes con LES. Estos son una pieza clave en la patogenia. Su producción puede ser por activación policlonal de las células B o por estimulación inmune dirigida por autoantígenos. Los autoanticuerpos pueden producir lesión tisular por depósito de inmunocomplejos con reacción inflamatoria secundaria o por interferir directamente con la función celular.

Factores genéticos

Existe una predisposición genética, observándose una mayor prevalencia de enfermedad en familiares de pacientes con LES. La concordancia de LES en gemelos monocigóticos es 10 veces superior a lo esperado. Los estudios de asociación de genoma (GWAS) han identificado 30 ó 40 loci de genes con polimorfismos. Se ha implicado una activación de la inmunidad innata y de la adquirida. También se han visto defectos o deficiencias del sistema del complemento en pacientes con LES que son raras en la población general. La predisposición genética más importante se encuentra en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, siendo los más frecuentes HLA-B8, DR3 y DR2. HLADR2 y DR3 se asocian con una razón de riesgos (HR) de 2⁽³⁾.

Factores hormonales

Se observa mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres y en varones con síndrome de Klinefelter. Es menos frecuente antes de la menarquía y después de la menopausia. Se han observado agudizaciones durante la gestación y el puerperio así como con el uso de anticonceptivos orales.

Factores ambientales

Pueden actuar como factores desencadenantes. La luz ultravioleta puede alterar la estructura del DNA, aumentar su antigenicidad e inducir apoptosis de los queratinocitos, liberando gran cantidad de antígenos.

Los virus, especialmente los retrovirus, pueden contribuir al proceso autoinmune.

Algunos fármacos pueden inducir LES por inhibición de la metilación del DNA y favoreciendo la producción de autoanticuerpos: Hidralacina, Procainamida, Isoniacida, Metildopa y Clorpromacina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES es una enfermedad multisistémica que puede afectar a prácticamente todos los órganos y tejidos del organismo⁽⁴⁾.

Síntomas constitucionales

La astenia, la anorexia y la pérdida de peso son síntomas frecuentes. Aparece hasta en un 60-80% de

los pacientes y sugiere actividad de la enfermedad. La fiebre puede aparecer tanto al inicio, como durante el curso de la enfermedad y aunque puede deberse a actividad de la enfermedad, su presencia debe alertar sobre la posibilidad de una infección.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas son frecuentes y muy diversas. Algunas de ellas forman parte de los criterios de clasificación del LES como la fotosensibilidad, las aftas orales, el exantema malar y las lesiones discoides. Se clasifican en específicas e inespecíficas.

Las lesiones inespecíficas, como fotosensibilidad, aftas orales, nódulos subcutáneos y alopecia, son frecuentes. También pueden observarse hemorragias en astilla, livedo reticularis e infartos periungueales.

Dentro de las lesiones específicas, en la forma aguda, la lesión más representativa es el eritema malar o “en alas de mariposa”, que se caracteriza por aparición de un exantema o lesiones eritematosas sobreelevadas en la región malar, respetando los surcos nasogenianos. Suele precipitarse por la exposición solar, cura sindejar cicatriz y generalmente indica actividad de la enfermedad.

La forma subaguda puede presentarse tanto en zonas fotoexpuestas como en las protegidas, como lesiones en forma anular, redondeadas, de borde activo y centro claro, con tendencia al crecimiento periférico y a la curación central.

También son lesiones específicas las incluidas en el lupus eritematoso cutáneo crónico, como las lesiones discoides, el lupus eritematoso hipertrófico y la paniculitis lúpica. El lupus discoide es la forma más frecuente. Consiste en pápulas o placas eritematosas y descamativas o hiperqueratósicas, de tamaño variable, bien delimitadas, con tendencia a la cronicidad y crecimiento periférico, que dejan cicatriz atrófica, con pérdida de anejos y alteraciones de la pigmentación.

El lupus eritematoso crónico es la forma cutánea que menos se relaciona con la afectación orgánica y/o serológica.

Manifestaciones del aparato locomotor

Hasta el 90% de los pacientes con LES pueden presentar manifestaciones del aparato locomotor durante el curso de la enfermedad, especialmente al inicio de la misma.

Pueden ser artralgiyas de distribución simétrica, que suelen ir acompañadas de rigidez matutina, o bien artritis oligo o poliarticular. La artritis puede ser intermitente, migratoria, que en ocasio-

nes puede comportarse como una artritis reumatoide, aunque en muy raras ocasiones producen erosiones radiológicas. El líquido sinovial puede ser o no inflamatorio. Una forma característica es la artropatía de Jaccoud, que consiste en una artritis muy deformante, con desviación cubital reducible de las articulaciones metacarpofalángicas asociado a hiperextensión de las interfalángicas proximales (dedos en cuello de cisne y pulgar en zeta), pero con poco dolor y escasa repercusión funcional.

Las roturas tendinosas son frecuentes especialmente en tendón rotuliano, aquileo y extensores de las manos. También es frecuente la laxitud ligamentosa y pueden aparecer nódulos subcutáneos, que son indistinguibles de los nódulos reumatoideos.

Algunas pacientes refieren síntomas de fibromialgia. Son frecuentes las mialgias y se puede ver una miopatía inflamatoria con debilidad proximal, aumento de creatinfosfoquinasa, electromiograma típico y biopsia muscular con infiltrado inflamatorio en endomisio. También puede estar asociada a fármacos como antipalúdicos o glucocorticoides.

La necrosis ósea aséptica es relativamente frecuente, en particular en la cabeza femoral, aunque también puede presentarse en cabeza humeral, cóndilos femorales o cualquier otra localización y puede ser única o múltiple. Se ha implicado en su patogenia a los glucocorticoides y a los anticuerpos antifosfolípidos⁽⁵⁾.

Manifestaciones hematológicas

Se pueden afectar las tres series hemáticas. La leucopenia y especialmente la linfopenia pueden relacionarse con actividad de la enfermedad, aunque también pueden producirla algunos fármacos.

La anemia de proceso crónico es la más frecuente: normocítica, normocrómica y con niveles elevados de ferritina. La anemia más característica es la hemolítica autoinmune, aparece en aproximadamente un 10% de pacientes. Está mediada por anticuerpos calientes de tipo IgG, que dan lugar a un test de Coombs positivo. Sus principales manifestaciones son fiebre, astenia y dolor abdominal; en la analítica podemos encontrar una elevación de LDH y de la bilirrubina a expensas de la fracción indirecta y un descenso de la haptoglobina, que puede llegar a ser indetectable.

La trombopenia también es frecuente, suele ser de origen autoinmune, mediada por anticuerpos antiplaquetarios. Cuando se asocia a anemia hemolítica se denomina síndrome de Evans.

Manifestaciones gastrointestinales

Son poco frecuentes. El dolor abdominal nos debe hacer descartar una peritonitis aséptica, que es una forma de serositis, pancreatitis, y trombosis o isquemia mesentérica.

Podemos observar una elevación de transaminasas como dato de actividad de la enfermedad, que se normaliza tras la administración de esteroides. También puede asociarse a una hepatitis crónica, cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hiperplasia nodular regenerativa y síndrome de Budd-Chiari⁽⁶⁾.

Manifestaciones cardíacas

La manifestación cardíaca más frecuente es la pericarditis, apareciendo en un 25-40% de pacientes. Se presenta con dolor precordial y en la auscultación es posible escuchar un roce pericárdico. Puede llegar a producir taponamiento cardíaco. Suele responder bien al tratamiento con esteroides.

La miocarditis es poco frecuente. Puede presentarse como trastornos de conducción, cardiomegalia o insuficiencia cardíaca.

Puede haber alteraciones valvulares en las válvulas aórtica y mitral, en forma de endocarditis, conocida como de Libman-Sacks, especialmente en pacientes con anticuerpos anticardiolipina.

La afectación coronaria es frecuente en pacientes con LES, probablemente asociada a un origen multifactorial: vasculitis, insuficiencia renal, factores de riesgo cardiovascular, fármacos como los esteroides, etc. Es una causa importante de mortalidad⁽⁷⁾.

Manifestaciones pulmonares

Las alteraciones pulmonares y pleurales son frecuentes en los pacientes con LES.

La pleuritis es muy frecuente, apareciendo hasta en un 50% de pacientes con LES. Puede ser unilateral o bilateral. El líquido pleural suele tener características de exudado linfocitario, con glucosa normal, ANA positivos y niveles de complemento bajos.

La neumonitis lúpica suele presentarse al inicio de la enfermedad. Cursa con disnea, acompañada de tos, fiebre y hemoptisis. Puede ser debido a un daño alveolo-intersticial, aunque la patogenia no está del todo aclarada. Se asocia a afectación de otros órganos, como el riñón. En la radiografía se observan infiltrados en bases que pueden ser uni o bilaterales, generalmente acompañados de derrame pleural. En la gasometría se observa hipoxemia. El hemograma suele ser normal. Hay que hacer diagnóstico diferencial con procesos infecciosos.

La hemorragia pulmonar es rara, se presenta de forma similar a la neumonitis lúpica, siendo más frecuente la hemoptisis. En la radiografía de tórax suelen verse infiltrados pulmonares parahiliares y el hemograma muestra un descenso de la hemoglobina y del hematocrito. El tratamiento debe ser lo más precoz posible.

El "pulmón encogido" (shrinking lung) es una manifestación rara, cuya principal manifestación es la disnea. Su patogenia es desconocida, aunque se han implicado disfunciones diafragmáticas como posible causa. En la radiografía de tórax se aprecia disminución de los campos pulmonares, con elevación de ambos diafragmas y atelectasias laminares. Las pruebas de función respiratoria muestran una alteración restrictiva con disminución de la difusión.

El síndrome de hipoxemia aguda reversible se presenta en pacientes muy afectados, cursa con insuficiencia respiratoria aguda con radiografía normal.

La hipertensión pulmonar aparece en <1% de pacientes. Suele asociarse a fenómeno de Raynaud y presencia de anticuerpos anti-RNP. Cursa con disnea progresiva y tos seca, con radiografía normal. El diagnóstico se puede confirmar con ecocardiografía y cateterismo cardíaco.

La fibrosis pulmonar es una complicación rara que puede verse en pacientes con antecedentes de neumonitis lúpica. Se presenta con disnea y tos seca. La radiografía muestra un patrón intersticial en bases que se confirma en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR). Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo. La broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia pueden darnos información de la reversibilidad del proceso⁽⁸⁾.

Manifestaciones renales

Según las series, entre el 30 y 50% de pacientes con LES desarrollan afectación renal. Al inicio de la enfermedad la alteración renal puede ser leve y pasar inadvertida. Las manifestaciones más frecuentes son hipertensión arterial e insuficiencia renal y las alteraciones en el sedimento de orina son: proteinuria, microhematuria y cilindros renales. La nefritis lúpica suele presentarse en los primeros 5 años de la enfermedad y en general se relaciona con otros datos de actividad lúpica. Su aparición se suele relacionar con la positivización de los anticuerpos anti-DNA y el descenso del complemento sérico. Cuando se sospecha afectación renal, es necesario realizar biopsia renal para definir el tipo y el grado de lesión y para plantear la estrategia terapéutica más adecuada.

La afectación renal en el LES es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, aunque en los últimos 20 años el pronóstico y la supervivencia han mejorado gracias al uso de fármacos inmunosupresores.

Todos los componentes anatómicos renales pueden afectarse en la nefropatía lúpica, si bien destaca la lesión glomerular. Uno de los hallazgos patológicos relativamente específicos de LES es la presencia de numerosas estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales glomerulares, compuestas por ribonucleoproteínas.

La clasificación de las lesiones glomerulares suele hacerse de acuerdo con los criterios de clasificación de la OMS modificados en 1982 (tabla 1), a los que se deben sumar los índices de actividad y cronicidad (tabla 2).

Clasificación de la OMS modificada en 1982 (tabla 1)

Riñón normal o cambios mínimos (Tipo I)

En este tipo histológico destaca la ausencia de afectación renal lúpica

Glomerulonefritis Mesangial (Tipo II)

Representa entre un 10 y un 20% de los casos de nefropatía lúpica. En microscopía óptica se observa hiper celularidad mesangial en diferentes grados y expansión mesangial, pero sin afectación de los capilares glomerulares. Clínicamente se suele presentar con hematuria microscópica y/o proteinuria. No suele haber hipertensión arterial y son excepcionales el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal. El pronóstico es bueno y no requiere tratamiento específico.

Glomerulonefritis proliferativa focal (Tipo III)

Representa entre 15 y 30% de casos. A las alteraciones mesangiales del tipo II se suman áreas segmentarias de proliferación endocapilar y/o extracapilar, generalmente asociados a depósitos subendoteliales que afectan a menos de un 50% de glomérulos. Clínicamente se manifiesta por hematuria y proteinuria. Puede haber hipertensión arterial, síndrome nefrótico y elevación de la creatinina.

Glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV)

Es la forma más frecuente (30%) y más grave. Se caracteriza por hiper celularidad difusa en más del 50% de los glomérulos. Se observan también depósitos subendoteliales que producen un engrosamiento de la pared capilar glomerular, dándole una apariencia rígida denominada en “asa de alambre”. Clínicamente se manifiesta con proteinuria

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 y activas c) Con lesiones activas y esclerosantes d) Con lesiones esclerosantes
Tipo V	Glomerulonefritis membranosa: a) GMN membranosa pura b) Asociada a lesiones de tipoII (a ó b) c) Asociada a lesiones del tipo III (a-c) d) Asociada a lesiones del tipo IV (a-d)
Tipo VI	Glomerulonefritis esclerosante avanzada

Tabla 2: **Índices histológicos de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica**

<p>Índice de Actividad (Límites 0-24)</p> <p><i>Lesiones glomerulares:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proliferación celular • Necrosis fibrinoide / cariorrexis • Trombos hialinos • Semilunas celulares • Infiltración por leucocitos <p><i>Lesiones tubulointersticiales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltración de células mononucleadas <p>Índice de Cronicidad (Límites 0-12)</p> <p><i>Lesiones glomerulares</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomérulos esclerosados • Semilunas fibrosas <p><i>Lesiones tubulointersticiales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia tubular • Fibrosis intersticial

de intensidad variable, siendo frecuentes el síndrome nefrótico, la HTA y la insuficiencia renal. Suele acompañarse de elevación de títulos de anti-DNA y de descensos en los niveles de complemento (C3 y C4)

Glomerulonefritis membranosa (tipo V)

Afecta a un 10-20 % de pacientes. Se asocia a depósitos inmunes subepiteliales (globales o segmentarios), que originan el engrosamiento de la membrana basal glomerular. Estos depósitos también pueden encontrarse en el mesangio. Clínicamente se manifiesta como un síndrome nefrótico. Puede haber HTA y microhematuria, pero las cifras de creatinina plasmática suelen ser normales.

Glomeruloesclerosis (Tipo VI)

Se caracteriza por la esclerosis global de más de un 90% de los glomérulos. Representa la curación de un daño inflamatorio previo, así como un estadio avanzado de las glomerulonefritis tipo III, IV ó V.

Un nuevo sistema de clasificación de la nefritis lúpica formulado por patólogos, nefrólogos y reumatólogos en base a correlaciones clinicopatológicas, se ha desarrollado y publicado en 2004 (clasificación ISN/RPS, tabla 3)^(9,10). Comparada con la clasificación de la OMS de 1982, tiene mayor reproducibilidad, pero su utilidad clínica aún no ha sido demostrada. Esta nueva clasificación divide la afectación glomerular en 6 patrones o clases, basado en los hallazgos de la biopsia renal. Aunque estos patrones tienden a tener unas características diferentes en cuanto a histología, clínica y pronóstico, hay una superposición entre ellos.

Clasificación de nefritis Lúpica 2004 (Tabla 3)

Nefritis lúpica mesangial mínima (Clase I)

Los pacientes con afectación clase I tienen glomérulos normales al microscopio óptico, pero con depósitos inmunes mesangiales identificados únicamente por inmunofluorescencia o al microscopio electrónico. Representa el estadio más precoz y más leve de nefritis lúpica. Normalmente no hay alteraciones en el sedimento de orina ni en la concentración de creatinina sérica, por lo tanto, no estaría indicada la biopsia renal.

Nefritis lúpica con proliferación mesangial (Clase II)

El examen al microscopio óptico muestra hiper celularidad mesangial pura o expansión de la matriz mesangial. Al microscopio electrónico o por inmunofluorescencia, se observan escasos depósitos subepiteliales o subendoteliales.

Clínicamente se manifiesta por microhematuria y/o proteinuria, la hipertensión es infrecuente y casi nunca se ve síndrome nefrótico ni insuficiencia renal. El pronóstico renal es excelente.

Tabla 3: **Clasificación ISN/RSP 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): (A) lesiones activas (A/C) lesiones activas y crónicas (C) lesiones crónicas
Clase IV	Nefritis lúpica difusa (≥50% glomérulos) segmentaria (IV-S) o global (IV-G): (A) Lesiones activas (A/C) Lesiones activas y crónicas (C) Lesiones crónicas
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada

Nefritis lúpica focal (Clase III)

Se define como Glomerulonefritis focal activa o inactiva, con afectación endo o extracapilar segmentaria o global que afecte a <50% de glomérulos, con depósitos focales subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Dentro de esta clase, se puede hacer una subclasificación según la presencia de lesiones activas o crónicas:

- Clase III (A) Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal.
- Clase III (A/C) Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante.
- Clase III (C) lesiones crónicas inactivas y cicatrices glomerulares: nefritis lúpica focal esclerosante.

El pronóstico renal en la clase III es variable, en función del porcentaje de glomérulos afectados. Ocurre en 10-20% de casos. En casi todos los pacientes se presenta con hematuria y proteinuria, y algunos de ellos con síndrome nefrótico, hipertensión y elevación de creatinina sérica.

Nefritis lúpica difusa (Clase IV)

Glomerulonefritis focal activa o inactiva con afectación endo o extra capilar segmentaria o global que afecta al 50% ó más de todos los glomérulos con depósitos focales subendoteliales con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en difusa segmentaria (IV-S) cuando >50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias y difusa global (IV-G) cuando >50% de los glomérulos afectados tienen lesiones globales. Segmentario se define como una lesión glomerular que afecta a menos de

la mitad del ovillo glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asa de alambre pero con escasa o nula proliferación glomerular. Se pueden subdividir en las siguientes formas:

- Clase IV-S(A) lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa.
- Clase IV-G (A) Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa.
- Clase IV-S (A/C) Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa y esclerosante.
- Clase IV-G (A/C) Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante.
- Clase IV-S(C) Lesiones crónicas con cicatrices: nefritis lúpica segmentaria difusa esclerosante.
- Clase IV-G(C) Lesiones crónicas con cicatrices: nefritis lúpica global difusa esclerosante.

El pronóstico es controvertido y depende del grado de actividad y cronicidad de las lesiones. La hematuria y la proteinuria están presentes en todos los pacientes con enfermedad activa y son muy frecuentes el síndrome nefrótico, la hipertensión arterial y la insuficiencia renal. Los pacientes afectados muestran típicamente descenso de complemento y elevación del título de anti-DNA.

Nefritis lúpica membranosa (Clase V)

La clase V se caracteriza por engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular al microscopio óptico y depósitos inmunes subendoteliales al microscopio electrónico o por inmunofluorescencia.

La clase V puede ocurrir en combinación con las clases III o IV en cuyo caso ambas clases serán diagnosticadas. Puede aparecer con esclerosis avanzada.

Esta clase es una forma de nefritis lúpica que puede presentarse sin otras manifestaciones clínicas o serológicas de LES.

Nefritis lúpica esclerosante evolucionada (Clase VI)

90% ó más de los glomérulos están globalmente esclerosados sin signos de actividad residual.

Además de las glomerulopatías hay otras formas de afectación renal en el LES: nefritis tubulointersticial, afectación vascular y afectación renal en Lupus inducido por fármacos.

La afectación tubulointersticial ocurre con frecuencia asociada al daño glomerular. La severidad de la afectación tubulointersticial es un dato pronóstico importante, que se correlaciona con la hipertensión, con la elevación de creatinina plasmática y con la progresión de la insuficiencia renal. La afectación vascular no es frecuente, pero su pre-

sencia puede ensombrecer el pronóstico. Puede manifestarse en forma de microangiopatía trombótica, como un cuadro similar a la púrpura trombótica trombocitopénica o con vasculitis.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes. Pueden clasificarse como primarias (mediadas inmunológicamente) o secundarias (por daño de otros órganos o en relación con fármacos). Suelen presentarse en las fases de actividad de la enfermedad, aunque también pueden ser la forma de presentación inicial, especialmente en pacientes jóvenes. Las manifestaciones más frecuentes son (Tabla 4):

- a) Trastornos psiquiátricos, deficiencias cognitivas y estados confusionales: se definen como un déficit de memoria con dificultad de comprensión y de la capacidad de abstracción, afasia, apraxia y cambios de personalidad. La psicosis lúpica es menos frecuente. El estado confusional agudo (síndrome orgánico cerebral) es una alteración del nivel de conciencia que abarca desde un leve trastorno hasta el coma.
- b) síndromes neurológicos focales: la cefalea y las migrañas son muy frecuentes (10-40%); las crisis comiciales suelen ser tempranas (15-20%). Otros cuadros como los accidentes cerebrovasculares (ACV), la mielitis transversa, el síndrome de Guillain-Barré y el Corea se asocian generalmente con la presencia de anticoagulante lúpico (ACL)
- c) Síndromes neurológicos del Sistema nervioso periférico, siendo los más frecuentes al polineuritis sensitivo-motora, la mononeuritis múltiple y la afectación de pares craneales.

No existen pruebas específicas para el diagnóstico del neurolupus y siempre deben descartarse otras causas asociadas. El análisis del LCR está alterado en un 30% de los casos. Con frecuencia, se observa pleocitosis y proteinorraquia, aunque su mayor utilidad es la de descartar la infección. Los anticuerpos anti-neuronales están presentes hasta en el 75% de los pacientes con neurolupus. Asimismo los pacientes con psicosis y depresión pueden presentar anticuerpos anti-P-ribosomales, aunque su detección no es exclusiva de pacientes con afectación neurológica. Ambos anticuerpos están presentes en pacientes con afectación difusa del SNC, lo que sugiere una patogenia autoinmune mientras que los aPL se asocian con los ACV, sugiriendo una patogenia trombótica. La tomografía axial computarizada (TAC) es útil para descartar hemorragia o isquemia. La resonancia magnética

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*

nuclear (RMN) puede ser normal. La Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales (SPECT) no se correlaciona bien con los síntomas^(11,12).

DATOS DE LABORATORIO

La relevancia de los datos de laboratorio reside en su disponibilidad, bajo coste y su capacidad para identificar actividad inflamatoria. La sintomatología del paciente orienta la elección de las pruebas. La interpretación de los resultados debe ser individualizada^(13,14). Las diferentes citopenias son manifestaciones frecuentes en el LES y han sido incluidas en los criterios de clasificación revisados en 1997.

Análisis de rutina

Los parámetros bioquímicos son útiles para localizar y evaluar la afección orgánica. La determinación de los niveles en sangre de urea y creatinina y la realización un estudio básico de orina para estudiar la presencia de leucocitos, hematíes, cilindros y/o proteínas, nos permiten, tras excluir una posible infección del tracto urinario, detectar la presencia de compromiso renal⁽¹⁵⁾.

La afección hepática se estudia inicialmente mediante la determinación de las enzimas hepáticas y el estudio de coagulación. Podemos encontrar una alteración de las enzimas hepáticas hasta en el 40% de los casos a lo largo del curso de la enfermedad, aunque ésta suele ser leve y de carácter transitorio, y no suele requerir tratamiento específico, pues rara vez tiene significación clínica. Los pacientes que presentan alteraciones persistentes pueden requerir estudios complementarios para establecer otros posibles diagnósticos. Las dos causas más frecuentemente asociadas en estos casos son la toxicidad farmacológica y las enfermedades hepáticas primarias⁽¹⁶⁾.

Entre el 30–70% de los pacientes presentan hipergammaglobulinemia, generalmente policlonal. La presencia de hipoalbuminemia también es habitual, encontrándose hasta en el 50% de los casos. 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 también un hallazgo frecuente en los pacientes con LES, aunque no se conocen los mecanismos subyacentes con exactitud. El patrón típico que suelen presentar, especialmente durante los brotes de actividad, comprende el descenso de los niveles de HDL, el aumento de los triglicéridos (TG), una discreta elevación de las LDL y un aumento de la lipoproteína A. Los TG están elevados en pacientes con enfermedad inactiva, pero se elevan de forma marcada durante los periodos de actividad, incluso en pacientes que han sido diagnosticados reciente-

mente y todavía no han recibido tratamiento corticoideo. La determinación de la concentración de lípidos en sangre podría llegar a ser un nuevo marcador de actividad de la enfermedad⁽¹⁷⁾, a la luz de la asociación encontrada entre niveles elevados de TG y bajos niveles de HDL por un lado, y la actividad lúpica, y la asociación entre los índices de daño acumulado y altos niveles de colesterol y TG por otro^(18,19).

Los pacientes con LES presentan un elevado riesgo cardiovascular. Este ha sido tradicionalmente explicado por las alteraciones en el perfil lipídico, antiguamente asociadas al tratamiento esteroideo, y la presencia de anticuerpos antifosfolípido, que constituyen un factor de riesgo adicional. Sin embargo, recientemente se han identificado otros autoanticuerpos (frente a lipoproteínas de alta densidad, frente a la lipoproteína A-I, anti- β 2glicoproteína-1, frente a células endoteliales y células inmunocompetentes activadas, características de las lesiones de arteriosclerosis) y un aumento del depósito de LDL oxidado en las células endoteliales, lo que evidencia un ambiente altamente proaterogénico⁽²⁰⁾. La presencia de un síndrome nefrótico o el tratamiento farmacológico pueden ser también responsables de alteraciones en el perfil lipídico⁽²¹⁾.

La VSG se eleva en las complicaciones infecciosas y durante los brotes de actividad, aunque no es un índice consistente de esta última y puede permanecer elevada incluso en los periodos de remisión. A diferencia de la VSG, la elevación de la PCR en el LES solo se asocia a serositis o a una infección concomitante, lo que puede orientarnos en el abordaje de un paciente con LES que presente fiebre^(12,14). Por otro lado, también se ha hallado una correlación entre la elevación de la VSG y los reactantes de fase aguda (alfa-1 antitripsina, orosomucoide, PCR) y la enfermedad cardiovascular en el LES⁽¹⁷⁾ aunque la utilidad de la monitorización de la elevación de la PCR como predictor de enfermedad coronaria en los pacientes con LES todavía está por determinar. Los niveles de fibrinógeno plasmático se han relacionado con la actividad y el tiempo de evolución del LES⁽²²⁾ y la rapidez de su elevación con el daño vascular prematuro⁽²³⁾.

La presencia de anemia (Hb <11 gr/dl) es una de las alteraciones más frecuentes en los pacientes con LES, encontrándose en más del 50 % de los casos, especialmente durante los periodos de actividad. Puede obedecer a diferentes causas (insuficiencia renal, fármacos, pérdidas de sangre), aunque lo más frecuente es que se trate de una anemia por trastorno crónico debida a una deficiente incor-

poración de hierro en los eritroblastos. Ésta se caracteriza por ser normocítica-normocrómica, con niveles de hierro sérico bajos y ferritina elevada. El número de reticulocitos es normal. Habitualmente se trata una anemia de carácter leve-moderado y responde al tratamiento de la enfermedad de base. La anemia por pérdida de hierro no es infrecuente en estos pacientes.

Menos frecuente pero más significativa, es la anemia hemolítica autoinmune, incluida entre los criterios de clasificación de LES de 1997, aunque solo aparece en el 10% de los pacientes con LES⁽²⁴⁾. 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, aunque la presencia de una infección o el tratamiento con glucocorticoides pueden aumentar la haptoglobina sérica. La presencia de un test de Coombs directo positivo sin signos de hemólisis es más frecuente (se detecta en el 20% de los casos).

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/mm³) asociada a linfopenia (linfocitos <1.500/mm³) es característica de los pacientes con LES, especialmente durante los periodos de actividad. Cuando la leucopenia se debe a la actividad del lupus, la cifra de leucocitos rara vez desciende por debajo de 1.500/mm³, y el estudio de la médula ósea habitualmente es normal. Los pacientes con LES también pueden presentar neutropenia, aunque es menos frecuente. Es importante considerar la posible asociación de estas alteraciones con otras causas como la toxicidad por fármacos y las infecciones, incluyendo los pacientes que presenten trombopenia pues, aunque la presencia de anticuerpos antiplaquetarios es un hallazgo frecuente en estos pacientes, éstos no se asocian siempre con el descenso de los niveles de las plaquetas.

La trombocitopenia (plaquetas <100.000/mm³) también es un hallazgo frecuente y característico en los pacientes con LES. Puede aparecer como un hallazgo aislado, sin relevancia clínica salvo por la aparición de petequias o púrpura, o en el contexto de formas más graves de la enfermedad. La trombopenia también puede aparecer en el contexto de la púrpura trombótica trombocitopénica. En los casos de

Tabla 5: **Anticuerpos Específicos en el LES**

Anticuerpos	Frecuencia	Clínica
Anti-DNAds	60%	Muy específico. Nefritis lúpica
Anti-DNAss	90%	
Anti-Histonas	50-70%	lupus inducido por fármacos
Anti-Ro (SS-A)	20-60%	LCS, lupus neonatal, Sjögren, LES con ANA negativo
Anti-La (SS-B)	15-40%	
Anti-Sm	10-30%	Muy específico. Nefritis y afectación del SNC
Anti-RNP	10-30%	EMTC En LES se asocia con miositis, dismotilidad esofágica, Raynaud, esclerodactilia y enfermedad pulmonar intersticial
Anti-U1-RNP	10%	EMTC
Anti-P	10-15%	Muy específico. Psicosis lúpica
Anti-28S-RNA	8-12%	
Anti-Ku/Ki	10%	
Anti Cardiolipina	10-30%	Trombosis, abortos de repetición, trombocitopenia

trombopenia refractaria, con frecuencia sin anticuerpos antiplaquetarios, debemos considerar la presencia de un síndrome antifosfolípido subyacente. La afectación simultánea de las tres series (pancitopenia) ha sido descrita en el contexto de infecciones, toxicidad por fármacos, y en el síndrome hemofagocítico⁽²⁵⁾. Por otro lado, diversas anomalías en la cascada de la coagulación han sido descritas en los pacientes con LES. Por su elevada frecuencia y relevancia clínica destaca el alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT), asociado a la presencia de anticuerpos frente a componentes individuales de la cascada de la coagulación, como los anticuerpos anticardiolipina o anticuerpos anti- β 2glicoproteína-1, relacionados con el síndrome antifosfolípido⁽²⁴⁾.

El complemento

El sistema del complemento implica tanto al sistema inmune innato como al adaptativo, y tiene un papel fundamental en la patogenia del LES. Esta enfermedad autoinmune se asocia frecuentemente con deficiencias de los elementos iniciales de la vía clásica del sistema del complemento: C1q (93% de los pacientes), C1r/C1s (57% de los pacientes), C4 (74% de los pacientes), y C2 (10% de los pacientes)^(26,27). Alteraciones en el aclaramiento de los inmunocomplejos o cambios en los sistemas de regulación de las células apoptóticas y/o de las

citoquinas son algunos de los mecanismos que justifican esta asociación. Además, durante los brotes de actividad del LES se activa el sistema del complemento, lo que da lugar a déficits parciales por consumo de sus elementos durante los episodios de actividad⁽²⁸⁾. Por ello, la hipocomplementemia, medida como complemento hemolítico total (CH50) o los componentes C3 y C4, es un hallazgo frecuente en los pacientes con LES, y las variaciones de sus valores guardan buena relación con la actividad clínica. Su determinación es importante tanto para el diagnóstico del LES como para la monitorización de la actividad de la enfermedad^(24,29,30).

Autoanticuerpos

La presencia de autoanticuerpos frente a antígenos nucleares (ANA) y antígenos citoplásmicos está estrechamente ligada al LES. El 95% de los pacientes con LES presentan ANA, aunque la sensibilidad y especificidad de los títulos obtenidos 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)⁽²⁴⁾. Menos del 60% de los pacientes presentan anticuerpos frente a DNA de doble cadena (DNAds), pero éstos son más específicos y se asocian con la afectación renal y, en ocasiones, con la actividad de la enfermedad.

Los anticuerpos frente antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA), que abarcan los anticuerpos anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro(SSA) y anti-La(SSB), también se han encontrado en el suero de los pacientes con LES y se han relacionado con determinadas manifestaciones clínicas, al igual que otros anticuerpos. Sin embargo, pese a estas asociaciones descritas, actualmente no es posible predecir la evolución clínica de un paciente solo en base al perfil de autoanticuerpos. La ausencia de ANA hace que el diagnóstico de LES sea muy poco probable, excluyéndose este diagnóstico si se asocia con un ausencia de anticuerpos anti-Ro. Por el contrario, la presencia de ANA positivo, especialmente a título alto, apoya fuertemente esta sospecha diagnóstica, aunque también pueden aparecer en el 30% de los pacientes con vasculitis y en otras conectivopatías.

Los ANA solo pueden tener un valor pronóstico en un paciente con LES cuando su título se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Ningún autoanticuerpo puede ser utilizado por sí solo para el diagnóstico de una enfermedad autoinmune, dado que pueden estar presentes en los sujetos sin manifestaciones clínicas, especialmente entre los familiares de pacientes, y no podemos predecir cuales de estos sujetos permanecerán asintomáticos y cuales desarrollarán manifestaciones clínicas⁽³¹⁾. Además, hasta 1/3 de los pacientes con LES (y hasta el 60% de los pacientes con Síndrome de Sjögren) presenta FR positivo. Éste se asocia con la presencia de hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia, pero no con las manifestaciones articulares.

Hasta un 25% de los pacientes pueden ser ANCA positivo, generalmente con patrón perinuclear (pANCA), aunque tampoco se ha relacionado con ninguna manifestación clínica específica. Algunos autoanticuerpos como el FR o los anti-DNA de cadena simple (DNAs) pueden aparecer también en el contexto de infecciones crónicas o de otras enfermedades inmunológicas, por lo que no pueden ser utilizados para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con LES también pueden presentar una reacción falsamente positiva para las pruebas serológicas de la sífilis, ligado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

CRITERIOS DE CLASIFICACION

Los criterios de clasificación realizados en 1982 y revisados por el American College of Rheumatology (ACR) en 1997 (tabla 6) fueron propuestos no como

forma de diagnóstico, sino de clasificación de los enfermos de cara a la realización de ensayos clínicos. Para su identificación como lupus eritematoso sistémico en estudios clínicos el paciente debe reunir al menos 4 de los 11 criterios, simultánea o seriadamente, durante un intervalo de observación^(32,33).

ANATOMIA PATOLÓGICA

No existe ningún dato anatomopatológico específico. Es característica la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y monocitos con depósito de material fibrinoide en la mayoría de las lesiones, tanto en serosas como en la membrana sinovial y el riñón. También es característica la presencia de cuerpos hematoxilínicos, producidos por necrosis basófila, que se aprecia con más frecuencia en vasos sanguíneos, riñón, tejido conectivo y piel.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Evaluación sistemática

En todos los pacientes con sospecha de LES se debe realizar una exhaustiva anamnesis por aparatos y un examen físico cuidadoso, así como una evaluación de laboratorio inicial que incluya: a) Hemograma (hemoglobina, leucocitos, linfocitos y plaquetas); b) Bioquímica (función renal y hepática); c) Proteinograma; d) VSG y PCR; e) Inmunoglobulinas (especialmente IgG y subtipos); f) ANA, anti-DNAs, anti-Ro, anti-La, FR, C3, C4, CH50; g) Estudio básico de orina (proteinuria, sedimento); h) Si en la anamnesis ha referido episodios previos de trombosis, abortos de repetición, Raynaud y/o livedo reticularis, también debe solicitarse un estudio de hipercoagulabilidad (actividad anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina). Los controles periódicos al menos deben incluir la determinación de hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda, ANA y anti-DNAs (si su título se relaciona con actividad de la enfermedad), niveles de complemento y un estudio básico de orina.

En algunos pacientes las variaciones de los títulos de anti-DNAs se correlacionan con la actividad general de la enfermedad y a nivel renal, siendo útil su monitorización en estos casos. Los anticuerpos anti-Ro, anti-La y anti-RNP pueden tener un valor pronóstico en el LES y, los dos primeros están relacionados con el lupus neonatal: la presencia de

Tabla 6: **Criterios del American College of Rheumatology para clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico⁽³²⁾**

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 <i>Treponema pallidum</i> 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 11 criterios, simultánea o seriadamente, durante un intervalo de observación.

anticuerpos anti-Ro y anti-La en mujeres embarazadas con/sin enfermedad autoinmune conocida de base conlleva un riesgo aumentado de lupus neonatal en el recién nacido.

Los anticuerpos antifosfolípidos se han correlacionado con la actividad del LES, las manifestaciones tromboticas, el desarrollo de daño acumulado y complicaciones durante el embarazo (la presencia de

anticuerpos anticardiolipina en mujeres embarazadas se asocia con aumento del riesgo de abortos)⁽²⁴⁾. La anemia severa se ha asociado con progresión de la enfermedad y peor pronóstico. Del mismo modo, la trombocitopenia se ha asociado con afectación renal, progresión de la enfermedad y peor pronóstico.

Leucopenia y linfopenias severas se asocian a un marcado aumento de la incidencia de infecciones, así como el descenso de los niveles de IgG3 e IgG4. Los niveles séricos de creatinina y albúmina, así como la presencia de proteinuria y el cociente proteínas en orina/creatinina, proporcionan información sobre la presencia y pronóstico de la afectación renal. La PCR habitualmente es normal o está levemente elevada, aunque puede elevarse significativamente si los pacientes presentan serositis o una complicación infecciosa. Dada la frecuencia y potencial gravedad de las infecciones en estos pacientes, si se produce un aumento de la PCR en ausencia de serositis, se debe investigar esta posibilidad cuidadosamente.

Debe determinarse tanto inicialmente como durante el seguimiento el recuento de linfocitos y los niveles de IgG y subclases, dada la correlación que presenta el descenso de sus niveles con el aumento del riesgo de infecciones^(34,35). Antes de administrar tratamiento inmunosupresor es recomendable realizar el estudio de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC), por el riesgo de reactivaciones durante estos tratamientos. También debería realizarse el Mantoux para detectar tuberculosis latente. La infección por citomegalovirus puede imitar la actividad del LES. Además, su prevalencia es mayor en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, especialmente ciclofosfamida y corticoides a dosis altas. Por ello, en este grupo de pacientes, debería realizarse el estudio de su antígeno en sangre^(36,37). Las vacunas de la gripe, neumococo, hepatitis B y el toxoide del tétanos han demostrado su seguridad y eficacia, por lo que se recomienda su administración. Las vacunas de virus vivos inactivados están contraindicadas.

La necesidad de otras pruebas como electrocardiograma (EKG), ecocardiograma, pruebas de función respiratoria, estudios radiológicos, TAC y/o RMN, se establece en función de la clínica y las alteraciones detectadas en las primeras. La heterogeneidad clínica de esta patología y las posibles comorbilidades asociadas hacen imprescindible la realización de una evaluación completa y sistemática, tanto inicialmente como durante el seguimiento. Los criterios de clasificación pueden guiar la evaluación inicial, pero no son suficientes. Para evi-

tar pasar por alto cualquier problema puede resultar útil el uso de las preguntas incluidas en los índices de actividad. No se debe olvidar la evaluación de síntomas constitucionales, fiebre y taquicardia, así como la del sistema digestivo⁽³⁸⁾.

No disponemos de datos objetivos que nos indiquen la frecuencia óptima de las evaluaciones en los pacientes con LES. Se ha establecido de forma arbitraria que los pacientes sin signos de actividad pueden ser evaluados cada 6 ó 12 meses. Sin embargo, aquellos en los se está reduciendo el tratamiento inmunosupresor deben recibir un seguimiento más estrecho por el riesgo de brotes, especialmente si tiene afectación renal, dado que ésta puede recurrir sin síntomas clínicos. En cada visita debe evaluarse la actividad de la enfermedad (índices de actividad validados), evaluación global del paciente (escala de 0-10), evaluación de la calidad de vida, deseo de descendencia del paciente, comorbilidades y la posible toxicidad farmacológica, así como repasar e insistir en las medidas generales de prevención (evitar la exposición solar, asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, control del peso y de otros factores de riesgo cardiovasculares, problemas laborales). Ante cualquier hallazgo o manifestación, debemos evaluar si está mejorando, progresando o está estable, y si el paciente ya ha tenido ese problema previamente. Del mismo modo, debemos plantearnos si está asociado a la actividad de la enfermedad, o se debe a una complicación de la misma (por ej. infecciones), o es otra enfermedad coincidente.

No disponemos de ninguna herramienta considerada como "gold standard" para la evaluación de la actividad del LES. Aunque la opinión del experto es considerada como tal, dadas las limitaciones que esto presenta, se han desarrollado diversos índices de actividad para su aplicación, no solo en estudios de investigación, sino también en la práctica clínica diaria y en la evaluación de la eficacia terapéutica. La evaluación del daño acumulado se realizará anualmente (SLICC/ACR)⁽³⁸⁾.

Se ha descrito un aumento de la prevalencia de HTA y dislipemia en los pacientes con LES, que además suelen tener un estilo de vida sedentario. Todo ello, junto a la arteriosclerosis prematura descrita en estos pacientes, son algunas de las causas del aumento de la incidencia de problemas cardiovasculares en este colectivo^(39,40,41). Por ello también debemos evaluar la presencia de los factores de riesgo cardiovascular y modificarlos, cambiando los hábitos perjudiciales, o iniciar tratamiento cuando sea preciso (por ej, estatinas si aparecen alteraciones en el perfil lipídico)⁽⁴²⁾.

Además, los pacientes con LES también presentan una elevada incidencia de osteoporosis y fracturas, incluso en mujeres premenopáusicas, debido tanto a la propia enfermedad como a la baja exposición solar, los bajos niveles de vitamina D, o los tratamientos recibidos. En este sentido, debemos asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Puede ser necesario incluir en la evaluación el estudio del metabolismo óseo y la densitometría ósea. También se ha descrito un aumento de la incidencia de tumores en estos pacientes, especialmente hematológicos, cáncer cervical, cáncer de mama y de pulmón^(43,44). Los pacientes con LES deben, al menos, realizar los controles recomendados para la población general (citología, mamografía, test de sangre oculta en heces,...)⁽⁴⁵⁾.

Evaluación dirigida

Los pacientes con LES, especialmente si se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor, tienen mayor riesgo de infecciones. Distinguir entre una infección o un brote de actividad lúpica en un paciente con LES que presenta un deterioro de su estado general constituye una de las principales dificultades para los especialistas que tratamos a estos pacientes. Ante la presencia de síntomas constitucionales y fiebre siempre debemos descartar la posibilidad de una infección, antes de atribuirlos a la actividad de la enfermedad y, para ello, solicitaremos inicialmente hemograma (leucocitos, linfocitos), bioquímica, PCR, niveles de complemento, recuento de reticulocitos en sangre periférica, hemocultivos, urocultivos y radiografía de tórax.

Las manifestaciones cutáneas en el LES son frecuentes, pero pueden ser inespecíficas y requerir biopsias repetidas durante el seguimiento para su diagnóstico. En los pacientes con predominio de la clínica cutánea, podría ser útil la utilización del índice CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index)⁽⁴⁶⁾.

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 asociado, debe contemplarse la osteonecrosis aséptica en el diagnóstico diferencial. Son útiles para su diagnóstico la RMN 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, generalmente causados por depósito de inmunocomple-

jos, aunque su presencia obliga a descartar otras posibles causas (embolismos sépticos asociados a valvulopatías) mediante la realización de hemocultivos y un ecocardiograma.

La afectación renal es frecuente y constituye un factor pronóstico. Ante la presencia de HTA, proteinuria o cilindros en el sedimento, reducción del aclaramiento de creatinina o de una elevación de los niveles de urea y creatinina séricas, solicitaremos:

- a) hemocultivos y urocultivos (descartar la presencia de una infección).
- b) ecografía-doppler renal (valoración de vascularización y de la morfología y tamaño 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, primero debe erradicarse la infección y, tras su resolución, reevaluar la función renal. Si aún persisten las alteraciones previas debe realizarse la biopsia renal. La edad y etnia del paciente, los niveles de creatinina sérica, HTA, niveles de C3, los datos de la biopsia renal y los índices de actividad y daños son las variables que se han asociado con la supervivencia renal a 5 años⁽¹⁵⁾.

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: Aparece en el 25% de los pacientes con LES, aunque sin repercusión clínica en más del 50% de los casos, y se asocia con la presencia de derrame pleural (asintomático) en la mitad de los casos. La pericarditis constrictiva es extremadamente rara, y el taponamiento pericárdico se produce en menos del 2% de los casos⁽⁴⁷⁾.
- b) Derrame pleural. Generalmente es asintomático. Se deben descartar otras causas como infecciones (análisis y cultivo de líquido pleural, cultivos de esputo, hemocultivos), embolismo pulmonar (angio-TC, gammagrafía de ventilación/perfusión), insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal, antes de atribuirlo al LES.
- c) Infarto agudo de miocardio. La mortalidad por cardiopatía isquémica en los pacientes con LES es casi 10 veces superior a la población sana, siendo la arteriosclerosis la causa más frecuente de enfermedad coronaria^(17,48,49).
- d) Hipertensión pulmonar arterial. Ésta debe sospecharse ante la presencia de disnea con el ejercicio o en presencia de anomalías en la radiografía de tórax y/o el EKG. La realización de un ecocardiograma es el primer paso para confirmar su

diagnóstico, establecer su severidad y las posibles causas. El ecocardiograma nos permite estimar indirectamente la presión sistólica de la arteria pulmonar a través la regurgitación tricuspídea habitualmente presente. Esta técnica también permite evaluar el tamaño, grosor y función del ventrículo derecho, la aurícula derecha, la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, la presencia de valvulopatías, shunt intracardíacos y derrame pericárdico. Sin embargo, en los casos que no presentan insuficiencia tricuspídea, los valores obtenidos pueden ser menos fiables. El cateterismo cardiaco derecho es la técnica diagnóstica de referencia⁽⁵⁰⁾.

- e) Valvulopatía: Aproximadamente el 35% de los pacientes con LES desarrollan una valvulopatía, que suele ser leve y asintomática⁽⁵¹⁾, aunque los pacientes con afectación severa desarrollan una insuficiencia cardiaca congestiva. En estos casos es audible un murmullo cardiaco en la auscultación. La afectación valvular se ha asociado con la presencia aPL y el depósito de inmunoglobulinas y componentes del complemento en la estructura valvular, lo que da lugar a las vegetaciones de Libman-Sacks, el engrosamiento y la regurgitación valvular⁽⁵²⁾. La válvula mitral es la que se afecta con mayor frecuencia. El ecocardiograma transesofágico es la técnica diagnóstica más sensible. En los pacientes con LES y valvulopatía son complicaciones frecuentes la endocarditis infecciosa, la regurgitación severa y las complicaciones tromboembólicas. Por ello, se debe realizar profilaxis de endocarditis bacteriana en todos ellos, así como antiagregación y anticoagulación selectiva y/o recambios valvulares cuando sea necesario⁽⁵³⁾.

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 por el LES es poco frecuente pero muy grave⁽⁵⁴⁾. 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 crónica debemos conocer si estamos en una fase inicial (alveolitis), tratable, o en una fase de fibrosis irreversible. Para esto es útil la TAC de alta resolución (TACAR) pulmonar⁽⁵⁵⁾. Si un paciente presenta una disnea desproporcionada para los resultados de las pruebas de función respiratoria, debemos sospechar afectación diafragmática (síndrome del pulmón encogido), caracteri-

zada por una reducción progresiva del volumen pulmonar evaluado mediante las pruebas funcionales, y una elevación de ambos hemidiafragmas en la radiografía de tórax.

Los pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípido presentan un riesgo mayor de trombosis. Debe realizarse su determinación inicialmente y cuando presenten alguna manifestación clínica que pueda estar asociada con un fenómeno trombótico⁽³⁸⁾. Si se sospecha la presencia de fenómenos tromboembólicos solicitaremos un estudio de hipercoagulabilidad con dímero D y plaquetas y, según la localización, ecodoppler de miembros inferiores, angio-TAC pulmonar y/o gammagrafía de ventilación/perfusión, RMN o TAC craneal. El síndrome antifosfolípido y sus manifestaciones están desarrolladas en otro capítulo de este libro.

Ante un paciente con manifestaciones clínicas que indican afectación del sistema nervioso central (SNC), en primer lugar se debe descartar la etiología infecciosa mediante el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). Es importante considerar en estos pacientes inmunocomprometidos la posibilidad de que se trate de infecciones atípicas como la TBC y los hongos. El aumento característico de los linfocitos y proteínas en el LCR hace difícil distinguir la meningitis aséptica del LES de una meningitis vírica, aunque la presencia de bandas oligoclonales orienta hacia el primer diagnóstico. 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 fenómenos tromboembólicos asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. 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.

La incidencia de retinopatía en pacientes con LES en tratamiento con antipalúdicos es baja (0,5%). Los factores de riesgo para esta complicación son: la edad (>60 años), presencia de degeneración macular o de distrofia retiniana, obesidad, hepatopatía, insuficiencia renal, duración del tratamiento >5 años y/o una dosis diaria de hidroxilcloroquina >6.5 mg/Kg ó de cloroquina >3 mg/Kg^(56,57). Según las recomendaciones actuales, todos los pacientes que inicien tratamiento con antipalúdicos deben ser sometidos a una evaluación basal. Tras ésta, los pacientes asintomáticos con bajo riesgo de desarrollar retinopatía no precisan nuevas revisiones hasta pasados 5 años, tras los que se recomienda una revisión anual. Los pacientes que presenten un riesgo elevado deben recibir revisiones periódicas anuales⁽⁵⁸⁾. Además, los pacientes que reciben tratamiento con corticoides de forma prolongada tienen un riesgo aumentado de cataratas y glaucoma, lo que debe ser considerado durante su seguimiento.

Por último, debemos señalar la necesidad de valorar la presencia de un síndrome de Sjögren asociado ante todo paciente que refiera sequedad ocular u oral, mediante la realización de un test de Schirmer para valorar la producción de lágrimas y un test de Rosas para el flujo salival, así como determinar la presencia de anticuerpos anti-Ro(SSA) y anti-La(SSB) y FR.

Biomarcadores de actividad

Uno de los campos actuales más destacados de investigación es la identificación y validación de marcadores biológicos para el LES. Un biomarcador es cualquier signo físico o alteración genética, molecular, bioquímica o celular que permita reconocer y/o monitorizar un proceso biológico y pueda tener utilidad diagnóstica o pronóstica. Su relevancia en el LES radica en que podrían predecir o cuantificar el riesgo de desarrollar esta enfermedad, tanto a nivel individual como poblacional. También podrían ser útiles en el estudio inicial, para confirmar el diagnóstico, y para evaluar la actividad de la enfermedad. Tras el diagnóstico, también podrían proporcionar información pronóstica sobre la afectación de un órgano concreto o sobre la severidad de la enfermedad, la probabilidad de complicaciones y el riesgo de mortalidad. A nivel individual podrían ser útiles en la evaluación riesgo/beneficio de un tratamiento, la dosis y duración del mismo, y su eficacia.

En un esfuerzo unánime para mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con LES, se ha creado un grupo de trabajo interna-

cional (*The Systemic Lupus erythematosus Biomarkers Working Group*) constituido por representantes de diversas instituciones académicas en ciencias básicas y clínicas, organizaciones de defensa de los pacientes, representantes de la *Food and Drug Administration* (FDA) y el *National Institutes of Health* (NIH), así como promotores de la industria farmacéutica⁽⁵⁹⁾, con el objetivo de identificar y validar estos biomarcadores. Inicialmente, basándose en la fisiopatología de la enfermedad y en los resultados publicados en los estudios previos, los proyectos desarrollados se centraron en 5 marcadores: IFN-gamma (los pacientes con LES presentan niveles elevados de INF-gamma. Estos niveles han sido relacionados con la actividad de la enfermedad y con puntuaciones del SLEDAI)⁽⁶⁰⁾, cuantificación de células plasmáticas CD27 (la expresión de CD27 sobre la superficie de estas células ha sido relacionada con los títulos de anticuerpos anti-DNAs y con los índices de actividad SLEDAI y ECLAM)⁽⁶¹⁾, VCAM-I soluble (su incremento se ha asociado con la actividad del LES y, especialmente, con nefritis)^(62,63), BlyS soluble (miembro de la familia de los ligandos del TNF, ha sido descrito como proteína de membrana en los monocitos y secretado como producto soluble biológicamente activo. Sus niveles elevados en sangre se han asociado con numerosas enfermedades autoinmunes, entre ellas el LES, y parece relacionado con la producción de anticuerpos)⁽⁶⁴⁾, anticuerpo anti-DNAs (estrechamente relacionado con el desarrollo de nefritis, sus niveles se han relacionado con la actividad del LES y con el descenso de los niveles de C3, por lo que podría ser un buen biomarcador de la enfermedad renal y de la respuesta terapéutica a este nivel)^(65,66) y productos de activación del complemento.

Altos niveles circulantes de algunos productos de degradación del complemento como C3a, C4d, Ba, Bb y el complejo de ataque SC5b-9CSPs, parecen ser más útiles en la evaluación de la actividad del LES y en la predicción de los brotes que las determinaciones convencionales (C3, C4 y CH50)⁽⁶⁷⁾. Los niveles elevados de C3b(Bb)P en plasma también se han relacionado con la actividad del LES evaluada mediante SLEDAI⁽⁶⁸⁾. Otros estudios también han propuesto como marcadores de actividad los altos niveles eritrocitarios de C4d^(69,70), el descenso en la concentración del receptor del complemento I (CR I) en los eritrocitos⁽⁷¹⁾, u otros componentes del complemento relacionados con la hipercolesterolemia y la arteriosclerosis, como el C5b-9⁽⁷²⁾. Actualmente están siendo estudiados otros posibles biomarcadores, como el "TNF-like weak indu-

cer of apoptosis" (TWEAK), propuesto como marcador de nefritis lúpica⁽⁷³⁾, y los anticuerpos anti-C1q, que podrían tener un papel relevante en la monitorización de la enfermedad y, especialmente, de la nefritis lúpica^(74,30). Sin embargo, a pesar de los alentadores resultados, ninguno de estos biomarcadores está actualmente disponible en los laboratorios fuera de los centros de investigación.

Índices de actividad y daño

Ante la ausencia de herramientas objetivas de evaluación de la actividad del LES, durante los últimos años se han desarrollado y validado varios índices de actividad, inicialmente para su utilización en estudios de investigación, aunque posteriormente han sido incorporados en la práctica clínica. La elección de uno u otro se realiza en base a preferencias personales y a la pregunta planteada. 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^(75,38). La mayoría de estos índices (ECLAM, SLAM, SLEDAI, LAI) se basan en un sistema de puntuación global, a diferencia del índice BILAG, que proporciona información de la actividad del LES en cada órgano:

- ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measure*)⁽⁷⁶⁾. Publicado en 1992, evalúa la actividad de la enfermedad durante el mes previo. Es un índice muy sensible al cambio. Comprende 15 ítems (clínicos y de laboratorio), y la puntuación varía de 0 a 10. Ha sido validado para su uso en pediatría (SLE37) y también hay disponible una versión para el seguimiento de las pacientes durante la gestación⁽⁷⁷⁾.
- LAI (*Lupus Activity Index*)⁽⁷⁸⁾. Este índice de puntuación global descrito en 1989, evalúa la actividad del LES durante las 2 semanas previas. Contiene 5 secciones que incluyen la evaluación de 8 órganos-sistemas y 3 parámetros de laboratorio (anti-DNAs, niveles de complemento y proteinuria). También se ha publicado una versión para su utilización durante el embarazo⁽⁷⁹⁾.
- SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*)⁽⁸⁰⁾. Se ha extendido el uso de una versión modificada (SLAM-R)⁽⁸¹⁾, basada en la evaluación de 30 variables sobre 11 órganos-sistemas y 8 parámetros de laboratorio y en la que el rango de actividad oscila de 0 a 84. Ninguna de las dos versiones incluye información sobre inmunología. Presenta 2 inconvenientes manifiestos: 1) no diferencia la afectación leve o grave de un órgano, independientemente de su importancia; 2) incluye variables subjetivas (artralgias, mialgias,

fatiga), que pueden no estar relacionadas con la actividad del LES. Esto último probablemente explica la buena correlación de este índice con la percepción de salud del paciente, evaluada mediante SF-36⁽⁸²⁾. También hay disponible una versión para el seguimiento de las pacientes durante el embarazo⁽⁸³⁾.

- SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)⁽⁸⁴⁾. Este índice publicado en 1992, mide la actividad de la enfermedad en los últimos 10 días. Incluye 24 variables objetivas que reflejan la afectación de 9 órganos, y contempla resultados de inmunología (anti-DNAs, C3 o C4), pero no síntomas subjetivos, lo que explica que se correlacione peor que SLAM-R con la evaluación de la actividad de la enfermedad por el paciente. La puntuación oscila de 0 a 105. Puntuaciones >5 se asocian con una probabilidad de iniciar tratamiento en más del 50% de los casos. La remisión o la ausencia de actividad se define como SLEDAI de 0. Hay disponibles diferentes versiones modificadas para facilitar su uso, incluyendo una para el seguimiento durante el embarazo (SLE-P-DAI)⁽⁸³⁾.
- BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group Scale*)⁽⁸⁵⁾. A diferencia de los anteriores, este índice evalúa la actividad de forma individual en 8 órganos-sistemas, durante el mes previo, a través de 86 ítems que incluyen la afectación renal y hematológica, pero no datos de inmunología. Permite evaluar tanto el efecto de un tratamiento en cada órgano, como obtener una puntuación global.

Todos ellos han sido validados, son fiables, y sensibles al cambio, aunque todavía no se ha alcanzado un acuerdo para utilizar uno de ellos de forma universal⁽³⁸⁾.

La mortalidad en las etapas iniciales de la enfermedad ha disminuido considerablemente ante el desarrollo y disponibilidad de tratamientos para el LES. Sin embargo, ha aumentado en fases más avanzadas de la enfermedad, asociada a complicaciones o a comorbilidades que aparecen a lo largo de la evolución, como los problemas cardiovasculares. Por ello, se ha desarrollado un índice clínico (SLICC/ACR), respaldado por el *American College of Rheumatology* (ACR) y aceptado de forma unánime⁽⁸⁶⁾, para evaluar las lesiones crónicas orgánicas irreversibles que presentan estos pacientes como consecuencia de la propia enfermedad, de sus complicaciones o de los fármacos empleados para su tratamiento. Este índice de daño ha demostrado ser válido y fiable. La presencia de daño en las etapas iniciales de la enfermedad es un factor de mal pro-

nóstico y se ha relacionado con un aumento de la mortalidad^(87,88). A través de 41 preguntas evalúa la afectación de 12 órganos/sistemas (ocular, SNC, renal, pulmonar, cardiovascular, sistema vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, piel, fallo gonadal precoz, diabetes mellitus y neoplasias), considerando solo las alteraciones que persisten al menos 6 meses o que presentan una cicatriz patológica irreversible indicativa de daño. La máxima puntuación es 47, aunque rara vez los pacientes puntúan por encima de 12⁽³⁸⁾.

Desde la perspectiva del paciente, la calidad de vida es un parámetro fundamental de “enfermedad”, aunque no siempre está vinculado a la actividad de la misma. Para su evaluación se han utilizado hasta la fecha cuestionarios generales, como el SF-36, que abarca 8 dominios (capacidad física, capacidad social, limitaciones debidas a factores físicos o emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción general de salud). El rango de puntuación obtenida abarca de 0 a 100, y las puntuaciones más altas indican un mejor estado de salud. Los pacientes con LES presentan valores marcadamente reducidos en todos estos ámbitos⁽⁸⁹⁾. Otros cuestionarios específicos, como el SLEQoL⁽⁹⁰⁾ y el Lupus QoL^(91, 92), también se han desarrollado.

SITUACIONES ESPECIALES

Sexualidad, reproducción

Las alteraciones en el ámbito de la sexualidad son frecuentes en los pacientes con LES. El dolor, el cansancio, u otros síntomas derivados de la enfermedad, así como factores psicosociales asociados a la cronicidad de la misma, pueden ser responsables de ello. Además, las mujeres con LES refieren con frecuencia dispareunia, generalmente en el contexto de un síndrome de Sjögren asociado y, entre el 19 y el 35% de los hombres con LES presentan reducción de la libido, disfunción eréctil y/o alteraciones en la eyaculación.

Algunos fármacos utilizados pueden causar hipogonadismo, aunque esto no conlleva necesariamente una reducción de la actividad sexual. Para poder actuar a este nivel, primero es necesario conocer estas anomalías y, para ello, se debería incluir algunas cuestiones sobre sexualidad entre los aspectos a evaluar en estos pacientes, así como sus deseos de descendencia^(93,94). Por otro lado, los anticonceptivos orales constituyen un método contraceptivo eficaz ampliamente utilizado en la población sana. Sin embargo, se ha cuestionado su

utilización en las mujeres con LES por el riesgo de desencadenar brotes de actividad y por el riesgo aumentado de eventos tromboticos asociado a estos fármacos, riesgo ya incrementado en las pacientes con LES, especialmente en aquellas que tienen aPL⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾. A este respecto, hay una gran discrepancia entre los diversos resultados publicados y, los estudios más recientes, entre los que destaca un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, no han corroborado esta asociación⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁵⁾.

La indicación de la contracepción farmacológica en las pacientes con LES debe seguir las recomendaciones de la población general, pero contemplando algunas consideraciones especiales: 1) El LES debe estar estable o inactivo; 2) ausencia de aPL o anticoagulante lúpico en la paciente candidata; 3) que la paciente no sea fumadora; y 4) que sea normotensa. Se recomienda el uso de píldoras que solo contengan progestina y, en casos de anticonceptivos combinados, usar la dosis mínima de etinilestradiol (30-35 µg). También se recomienda prestar atención al riesgo de infección en los casos en los que se opte por implantar un anillo vaginal⁽¹⁰⁶⁾.

A pesar de las alteraciones hormonales descritas en pacientes con LES (elevados niveles de estrógenos y bajos niveles de andrógenos en mujeres, y bajos niveles de testosterona y dihidrotestosterona en hombres)⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾, no se ha evidenciado un aumento de la infertilidad en el LES ni en el síndrome antifosfolípido (APS), con excepción de la amenorrea descrita en los brotes severos del LES y en la insuficiencia renal, y el fallo ovárico precoz relacionado con los fármacos alquilantes (ciclofosfamida) y los corticoides a dosis altas⁽¹¹¹⁾.

Por su correlación con los abortos de repetición⁽¹¹²⁾, los anticuerpos antifosfolípido (aPL) han constituido un objetivo especial de estudio. Sin embargo, no se ha hallado relación entre éstos y la infertilidad ni con fracasos en la implantación del embrión en humanos⁽¹¹³⁾. Por otro lado, se ha publicado un aumento de la prevalencia de aPL y otros autoanticuerpos en mujeres con infertilidad no explicada, con o sin enfermedad autoinmune de base, aunque se desconoce si desempeñan algún papel o tienen valor pronóstico. También se ha sugerido la etiología autoinmune en algunos casos de fallo ovárico precoz sin causa conocida (iatrogénica, infecciosa, tóxica, o debido a alteraciones genéticas, cromosómicas o enzimáticas), con títulos elevados de autoanticuerpos (ANA, anti-DNA) no asociados a otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, en pocos de estos casos se ha identificado la presencia de ooforitis, lo que podría contradecir esta hipótesis.

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	Tuberculosis	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		

Los fármacos empleados en el tratamiento del LES también condicionan la fertilidad de estos pacientes. Los AINE en las mujeres, y el metotrexato y la salazopirina en hombres pueden causar infertilidad reversible. Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida y el clorambucil, pueden originar infertilidad irreversible. La ciclofosfamida, el metotrexato y la salazopirina pueden inducir oligo o azospermia en hombres, frecuentemente irreversible en el caso de la ciclofosfamida. En las mujeres, la ciclofosfamida produce toxicidad ovárica e infertilidad. El riesgo de toxicidad ovárica secundaria al tratamiento con ciclofosfamida se correlaciona con la edad de la mujer (62% en mayores de 30 años), la dosis administrada y la vía de administración, siendo mayor el riesgo de amenorrea persistente con la administración oral dia-

ria⁽⁹³⁾. Por ello, la administración concomitante de un tratamiento para evitar la toxicidad ovárica es fundamental en las mujeres en edad fértil⁽¹¹⁴⁾. Los anticonceptivos orales no parecen ser suficientemente eficaces en este sentido y, además, pueden estar contraindicados en pacientes con aPL o nefropatía.

Los análogos de la GnRH son el tratamiento de elección para evitar la toxicidad ovárica en mujeres que vayan a recibir ciclofosfamida⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾, aunque los resultados publicados son controvertidos⁽¹¹⁷⁾. La alternativa en hombres es la criopreservación de esperma antes de iniciar este tratamiento. En pacientes de ambos sexos que estén recibiendo tratamiento con metotrexato, ciclofosfamida o clorambucil, se debe posponer la concepción hasta 3 meses después de la retirada del fármaco.

Algunas pacientes con LES recurren a técnicas de reproducción asistida por problemas de infertilidad en la pareja. No se dispone de datos fiables sobre la eficacia y seguridad de las técnicas de reproducción asistida en mujeres con LES. Varias publicaciones a lo largo de los años han sugerido que la estimulación ovárica podría inducir esta enfermedad autoinmune. Sin embargo, dos estudios retrospectivos caso-control⁽¹⁰⁰⁻⁹⁶⁾ no han encontrado una mayor prevalencia de tratamientos para la infertilidad entre los antecedentes de las pacientes con LES.

Las técnicas de reproducción asistida incluyen la inseminación intrauterina artificial y la fertilización in vitro con posterior transferencia del embrión. Ambas suelen ir precedidas de estimulación ovárica, habitualmente con clomifeno o gonadotropinas en diferentes dosis, para obtener un número de folículos adecuado. En las pacientes con LES que precisen estos tratamientos, se recomienda aplazarlos hasta que la enfermedad esté inactiva durante un mínimo 6 meses, pues dada la manipulación hormonal que implican, conllevan un riesgo elevado y pueden desarrollar brotes de actividad y complicaciones trombóticas. Deben excluirse de estos tratamientos a las pacientes con LES y/o APS que presenten datos de actividad, episodios trombóticos previos, afectación renal, cardíaca o neurológica, HTA mal controlada o HTP⁽¹¹²⁾.

Las gonadotropinas producen una activación de la cascada de la coagulación y de la fibrinólisis, así como cambios en los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular, y se asocian con más frecuencia con la aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica. Este síndrome es una grave complicación que comparte algunas manifestaciones con el LES y suele presentar eventos trombóticos. Los nuevos protocolos limitan el uso de gonadotropinas en mujeres con enfermedades autoinmunes o con antecedentes de neoplasias estrógeno-dependientes, con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones asociadas al hiperestrogenismo, el síndrome de hiperestimulación ovárica o los embarazos múltiples. En estos casos es preferible el uso de clomifeno o gonadotropinas a dosis bajas, u otros tratamientos alternativos eficaces. Además, la inseminación intrauterina puede realizarse de forma eficaz sin la estimulación ovárica previa. También es importante recordar que las mujeres con APS, antecedentes de trombosis, mayores de 40 años, con trombofilias conocidas o aquellas que presentan un síndrome de hiperestimulación ovárica deben recibir trombopprofilaxis. Para reducir el riesgo de hemorragia, ésta debe suspenderse 24h

antes y reiniciarse 24h después de la extracción de los ovocitos, y mantenerse si tiene éxito la gestación.

Los escasos artículos publicados señalan una tendencia hacia un peor pronóstico en lo referente a la ratio de embarazos, nacimientos vivos y complicaciones maternas, en pacientes con LES que reciben tratamiento con técnicas de reproducción asistida, aunque se han publicado dos estudios en los que se ha examinado la relación entre la presencia de aPL en la madre y el resultado obtenido con la técnica de fecundación in vitro y transferencia embrionaria, ninguno de los cuales ha hallado una asociación significativa^(118,113).

El embarazo en mujeres con LES

Numerosos estudios se han realizado con el fin de evaluar la influencia de los cambios hormonales ligados al embarazo en la actividad de esta enfermedad. Los más recientes han encontrado un aumento del riesgo de actividad de 2 a 3 veces durante el embarazo y el postparto, con una incidencia de brotes de actividad entre el 35 y 74% de los casos. Este riesgo aumenta de forma drástica si la paciente ha presentado datos de actividad durante los 6 meses previos a la concepción, ha suspendido recientemente el tratamiento con antiplúdicos, o tiene antecedentes de actividad elevada durante los años previos (especialmente nefropatía)⁽¹¹⁹⁾.

Los brotes de actividad lúpica pueden aparecer en cualquier momento durante el embarazo y en los primeros meses tras el parto. Habitualmente son de carácter leve o moderado, con predominio de las manifestaciones cutáneas, articulares y hematológicas (trombopenia), y presentan una buena respuesta con dosis bajas de corticoides, hidroxiclороquina y/o azatioprina^(120,121). Exacerbaciones severas de la actividad de la enfermedad, que ocasionalmente pueden producir la muerte de la gestante, han sido descritas con una frecuencia entre el 5 y el 46%, según los diferentes estudios^(122,123).

El riesgo de reactivación de una nefropatía lúpica en mujeres embarazadas con antecedentes de nefritis oscila entre el 20-30%, y constituye, junto a la pre-eclampsia, una de las principales complicaciones del embarazo en el LES^(124,125). Para evaluar la actividad del LES durante la gestación, son útiles los índices de actividad previamente comentados, muchos de los cuales han sido adaptados para su utilización en el embarazo. El SLEDAI y el LAI han sido validados en este colectivo, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 98%⁽⁷⁹⁾.

Si bien se puede considerar al embarazo como una situación de riesgo tanto materno como fetal, con un seguimiento cuidadoso (tabla 8), la mayoría de las mujeres con LES pueden tener un embarazo sin complicaciones⁽¹²⁶⁾. Sin embargo, hasta 1/3 de las pacientes necesitará una cesárea, el 33% de los nacimientos será pretérmino, y sobre el 20% de los embarazos se complicará con pre-eclamsia⁽¹²⁷⁾. La presencia de actividad de la enfermedad previa a la concepción y en las primeras etapas del embarazo, especialmente si presentan nefropatía, aumenta el riesgo de estas complicaciones. Por ello, planificar la fecha del embarazo, aplazándolo hasta que la paciente se encuentre en remisión, es fundamental para minimizar el riesgo de complicaciones.

La rotura prematura de membranas es la causa principal de nacimientos pretérmino en pacientes con LES, junto con los partos inducidos para proteger la salud materna o del recién nacido^(129,130). La presencia de actividad de la enfermedad antes y durante la gestación, el tratamiento con dosis altas de prednisona y/o la hipertensión son los factores de riesgo más destacados para que se produzca un nacimiento pretérmino. La incidencia de recién nacidos de bajo peso o pequeños para la edad gestacional también está aumentada en estos casos, en ocasiones asociada a la presencia de una insuficiencia placentaria relacionada con fenómenos trombóticos⁽¹³¹⁾. Además, las mujeres con LES tienen 1,5-2,5 más riesgo de abortar que las mujeres de la población sana, especialmente a partir de la semana 20 de gestación.

La actividad de la enfermedad, especialmente en los primeros meses del embarazo, junto a la presencia de proteinuria, trombopenia e hipertensión en el primer trimestre, son todos ellos factores de riesgo de que se produzca un aborto⁽¹²⁶⁾. Antecedentes de abortos, una nefropatía activa o la presencia de aPL constituyen factores pronóstico de aborto en mujeres con LES. Aunque otros autoanticuerpos han sido también descritos en pacientes con abortos de repetición, el APS (primario o secundario), es la enfermedad autoinmune más comúnmente asociada. La incidencia descrita de abortos en esta entidad oscila entre un 15% a un 90%. La especificidad de abortos en el segundo y tercer trimestre es del 76% para el APL, frente al 6% en el primer trimestre, aunque los abortos en el primer trimestre son el tipo más frecuente en mujeres con aPL⁽¹²⁸⁾.

Las mujeres embarazadas con LES también tienen más riesgo de presentar preeclamsia (aumento de la tensión arterial, edemas en miembros inferiores y proteinuria >300 mg/24h en la segunda mitad

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

1ª visita	Hemograma, filtrado glomerular. Análisis de orina con sedimento 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	Filtrado glomerular y proteinuria de 24h* Niveles de complemento* Ac anti- DNAds*
Semanal Durante el 3º trimestre	Madres con Ac antifosfolípidos: test cardiaco 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

del embarazo), especialmente si tienen afectación renal y aPL, por lo que requieren una monitorización más estrecha. Diferenciar entre una situación de pre-eclampsia frente a una posible nefritis lúpica es fundamental. El tratamiento de la pre-eclampsia consiste en el fin del embarazo, tras el que desaparece la hipertensión, la proteinuria y el riesgo vital, mientras que la nefritis lúpica precisa tratamiento inmunosupresor⁽¹²⁷⁾.

La aparición de hipertensión en una paciente con proteinuria de reciente comienzo hace más probable que se trate de una situación de preeclamsia, pues la hipertensión no suele ser una manifestación inicial de la nefropatía lúpica. La presencia de cilindros en el sedimento de orina es el mejor indicador de nefropatía activa. La detección en orina de hematíes y leucocitos en presencia de proteinuria también apoya el diagnóstico de nefropatía lúpica, tras descartar la presencia de infección, litiasis o sangrado. En este contexto, los anticuerpos anti-DNAds se detectan a título alto, y los niveles de C3 y C4 descienden >25% respecto a los niveles previos (durante el embarazo, los niveles de C3 y C4 se elevan de forma fisiológica, y permanecen elevados en los casos de pre-eclampsia)⁽¹²⁸⁾. Bajos niveles del complemento no siempre indican actividad lúpica, pues en casos de toxemia u otras enfermedades hepáticas del embarazo, sus niveles también descienden⁽¹¹⁹⁾. El síndrome HELLP, una complicación severa de la pre-eclampsia

Tabla 9: **Diagnóstico diferencial del aumento de la proteinuria en una gestante con LES**

	Fisiológico	Pre-eclampsia	Nefritis lúpica
Tensión arterial	Normal	Alta	Normal-alta
Plaquetas	Normal	Bajo-normal	Bajo-normal
Complemento	Normal	Normal-bajo	Bajo
Anti-DNAs	Normal-estable	Normal-estable	Aumento marcado
Ac. Úrico	Normal	Elevado	Normal
Creatinina	Normal	Normal-alto	Normal-alto
Hematuria	No	Posible	Si
Sedimento orina activo (cilindros)	No	No	Si
Actividad LES	No	No	Si
Respuesta a corticoides	No	No	Si

sia caracterizada por hemolisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombopenia, es más frecuente y recurre con mayor probabilidad en los siguientes embarazos en las mujeres con APS.

El mejor modo disponible de reducir los brotes de actividad durante el embarazo es retrasar la concepción hasta que la paciente se encuentre en remisión durante un mínimo de 6-12 meses. Las mujeres embarazadas con LES inactivo no precisan ningún tratamiento específico aunque, en ocasiones, puede ser necesario mantener o modificar el tratamiento en las pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, o iniciarlo en los casos de reactivación del LES durante el embarazo y la lactancia (Tablas 10 y 11)⁽¹³²⁾.

Se ha abandonado el uso de corticoides de forma profiláctica por el aumento de los casos de hipertensión, nacimientos pretérmino y recién nacidos de bajo peso^(127,128). La hidroxicloroquina, prednisona (y otros corticoides no fluorados) y azatioprina pueden ser utilizadas de forma segura durante el embarazo. La retirada del tratamiento con hidroxicloroquina también se asocia con un aumento del riesgo de reactivación de la enfermedad durante la gestación. Sin embargo, la cloroquina debe evitarse durante el embarazo, pues es más tóxica que la hidroxicloroquina y puede causar malformaciones fetales.

Los corticoides deben emplearse a la mínima dosis necesaria, pues dosis >10 mg/día de prednisona o equivalente se han relacionado con hipertensión durante el embarazo, pre-eclampsia, diabetes gestacional, infección y rotura prematura de

membranas y paladar hendido. Los pulsos de metilprednisolona i.v pueden administrarse para controlar rápidamente la actividad del LES en los brotes severos^(133,128). La prednisolona puede ser utilizada durante la lactancia. En estos casos, dar el pecho justo antes de la ingesta del fármaco reduce la exposición del recién nacido. Los corticoides fluorados (dexametasona y betametasona) están indicados cuando el objetivo a tratar sea el feto (por ejemplo, para acelerar la maduración pulmonar cuando se prevea un parto pretérmino). Los niños expuestos a estos corticoides pueden desarrollar hipertensión arterial y déficits cognitivos.

El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas puede ser útil en el tratamiento de las manifestaciones hematológicas y renales. Los AINE deben evitarse mientras la mujer intenta quedarse embarazada y durante el primer trimestre de la gestación, pues pueden aumentar el riesgo de abortos en este periodo. Pueden emplearse de forma segura al final del primer trimestre y durante el segundo, pero están contraindicados a partir de la semana 34, por su asociación con la prolongación del trabajo del parto y el cierre prematuro del ductus arterioso. También son fármacos seguros durante el embarazo la aspirina (a dosis bajas), el paracetamol y la codeína.

Los antihipertensivos más utilizados durante el embarazo son el nifedipino, labetalol y metildopa. Dekker y Sibai⁽¹³⁴⁾ han sugerido que la aspirina a dosis bajas puede reducir el riesgo de pre-eclampsia en mujeres de alto riesgo, pero no en la población general. Se recomienda administrar ranitidina

Enfermedades reumáticas: Actualización SVR

Tabla 10: **Efectos de los fármacos en la fertilidad y la gestación⁽¹³²⁾**

Fármaco	Riesgo FDA ⁽¹⁾	Atraviesa la placenta	Teratógeno	Efectos Adversos en el feto	Efectos a largo plazo en los hijos	Alteración de la fertilidad
AINE	B/D	Sí	No	(En el 3º trimestre) Cierre del ductus arterioso. Reducción del flujo renal	No estudiado	Inhibición ruptura folicular
Prednisona	B	Limitado	Paladar hendido	Raro: cataratas, insuficiencia adrenal, infección	No estudiado	No estudiado
Dexametasona	C	Sí	No publicado ⁽²⁾	Anomalías en el desarrollo neurológico	No estudiado	No estudiado
Betametasona	C	Sí	No publicado ⁽²⁾	Anomalías en el desarrollo neurológico	No estudiado	No estudiado
Bifosfonatos	C	No estudiado	No publicado	2 casos de hipocalcemia en recién nacidos	No estudiado	No estudiado
Cloroquina/ Hidroxicloroquina	C / C	Sí	No	No a las dosis recomendadas	No	No estudiado
Sulfasalazina	B	Sí (100%)	No	Dosis >2 gr: Anemia aplásica y neutropenia	No estudiado	Hombres: oligospermia y reducción movilidad espermatozoides
Leflunomida	X	No dato	Datos no concluyentes	No publicado	No estudiado	No estudiado
Azatioprina/ 6-mercaptopurina	D ⁽³⁾	Sí	No	Anomalías congénitas esporádicas. Alteraciones inmunológicas transitorias	No	No
Metotrexato	X	Sí	Sí	Citopenias	No publicado	Oligospermia
Ciclofosfamida	D	Sí (datos en animales)	Sí	Anomalías cromosómicas. Citopenias	Anecdóticos	Sí (hombres y mujeres)
Ciclosporina	C	Sí (10-50%)	No	Alt inmunológicas transitorias	No publicado	No
Tacrólimus	C	Sí	No publicado	Hiperpotasemia Alt renal	No estudiado	No estudiado
Micofenolato	C	Sí	Sí	No publicado	No estudiado	No estudiado
Igs intravenosas	C	Sí	No	No	No estudiado	No estudiado
Etanercept	B	Sí	No publicado	No publicado	No estudiado	No estudiado
Infliximab	B	No publicado	No publicado	No publicado	No estudiado	Datos no concluyentes

(1)The United States Food and Drug Administration (FDA): Categorías de riesgo (en el embarazo): A, no riesgo en ensayos clínicos controlados en humanos; B, datos en humanos tranquilizadores o ausencia de riesgo en estudios en animales; C, ausencia de datos en humanos, no datos de estudios en animales o éstos indican riesgo; D, evidencia de riesgo, valorar de forma individual el riesgo/beneficio; X, contraindicado durante el embarazo.

(2)Contraindicado en el primer trimestre del embarazo.

(3) La experiencia acumulada indica que la azatioprina puede administrarse de forma segura (sin aumento del riesgo de anomalías congénitas) durante todo el embarazo.

Tabla 11: **Fármacos durante la lactancia**⁽¹³²⁾

Fármaco	Secreción en la leche	Efectos Adversos en el lactante	Uso en Lactancia
AINE	Si: en bajas concentraciones	No	Si: diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, ácido mefenámico, ácido flufenámico, naproxeno, piroxicam
Prednisona	Si: 0.025% de la dosis materna	No	Si
Dexametasona	desconocido	desconocido	Contraindicado
Betametasona	desconocido	desconocido	Contraindicado
Bifosfonatos	Pamidronato No detectado	No (datos insuficientes)	Valorar riesgo/beneficio
Cloroquina	Si: 0.55% de la dosis materna	No	Si
Hidroxicloroquina	Si: 0.35% de la dosis materna	No	Si
Sulfasalazina / salazopirina	Si: 5.9% de la dosis materna	1 caso diarrea sanguinolenta	Si
Leflunomida	No datos	No datos	Contraindicado
Metotrexato	Si: en bajas concentraciones	No datos	Contraindicado
Azatioprina/ 6-mercaptopurina	Si	No	Evitar por riesgo teórico
Ciclofosfamida	Si	Alt Hematopoyéticas	Contraindicado
Ciclosporina	Si: <1% de la concentración en plasma	No efectos adv en 9 lactantes	Valorar riesgo/beneficio
Tacrólimus	Si: 0.06% de la concentración en plasma	No efectos adv en 1 caso	Probablemente posible
Micofenolato	No datos	No datos	Contraindicado
Igs intravenosas	No datos	No datos	Probablemente posible
Etanercept	Si: 0.04% de la dosis materna	No datos	Valorar riesgo/beneficio
Infliximab	Si: en pequeña cantidad	No datos	Evitar por riesgo teórico

(dosis de 150 mg a 600 mg) en las pacientes con reflujo gastroesofágico o dispepsia muy sintomática (especialmente problemática si toman corticoides o AINE). Los inhibidores de la bomba de protones son teratogénicos, así como la ciclofosfamida, el metotrexato y el micofenolato.

La ciclosporina A parece ser segura para el feto, pero conlleva una gran toxicidad para la gestante. Actualmente no disponemos de una evidencia suficiente que avale el uso de las nuevas terapias biológicas durante el embarazo^(127,128,132), aunque algunos de ellos parecen ser seguros. La FDA ha clasificado a las inmunoglobulinas intravenosas, etanercept, infliximab y anakinra en el tipo B para su uso durante el embarazo⁽¹¹⁹⁾. En ocasiones, algu-

nas pacientes requieren también anticoagulación. Durante el embarazo y las primeras 6 semanas tras el parto se establece un estado protrombótico con un aumento de 2–4 veces del riesgo de tromboembolismo, especialmente en las pacientes con aPL. Las pacientes con antecedentes de trombosis deben ser anticoaguladas con heparinas de bajo peso molecular, aunque la dosis adecuada ha sido fuente de discusión. No se ha alcanzado un acuerdo respecto a la indicación de tratamiento en mujeres con aPL sin antecedentes de trombosis o pérdidas fetales (prevención primaria). Aunque varios estudios han sugerido que la aspirina podría ser eficaz para reducir los abortos en estas pacientes, los datos publicados por Empson et al⁽¹³⁶⁾ en un

metaanálisis contradicen esta teoría, aunque muestran que el tratamiento combinado de aspirina junto a heparina fraccionada subcutánea reduce la incidencia de abortos en mujeres con aPL y abortos o episodios trombóticos previos. Queda por definir la dosis óptima de heparina en estas pacientes. Las inmunoglobulinas intravenosas se han propuesto como una opción terapéutica en pacientes con antecedentes de abortos a pesar del tratamiento con heparina y aspirina, aunque su eficacia ha sido cuestionada^(137,138).

El lupus puede afectar al desarrollo fetal de varias maneras, especialmente si la madre tiene antecedentes de nefropatía (o la desarrolla durante la gestación), aPL y anticuerpos anti-Ro(SSA) y anti-La(SSB). Estos factores se asocian con un aumento del riesgo de abortos, nacimientos prematuros y crecimiento intrauterino retardado^(133,138). La elevación de la alfafetoproteína materna, en ausencia de defectos del tubo neural, se ha asociado con un mayor riesgo de muerte fetal o perinatal⁽¹²⁸⁾. No hay evidencia sobre el efecto de esa compleja situación a largo plazo en los niños nacidos de madres con LES. Parece que presentan más dificultades de aprendizaje cuando son examinados entre los 7 y los 16 años, siendo la dislexia la alteración más frecuente. Se ha descrito una asociación entre la dislexia y la presencia materna de anticuerpos anti-Ro(SSA) y aPL⁽¹¹⁹⁾.

La transmisión materno-fetal de anticuerpos IgG se produce entre la semana 16 y la 32 de la gestación, aunque un problema inmunológico en el neonato puede no ser diagnosticada hasta después del parto. La trombopenia neonatal y el lupus neonatal son dos patologías frecuentes asociadas a la transmisión materno fetal de anticuerpos. La primera se debe a la transmisión de anticuerpos antiplaquetarios y, en ocasiones, de aPL. El lupus neonatal se debe a la transmisión de anticuerpos anti-Ro(SSA) y anti-La(SSB) de una madre portadora asintomática o con una enfermedad autoinmune de base (LES, Sjögren, conectivopatía indiferenciada). La presencia de estos autoanticuerpos en la sangre puede inducir un bloqueo auriculoventricular y un bloqueo de los canales de calcio en los miocitos.

El lupus neonatal aparece aproximadamente en el 10% de los casos de madres portadoras de estos anticuerpos, y el bloqueo cardiaco congénito en el 1-2%. La manifestación más frecuente es un rash fotosensible escamoso, habitualmente localizado en la cara y el cuero cabelludo. Es extremadamente raro que concurren en el mismo recién nacido el rash cutáneo fotosensible y el bloqueo cardiaco⁽¹²⁶⁾. También pueden presentar una púrpura

cutánea, debida a trombopenia o a anemia hemolítica, consecuencia de la transmisión de anticuerpos antiplaquetarios y antieritrocitarios respectivamente. La presencia de hepatoesplenomegalia con alteración de las enzimas hepáticas (sin obstrucción del tracto biliar) también es frecuente. Las manifestaciones neurológicas (meningitis aséptica, mielopatía) son raras en el lupus neonatal. Generalmente es un proceso autolimitado que se resuelve a los 3-6 meses, con la destrucción de los anticuerpos maternos. Si es necesario, puede recurrirse a los corticoides tópicos (no fluorados) para el tratamiento del rash cutáneo.

La manifestación más severa es el bloqueo cardiaco congénito asociado a miocarditis. Durante la gestación, se manifiesta con bradicardia fetal. Las gestantes con anticuerpos anti-Ro(SSA) y anti-La(SSB) deben recibir una monitorización estrecha a partir de la semana 16 que incluya auscultación fetal semanal y ecografías fetales cada 2 semanas (incluyendo un ecocardiograma detallado en la semana 20), para detectar cualquier anomalía de forma precoz (como las contracciones auriculares prematuras o la presencia de derrame pericardico moderado, que pueden preceder al bloqueo cardiaco completo) y poder aplicar un tratamiento preventivo. No se deben administrar corticoides fluorados en ausencia de síntomas. En caso necesario, la betametasona parece ser más segura que la dexametasona^(135,132,139). La dexametasona, el salbutamol y la digoxina pueden también indicarse cuando se complica con un hidrops fetal, aunque siempre debe ponderarse el riesgo materno. Algunos estudios sugieren que las inmunoglobulinas intravenosas podrían ser útiles en pacientes de alto riesgo con antecedentes de bloqueo cardiaco congénito^(126,135,140-142).

Tras el parto debe realizarse un EKG de control, pues algunos niños desarrollan bloqueos más severos tras el nacimiento. Los bloqueos de 1 y 2º grado pueden revertir con corticoides (dexametasona). Se desconoce si esta medida es eficaz en los bloqueos de 3º grado. La mitad de los niños que nacen con un bloqueo cardiaco, requieren la implantación de un marcapasos durante el 1º año, y 1/3 de ellos en el primer mes de vida. El 20% de los recién nacidos con bloqueo cardiaco fallecen en la infancia. Una vez presentado, las mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro(SSA) tienen 10 veces más riesgo de que recurra en embarazos posteriores^(128,135,143).

LES pediátrico

Aproximadamente el 15% de los casos de LES se manifiestan por primera vez en menores de 16

años⁽¹⁴⁾. Por otro lado, hasta un 30% de la población infantil sana⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾ tiene títulos de ANA positivos, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial con pacientes sanos con síntomas musculoesqueléticos autolimitados, o niños con artritis reumatoide juvenil o una dermatomiositis juvenil, en los que también se ha descrito la presencia de estos anticuerpos. La anamnesis y la exploración física son elementos fundamentales para establecer el diagnóstico. El título de ANA también es un buen indicador de LES: títulos $\geq 1:1.080$ apoyan el diagnóstico de LES, mientras que títulos $\leq 1:360$ hacen este diagnóstico poco probable, especialmente antes de la adolescencia⁽¹⁴⁷⁾. Para establecer el diagnóstico, además de la exploración física y los antecedentes, también es importante evaluar otros datos de laboratorio como los niveles de complemento, hemograma, VSG, PCR y el análisis de orina. En la población infantil es importante recordar la leucemia linfocítica aguda en el diagnóstico diferencial, pues es una causa frecuente de dolor musculoesquelético en niños⁽¹⁴⁸⁾ y también puede presentar títulos significativos de ANA.

El cuadro clínico del LES en la infancia es extremadamente variable^(149,150), abarcando desde un cuadro leve (rash facial, dolor articular y astenia) hasta una importante afectación sistémica con compromiso vital.

Los niños con LES (JSLE) tienen un especial riesgo de infecciones, siendo la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. Se recomienda la vacunación anti-neumococo por el elevado riesgo de sepsis neumocócica que presentan estos pacientes. Aunque no hay estudios específicos en estas edades, al igual que en adultos, deben evitarse las vacunas con virus vivos atenuados. Los síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, astenia, artralgia y malestar general son muy frecuentes en el JSLE. La astenia puede ser marcada e incapacitante, con mala respuesta al tratamiento. El rash cutáneo característico es la lesión "en alas de mariposa" que respeta el surco nasogeniano. También pueden aparecer otros tipos de lesiones cutáneas, habitualmente con predominio de una marcada fotosensibilidad. La alopecia suele ser leve, pero ocasionalmente puede ser severa. El fenómeno de Raynaud es muy común, así como las manifestaciones hematológicas (leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica).

Las manifestaciones cardiopulmonares se identifican cada vez con mayor frecuencia, e incluyen pericarditis, miocarditis, enfermedad pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus son responsa-

bles de una elevada morbilidad a largo plazo. Pueden manifestarse como convulsiones, psicosis, meningitis aséptica, cefalea y cambios de humor. La cefalea es una de las manifestaciones más frecuentes (75%), por lo que es importante diferenciar entre cefalea tensional, cefalea vascular, cefalea secundaria a trombosis venosa y *pseudotumor cerebrii*. Se recomienda realizar estudios de neuroimagen ante toda cefalea severa persistente.

La afectación renal es muy frecuente y, cuando aparece, tiende a dominar el cuadro clínico. Puede presentarse como hematuria asintomática, proteinuria, hipertensión, síndrome nefrótico o una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Al igual que en adultos, la biopsia renal es fundamental tanto por su valor diagnóstico como pronóstico⁽¹⁵¹⁾. Las manifestaciones gastrointestinales son menos habituales (20-40%), y hasta un 40% pueden desarrollar hepatomegalia con alteración de la función hepática. Cuando la ictericia es la manifestación principal de la alteración hepática, deben considerarse otras posibles causas como hemólisis, obstrucción o hepatitis viral⁽¹⁴⁾.

El principal órgano endocrino afectado en el JLES es el tiroides. Se detectan anticuerpos antitiroides en el 45% de los pacientes pediátricos, aunque solo el 15% desarrolla clínica de hipotiroidismo. El hipertiroidismo es menos frecuente, pero presenta mayor incidencia en estos pacientes que en niños sanos. La diabetes esteroidea aparece en un 10% de los casos, aunque rara vez precisa tratamiento con insulina. La osteonecrosis avascular como complicación del tratamiento esteroideo es más frecuente en niños que en adultos⁽¹⁵²⁾.

La supervivencia de estos pacientes ha mejorado en los últimos años, pero también se ha producido un aumento de la morbilidad a largo plazo⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾. Los escasos estudios publicados señalan diferencias significativas entre el lupus de inicio en la infancia y el lupus en adultos, y sugieren que el JSLE puede ser más severo y que presenta un predominio de las manifestaciones renales y hematológicas. El diagnóstico y tratamiento precoz, seleccionando los regímenes terapéuticos con menor toxicidad, es fundamental para controlar la enfermedad y evitar complicaciones a largo plazo. Tanto la actividad de la enfermedad como los fármacos utilizados pueden afectar al desarrollo normal del paciente. El retraso en el crecimiento, retraso en la pubertad y las alteraciones menstruales son frecuentes en estos pacientes. Implicar al paciente en su enfermedad y en la elección de los tratamientos es fundamental para asegurar una buena adherencia a los mismos durante este complejo periodo de la vida⁽¹⁵¹⁾.

LES con ANA negativo

La determinación de ANA constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico del LES. Un resultado negativo hace el diagnóstico de LES altamente improbable, aunque se han descrito casos de pacientes con LES, incluso con nefropatía, en ausencia de ANA. Esto es más frecuente en pacientes de raza blanca y/o con deficiencias de los primeros componentes del complemento, especialmente con déficit de C2. Habitualmente predominan las manifestaciones cutáneas (lupus eritematoso cutáneo agudo o subagudo, alopecia, fotosensibilidad), úlceras mucosas, fenómeno de Raynaud, mialgias y artralgias. La incidencia de LES ANA negativo, antiguamente estimada en un 5%, se ha visto reducida al aumentar la sensibilidad de las diferentes técnicas empleadas para su determinación (inmunofluorescencia, precipitación en gel, ELISA, RIA). Aunque tradicionalmente se ha relacionado la presencia de anticuerpos anti-Ro(SSA) con los casos de lupus ANA negativo, muchos de estos pacientes tienen ANA positivos en HEp-2 u otras células de cultivo tisular⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁸⁾.

LES inducido por fármacos

Aunque todavía es una entidad poco conocida y los estudios de prevalencia probablemente la infravaloran, se estima que entre el 6 y el 12% de los pacientes diagnosticados de lupus presentan un lupus inducido por fármacos. No se ha alcanzado un consenso sobre los criterios diagnósticos de este cuadro, pero debe sospecharse en cualquier paciente sin historia previa de LES que desarrolle ANA y al menos un síntoma característico de LES (pues muchos pacientes no llegan a cumplir los criterios de clasificación del ACR) meses o años tras el inicio de un tratamiento farmacológico y, tras la retirada del mismo, los síntomas se resuelvan y los títulos de anticuerpos desciendan⁽¹⁵⁹⁾. La reintroducción del fármaco conlleva la reaparición de la enfermedad. Los datos sugieren que las personas de raza blanca tienen más riesgo de desarrollarlo. La mayoría de las asociaciones descritas se basan en publicaciones de casos clínicos y series de casos, y la lista de fármacos relacionados es amplia: más de 80 fármacos de diferentes categorías farmacológicas (antiarrítmicos, antihipertensivos, antipsicóticos, antibióticos, anticonvulsivantes, antitiroideos, antiinflamatorios, diuréticos, estatinas, anti-TNF α) han sido implicados. El hallazgo de ANA en ausencia de manifestaciones clínicas no constituye una indicación para retirar el fármaco asociado, pues muchos fármacos pueden inducir ANA, pero solo una minoría de los pacien-

tes desarrollará un cuadro clínico compatible. Sin embargo, estos pacientes deben ser especialmente vigilados por si manifestasen síntomas característicos durante el seguimiento.

En base a la sintomatología no es posible diferenciar el lupus idiopático del inducido por fármacos, aunque este último suele ser más leve y de inicio subagudo. Hay un menor predominio del sexo femenino, comparado con el idiopático, y los pacientes suelen ser mayores que en éste, excepto en los casos inducidos por minociclina. Las características clínicas más frecuentes en el LES inducido por fármacos incluyen síntomas constitucionales, artralgias y mialgias⁽¹⁶⁰⁾. La artritis franca es infrecuente.

Determinadas manifestaciones clínicas se han relacionado con el fármaco implicado. Entre el 5 y el 40% presentan manifestaciones cutáneas, especialmente asociadas con la hidralacina. La presencia de pericarditis (procaïn amida, hidralacina, isoniácida, sulfasalazina), afectación pleuropulmonar (procaïn amida) y hepatoesplenomegalia también ha sido descrita. La afectación renal y del sistema nervioso central es excepcional, aunque se ha descrito el desarrollo de glomerulonefritis asociada a tratamiento con hidralacina, procaïn amida, quinidina, penicilamina, sulfasalazina e interferón. El aumento de la VSG se produce en el 80% de los casos. Las alteraciones hematológicas son menos frecuentes y varían en función del fármaco inductor.

La presencia de anticuerpos antihistonas es un hallazgo característico, pero no específico ni patognomónico, pues también pueden detectarse en otras enfermedades como la cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, lupus idiopático, AR, artritis idiopática juvenil, síndrome de Felty, esclerodermia, conectivopatía indiferenciada y en algunos tipos de cáncer. Los niveles de complemento generalmente permanecen normales, salvo en los casos inducidos por anti-TNF α en los que la hipocomplementemia es frecuente.

La presencia de anticuerpos anti-DNAs es rara, excepto en los casos inducidos por fármacos anti-TNF α o por minociclina. En estos casos, el diagnóstico diferencial con el lupus idiopático es especialmente difícil. También se han detectado anticuerpos anti-Ro(SSA) y anti-La(SSB) en pacientes con lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) inducido por diversos fármacos⁽¹⁶¹⁾.

La aparición de aPL, en su mayoría del subtipo IgM, en relación con diversos fármacos (clorpromacina, procaïn amida, hidralacina, perfenacina, quinidina, sulfasalazina) no es excepcional. Sin embar-

go, éstos no se han relacionado con un aumento del riesgo de eventos trombóticos.

En la mayoría de los casos el problema se resuelve en unas semanas tras la retirada del fármaco aunque, ocasionalmente, pueden transcurrir varios meses hasta la recuperación completa⁽¹⁶²⁾. En estos casos puede ser necesario el uso de AINE y corticoides a dosis bajas. En los pacientes que presentan una afectación más severa (por ej. glomerulonefritis diagnosticada con biopsia) está indicado el mismo tratamiento que en los casos de lupus idiopático⁽¹⁶³⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico se hace reuniendo datos clínicos y pruebas de laboratorio. Aunque los criterios de clasificación (Tabla 6) se realizaron para homogeneizar muestra de pacientes para estudios y ensayos clínicos, se usan para el diagnóstico, si bien puede ser correcto diagnosticar a un paciente de LES sin que reúna el mínimo de criterios exigido para su clasificación.

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 tienen la misma especificidad. 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 completo incluye la mayor parte de la medicina interna.

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES persigue diferentes objetivos: 1) inducir la remisión, es decir, controlar la actividad de la enfermedad de forma rápida y por periodos prolongados de tiempo; 2) mantener la enfermedad inactiva, evitando la aparición de brotes de

actividad; 3) tratar las comorbilidades, tanto los efectos adversos de los fármacos como las enfermedades asociadas (HTA, diabetes, etc); 4) mejorar la calidad de vida; 5) evitar el daño acumulado y 6) mejorar la supervivencia. Los pacientes con LES recibirán tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antipalúdicos, corticoides y/o fármacos inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato), siendo el criterio de elección la actividad de la enfermedad y el tipo y grado de severidad de los órganos afectados⁽¹⁶⁴⁾.

- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs): pueden ser útiles cuando sólo existe una discreta inflamación articular. Debe evitarse el uso de ibuprofeno por estar relacionado con el desarrollo de meningitis aséptica en pacientes con LES.
- CORTICOIDES: La dosificación varía dependiendo del problema a tratar, desde pulsos y dosis altas diarias en casos de gravedad (0,5-1 g/día por vía intravenosa, o 1 mg/Kg/día oral), a dosis medias (0,2-0,5 mg/kg/día) y bajas (0,1- 0,2 mg/kg/día), siendo frecuente la necesidad de mantener dosis inferiores a 10 mg/día durante años^(165,166). Ciertas recomendaciones deben tenerse en cuenta para minimizar la toxicidad de estos fármacos: respetar el ritmo circadiano; controlar las comorbilidades que puedan estar presentes antes, o surjan durante el tratamiento (diabetes, HTA, hipercolesterolemia, osteoporosis, úlcera péptica); descartar la presencia de infecciones crónicas (tuberculosis, hepatitis B y C). Entre los efectos adversos ocasionados destacan la predisposición a infecciones, desarrollo de osteoporosis, necrosis ósea avascular, diabetes, hipertensión, cataratas, atrofia y fragilidad cutánea, síndrome de Cushing iatrogénico, insuficiencia suprarrenal y arteriosclerosis prematura. Es conveniente utilizar suplementos de calcio y vitamina D para prevenir la pérdida ósea. El uso de bifosfonatos puede estar también indicado. Es importante prestar atención al equilibrio hidroelectrolítico antes y después del tratamiento con dosis altas, ya que puede producirse sobrecarga de fluidos, hipertensión, hiperglucemia y raramente arritmias cardíacas.
- ANTIPALÚDICOS: su efecto terapéutico ha sido claramente demostrado. Actúan inhibiendo la función de los *toll-like receptors* (TLR) que contribuyen al fenómeno autoinmune: reducen la actividad del LES y están especialmente indicados en las manifestaciones cutáneas y articulares. La hidroxicloroquina es la más utilizada, con dosis

entre 200 y 400 mg/día. La cloroquina (250 mg/día) y la quinacrina o mepacrina (100 mg/día) son también empleados, en ocasiones en combinación cuando existen manifestaciones cutáneas refractarias. Diferentes estudios han demostrado la asociación entre los brotes de actividad y la suspensión del tratamiento antipalúdico, por lo que actualmente se recomienda su uso incluso en ausencia de manifestaciones clínicas activas⁽¹⁶⁷⁾. Además, su efecto beneficioso va más allá del control de la enfermedad: mejoran el perfil lipídico, disminuyendo el riesgo de arteriosclerosis, y pueden disminuir los niveles de anticuerpos antifosfolípido, actuando de forma protectora frente a las trombosis.

Son fármacos considerados seguros, y su tolerancia es buena. Los principales efectos secundarios están asociados con el depósito del fármaco en el organismo. Se recomienda hacer seguimiento oftalmológico basal y con periodicidad anual por el riesgo de maculopatía. Otros efectos adversos pueden ser náuseas, diarrea, erupciones cutáneas, y se han descrito algunos casos de miopatía y cardiomiopatía. El consumo de tabaco reduce su eficacia. Su uso es seguro en el embarazo, y debe mantenerse durante el mismo.

- **AZATIOPRINA (AZA):** ampliamente utilizada en el tratamiento de diversas manifestaciones del lupus (piel, serosas, hematológicas) como fármaco ahorrador de esteroides, o bien para mantener la remisión tras una fase de inducción con inmunosupresores más potentes como la ciclofosfamida. Se emplea a dosis de 2,5 mg/kg/día. Puede utilizarse con seguridad durante el embarazo.

Los efectos tóxicos más relevantes incluyen toxicidad medular, infecciones y hepatitis tóxica. Presenta interacción con algunos fármacos: debe evitarse su asociación con alopurinol, y si es imprescindible, la dosis de AZA debe ser reducida en un 50-75%. La administración simultánea con otros agentes mielosupresores, como los IECAs, incrementa el riesgo de leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Cuando se administre con anticoagulantes orales, suele ser necesario incrementar la dosis de estos para mantener un INR en rango terapéutico. Realizar el estudio farmacocinético de la tiopurina-S-metiltransferasa (TPMT), la enzima implicada en el metabolismo de la AZA, puede ofrecer información útil del perfil de riesgo de efectos secundarios y ayudar a mejorar la eficacia del tratamiento⁽¹⁶⁸⁾.

- **METOTREXATO:** en dosis de hasta 15–20 mg/semana es eficaz para el manejo de manifes-

taciones articulares resistentes a antipalúdicos y corticoides, y puede también contribuir al control de otras manifestaciones como serositis, o lupus cutáneo. Suele ser bien tolerado, es necesario monitorizar enzimas hepáticas y toxicidad hematológica, y estar alerta ante la aparición de tos seca no productiva por la eventual aparición de neumonitis. El uso de suplementos con ácido fólico reduce la toxicidad. Está contraindicado durante el embarazo por el potencial efecto teratogénico que posee.

- **CICLOFOSFAMIDA:** es un agente alquilante, considerado como el tratamiento estandar del LES en caso de daño orgánico grave, aunque los estudios se centran en el tratamiento de la nefritis lúpica. Se utiliza habitualmente en forma de pulsos intravenosos. Es especialmente útil en nefritis lúpicas graves y en manifestaciones neurológicas o en situaciones de extrema gravedad. Los efectos adversos mayores incluyen fallo ovárico prematuro, cistitis hemorrágica y fibrosis vesical, neoplasias, supresión de la médula ósea e infección, asociados a la dosis acumulada.

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 antrípala y antineumocócica anual. Se debe proteger al paciente del daño vesical con la administración de fluidos para hidratación y el uso de MESNA (*Mercapto Etiletano Sulfonato de Sodio*): se recomienda administrar por vía IV un 20% de la dosis de ciclofosfamida recibida, durante o inmediatamente después del bolo, y repetir a las 4 y 8 h. Puede también emplearse por vía oral para evitar alargar el tiempo de estancia en el hospital de día. En este caso, cada dosis será el 40% de la dosis recibida de ciclofosfamida, repitiendo a las 2 y 4 h de la perfusión. Por su efecto antiemético se puede usar Ondansetron a dosis de 4 mg endovenosos media hora antes y 4 mg media hora después del bolo.

- **MICOFENOLATO MOFETIL (MFM):** es un potente inhibidor de la proliferación linfocítica mediante la inhibición reversible de la enzima inosinmonofosfato deshidrogenasa (IMP-DH), esencial para la síntesis de novo de los nucleótidos de guanosina. Se emplea para el control de manifestaciones moderadas-severas del LES (renales, cutáneas, hematológicas, neurológicas), resistentes a otros inmunosupresores, a dosis de 1.500 a 2.000 mg/día. Estudios recientes han mostrado su eficacia en el mantenimiento de la remisión de la nefritis lúpica.

Los efectos secundarios no suelen ser graves, fundamentalmente manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos), alteraciones hematólogicas e infecciones. La tolerancia gastrointestinal mejora utilizando micofenolato sódico, disponible también en el mercado. Un gramo de MFM equivale a 720 mg de micofenolato sódico. Está contraindicado su uso durante la lactancia, y en el embarazo por asociarse a malformaciones fetales y muerte intraútero.

- CICLOSPORINA-A (CsA): inhibidor de la calcineurina, actúa de forma selectiva y reversible inhibiendo las respuestas mediadas por células T. Se utiliza a dosis entre 2 y 4 mg/kg/día, siendo útil en el control de manifestaciones moderadas, como la serositis, las alteraciones hematólogicas, o las manifestaciones clínicas generales. Suele ser bien tolerada. Los principales efectos secundarios son la nefrotoxicidad, desarrollo de HTA (40 a 100% de pacientes), hipertricosis (8-30%) e hipertrofia gingival (10-18%)⁽¹⁶⁹⁾. Puede ser una buena alternativa a la AZA durante el embarazo.
- LEFLUNOMIDA (LEF) : derivado isoxazólico sintético de bajo peso molecular, con efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, ha mostrado eficacia en lupus con actividad leve-moderada y con intolerancia a la terapia tradicional⁽¹⁷⁰⁾.
- INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV): no existen indicaciones específicas para su uso, pero numerosas comunicaciones avalan su utilidad en LES al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas. La dosis empleada varía de 0,4 g/kg/día a 1-2 g/kg/día x 3-5 días al mes, durante pocos meses hasta varios años. Se asocia a escasos efectos secundarios, siendo el principal el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Suele considerarse un tratamiento de segunda línea, pero en pacientes con fiebre y en embarazadas puede constituir la primera línea de tratamiento.
- BELIMUMAB: Recientemente aprobado para el tratamiento del LES. Es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que actúa inhibiendo la citoquina BlyS (*B-lymphocyte stimulator*), implicada en el desarrollo, supervivencia y diferenciación a célula plasmática de los linfocitos B. Ha demostrado un beneficio significativo durante el primer año de tratamiento en pacientes con lupus moderado⁽¹⁷¹⁾. Su uso está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADN positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar. Tiene

buena tolerancia, y no se ha observado mayor incidencia de efectos adversos. Se administra por vía intravenosa, siendo la dosis recomendada de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

- RITUXIMAB: anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, dirigido contra el antígeno de superficie CD20 presente en las células B. Está indicado en el tratamiento del Linfoma no-Hodgkin, la leucemia linfática crónica y la artritis reumatoide. Si bien se ha mostrado eficaz en pequeñas series de casos de pacientes con lupus⁽¹⁷²⁾, no ha demostrado eficacia en ensayos clínicos⁽¹⁷³⁾. Aunque su tolerancia es buena, se han comunicado infecciones frecuentes por Herpes zoster. Constituye una buena opción terapéutica, especialmente en casos refractarios a terapia convencional.
- ABATACEPT (CTLA4-Ig) es una proteína de fusión diseñada para bloquear la vía de coestimulación B7- CD28. Abatacept se ha mostrado ineficaz en un ensayo fase 2⁽¹⁷⁴⁾. Existen dos ensayos clínicos en marcha combinando abatacept y ciclofosfamida.
- ANTI-TNF: El uso de agentes bloqueadores del TNF ha mostrado eficacia en pequeñas series de pacientes. Existen dudas respecto a su uso en LES, ya que se ha observado el desarrollo de anticuerpos antinucleares e incluso manifestaciones compatibles con lupus-like en pacientes tratados con estos fármacos.
- PLASMAFÉRESIS: ha sido utilizada en el tratamiento de diferentes manifestaciones del lupus durante más de 35 años, en especial casos muy severos como hemorragias pulmonares alveolares, síndrome antifosfolípido catastrófico, y mujeres embarazadas con síndrome antifosfolípido. No obstante, no se ha podido demostrar que, añadida al tratamiento con ciclofosfamida, ofrezca ninguna ventaja. Entre sus potenciales efectos adversos destaca el riesgo de infección por citomegalovirus y herpes zóster, por lo que su uso debe valorarse con cautela.

Medidas generales y prevención

El uso de pantallas y cremas solares puede prevenir el desarrollo de lesiones por fotosensibilidad por lo que su uso debe recomendarse.

Igualmente, es razonable recomendar aspirina a dosis bajas en aquellos pacientes adultos que reciben tratamiento con corticoides, aquellos con anticuerpos antifosfolípido positivos, y en presencia de factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular.

Aunque no existan datos en la literatura, debe recomendarse a los pacientes el control del peso, realizar ejercicio físico y el abandono del hábito tabáquico cuando exista. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

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, deberán contactar con su médico lo antes posible.

Manejo de comorbilidades

Los pacientes con LES presentan un riesgo aumentado de ciertas comorbilidades, como hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemias, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular y osteoporosis. Es esencial el control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, así como el uso de medidas que prevengan la pérdida ósea acelerada. Las recomendaciones EULAR⁽¹³⁸⁾ hacen hincapié en la importancia de controlar estos factores. El uso de estatinas y de medicación antihipertensiva (especialmente de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -IECAs-) debe considerarse en determinados pacientes. El tratamiento prolongado de corticoides debe acompañarse de calcio y vitamina D, para protección de la masa ósea. En casos seleccionados puede además ser conveniente el uso de bifosfonatos.

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, Hidroxicloroquina 200-400 mg/día). La fiebre por actividad lúpica puede ser bastante resistente al tratamiento y a veces requiere el fraccionamiento de varias tomas de la dosis diaria de esteroides.

Manifestaciones cutáneomucosas

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, fluocor-

tolona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato), 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. El uso de mepacrina puede ser de gran ayuda en lesiones refractarias. Si bien no se encuentra disponible en España, puede obtenerse como medicación extranjera. 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. Recientes publicaciones indican la utilidad del MMF en casos de lupus refractario⁽¹⁷⁵⁾. Las úlceras orales se pueden tratar localmente con formulaciones que contengan corticoides en ocasiones asociadas a anestésico local.

Artralgias / artritis

El tratamiento incluye AINEs, 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 pleuropulmonares

La pleuritis y el derrame pleural son manifestaciones de actividad de la enfermedad. En los casos leves los AINEs pueden ser suficientes, aunque lo más frecuente es que precisen aumento de dosis de esteroides. La asociación de antipalúdicos y/o colchicina puede 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 cardiaco 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 IECAs que disminuyen la progresión del daño membrano-intersticial y el tratamiento con esteroides e inmunosupresores a dosis variables según la gravedad de la nefropatía. Ésta vendrá definida por criterios clínicos (proteinuria nefrótica, alteraciones en el sedimento, disminución del aclaramiento, hipertensión) e histológicos (clases III y IV de la OMS y de la ISN/RPS y glomerulonefritis membranosa con manifestaciones clínicas de severidad).

El tratamiento de la nefritis lúpica se basa en una fase de inducción de la remisión, mediante tratamiento inmunosupresor intensivo, seguida de un periodo prolongado de terapia de mantenimiento. El *protocolo NIH* incluye un pulso de metilprednisolona tres días consecutivos (MP, 1.000 mg/día), seguido de una dosis oral de mantenimiento de prednisona (PDN) 0,5 mg/kg/día durante 4 semanas. Tras ello, la dosis es reducida 5 mg cada 48 h hasta alcanzar 0,25 mg/kg, o la mínima dosis necesaria para mantener el control de la enfermedad extrarrenal⁽¹⁷⁶⁾. Tras los pulsos de metilprednisolona, se inician los pulsos de ciclofosfamida IV, 0,5-1 g/m² de superficie corporal, mensual durante los primeros seis meses, seguido de bolos trimestrales hasta completar un periodo de dos años.

Para evitar la elevada toxicidad de la ciclofosfamida mantenida durante largo tiempo, se elaboró un protocolo basado en dosis reducidas (*protocolo EuroLupus*): 6 bolos quincenales de 500 mg seguido de una pauta de mantenimiento con AZA a dosis de 2 mg/kg/día, con resultados de eficacia comparables al protocolo NIH⁽¹⁷⁷⁾. Las recomendaciones EULAR publicadas en 2007 continúan apoyando como primera elección para la fase de inducción el tratamiento con ciclofosfamida IV en bolos. Sin embargo, la eficacia de MMF como tratamiento de inducción ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos⁽¹⁷⁸⁻¹⁸¹⁾. El estudio ALMS (*The Aspreva Lupus Management Study*) ha demostrado que MMF (dosis inicial 500 mg/12 h subiendo a 1-1,5 g cada 12h vía oral) es equivalente a la ciclofosfamida intravenosa para el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica⁽¹⁸²⁾. Un reciente metaanálisis confirma la equivalencia de ambos tratamientos⁽¹⁸³⁾. No obstante, el grupo de expertos recomienda su uso bajo estrecha vigilancia, intensificando el tratamiento si en el curso de 6 meses no se ha obtenido una respuesta satisfactoria (mejoría en la creatinina sérica y reducción de la proteinuria a menos de 1 g/día).

En contraste a los resultados obtenidos en la fase de inducción, MMF ha demostrado ser superior a AZA en el mantenimiento de la remisión: el estudio ALMS, MMF resulta superior a la AZA en la terapia de mantenimiento, disminuyendo la incidencia de recidivas. Estos resultados difieren de los obtenidos en el estudio europeo MAINTAIN⁽¹⁸⁴⁾, donde no se vió diferencia en la prevención de brotes renales entre AZA y MMF, tras la inducción con bajas dosis de CIV.

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 (500-1.000 mg de metilprednisolona por bolo) y con ciclofosfamida en bolos (500-1.000 mg/m² de superficie corporal)⁽¹³⁸⁾, además de tratamiento sintomático con anticomiciales, 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 antifosfolípido 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 intrave-

nosa, gamaglobulina mensual (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 hemofilus.

Infecciones. Profilaxis

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, y trimetoprim-sulfametoxazol tres veces por semana o pentamidina mensual inhalada como profilaxis de neumonía por *Pneumocistis carinii* en pacientes con linfopenia severa).

Nuevos fármacos

Actualmente, se están estudiando nuevos agentes terapéuticos, que incluyen agentes biológicos diseñados para alterar aspectos específicos de la respuesta inmune. El inhibidor de la interleukina-6, tocilizumab, se ha mostrado prometedor en un ensayo fase I, y se está evaluando la posible utilidad de bloquear las interleukinas 17 y 23, dado su importante papel en la patogenia de la nefritis lúpica. También la inhibición de C5 por medio del anticuerpo eculizumab está siendo estudiada. Otras oportunidades terapéuticas podrían presentarse inhibiendo ciertas kinasas como Syk y CaMK4, anormalmente expresadas en las células inmunes de los pacientes con lupus.

PRONÓSTICO

En las últimas 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. Pese a ello, la mortalidad en los pacientes con LES sigue siendo 5 veces superior a la de la población general⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁶⁾.

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 demográ-

ficos 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
- 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.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Semin Arthritis Rheum 2010 Feb; 39(4): 257-68
2. Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. Updating on the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Autoimmunity Rev 2010 (10): 3-7
3. Sestak AL, Fürnrohr BG, Harley JB, Merrill JT. The genetics of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2011; 70 (suppl 1): 37-43
4. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. Postgrad Med 1995; 97: 79-86
5. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibodies syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality and pathogenesis. Ann Int Med 1995;123:42-53
6. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. J Clin Gastroenterol 2011 May-Jun; 45(5): 436-41
7. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: renal, neuropsychiatric,

- cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. *Ann Int Med* 1995; 122: 940-50
8. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med* 2011 Jan; 40 (1pt2): e41-e53
 9. Weening JJ, D'agati VD, Sschwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-50
 10. 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
 11. Fong KY, Thumboo J. Neuropsychiatric lupus: clinical challenges, brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. *Lupus* 2010 Oct; 19(12): 1365-73
 12. Rodriguez Valverde R. Lupus eritematoso sistémico: Manifestaciones clínicas. En: *Tratado de Reumatología*. Vol I. 1998. E. Pascual Gómez, V. Rodríguez Valverde, J. Carbonell Abelló, J. J. Gómez-Reino Carnota (Ed). pp: 509-534.
 13. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18 (3): 249-269.
 14. Ehrenstein M, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus in adults. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Klars D, Breedveld FC, eds. *Oxford textbook of rheumatology*. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2004:819-41.
 15. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (7): 1269-1274.
 16. Schlenker C, Halterman T, Kowdley KV. Rheumatologic disease and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011; 15 (1): 153-164).
 17. Frostegard J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med*. 2005; 257 (6): 485-495.
 18. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faire U, Hamsten A, Frostegard J. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003; 12: 454-461
 19. Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegard J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2533-2540
 20. Alves JD, Ames PR. Atherosclerosis, oxidative stress and auto-antibodies in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Immunobiology*. 2003; 207 (1): 23-28.
 21. Borba EF, Carvalho JF, Bonfá E. Mechanisms of dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2006; 13 (2-4): 203-208.
 22. Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology*. 2007; 12 (3): 257-261.
 23. Ames PR, Alves J, Pap AF, Ramos P, Khamashta MA, Hughes GR. Fibrinogen in systemic lupus erythematosus: more than an acute phase reactant?. *J Rheumatol*. 2000; 27 (5): 1190-1195.
 24. Gladman DD, Urowitz MB. Clinical Features. In: Section 10: Connective tissue disorders: Systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology*. Vol II. 3rd Ed, 2003. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Ed). pp: 1359-1379.
 25. Papo T, Andre MH, Amoura Z, Lortholary O, Tributou B, Guillevin L, Piette JC. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 927-930.
 26. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical Significance of Complement Deficiencies. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2009; 1173: 108-123.
 27. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev*. 2009; 8 (4): 332-336.
 28. Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2007; 40 (8): 560-566.
 29. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Rahman A, Teh LS, Griffiths B et al. British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (12): 4113-4119.
 30. Smith PP, Gordon C. Systemic lupus erythematosus: clinical presentations. *Autoimmun Rev*. 2010; 10 (1): 43-45.
 31. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol*. 2009; 15 (7): 325-329.
 32. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Massi AT, McShane DJ et al. The 1982 revised for the criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; Nov 25(11): 1271-7
 33. Hochberg MC, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40: 1725.
 34. Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with

- increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 2006; 99: 37–47.
35. Tokano Y, Yagita H, Iida N, Hashimoto H, Okumura K, Hirose S. Relation between the level of IgG subclasses and infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 55–58
 36. Yoda Y, Hanaoka R, Ide H, Isozaki T, Matsunawa M, Yajima N, Shiozawa F, Miwa Y, Negishi M, Kasama T. Clinical evaluation of patients with inflammatory connective tissue diseases complicated by cytomegalovirus antigenemia. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 137–142
 37. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 311–318.
 38. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19 (5): 685-708.
 39. Calvo-Alén J, Toloza SM, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2060–2068.
 40. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407–2415.
 41. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3159–3167.
 42. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 7–12.
 43. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1481–1490.
 44. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, McCune WJ. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004; 31: 1763–1767.
 45. Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C, Ramsey-Goldman R, Clarke AE, Pineau CA. Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 45–49.
 46. Krathen MS, Dunham J, Gaines E, Junkins-Hopkins J, Kim E, Kolasinski SL, et al. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 338–344.
 47. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1797–1804.
 48. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26 (5 Suppl 51): 72-79.
 49. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4 (3): 605-614.
 50. Rubin LJ, Hopkins W. Diagnostic evaluation of pulmonary hypertension. Mandel J & Wilson KC (Ed). UpToDate, June 2011.
 51. Neshar G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997; 27 (1): 27-35.
 52. Mattos P, Santiago MB. Association of antiphospholipid antibodies with valvulopathy in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2011; 30 (2): 165-171.
 53. Fluture A, Chaudhari S, Frishman WH. Valvular heart disease and systemic lupus erythematosus: therapeutic implications. *Heart Dis.* 2003; 5 (5): 349-353.
 54. De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ?. *Chron Respir Dis.* 2011; 8 (1): 53-82.
 55. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJG. Imaging of Inflammation by PET, Conventional Scintigraphy, and Other Imaging Techniques. *J Nucl Med.* 2010; 51: 1937–1949.
 56. Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 2003; 110: 1321–1326.
 57. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (1): 20-8.
 58. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology.

- Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109: 1377-1382
59. Merrill JT, Buyon JP. The role of biomarkers in the assessment of lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19 (5): 709-726.
 60. Bengtsson AA, Sturfelt G, Truedsson L, Blomberg J, Alm G, Vallin H, Rönnblom L. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus*. 2000; 9 (9): 664-671.
 61. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, Bruns A, Burmester GR, Radbruch A, Valet G, Lipsky PE, Dörner T. Correlation between circulating CD27^{high} plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003; 48 (5): 1332-1342
 62. Spronk PE, Bootsma H, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CG. Levels of soluble VCAM-1, soluble ICAM-1, and soluble E-selectin during disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a long term prospective study. *Clin Exp Immunol*. 1994; 97 (3): 439-444.
 63. Ikeda Y, Fujimoto T, Ameno M, Shiiki H, Dohi K. Relationship between lupus nephritis activity and the serum level of soluble VCAM-1. *Lupus*. 1998; 7 (5): 347-354.
 64. Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian H, Kimberly RP, Zhou T. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001; 166 (1): 6-10.
 65. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (6): 1709-1720.
 66. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (6): 2048-2065.
 67. Buyon JP, Tamerius J, Belmont HM, Abramson SB. Assessment of disease activity and impending flare in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison of the use of complement split products and conventional measurements of complement. *Arthritis Rheum*. 1992; 35 (9): 1028-1037.
 68. Nagy G, Brózik M, Varga L, Füst G, Kirschfink M, Kiss E, Gergely P. Usefulness of detection of complement activation products in evaluating SLE activity. *Lupus*. 2000; 9 (1): 19-25.
 69. Kao AH, Navratil JS, Ruffing MJ, Liu CC, Hawkins D, McKinnon KM, Danchenko N, Ahearn JM, Manzi S. Erythrocyte C3d and C4d for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (3): 837-44.
 70. Liu CC, Manzi S, Kao AH, Navratil JS, Ruffing MJ, Ahearn JM. Reticulocytes bearing C4d as biomarkers of disease activity for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (10): 3087-3099.
 71. Manzi S, Navratil JS, Ruffing MJ, Liu CC, Danchenko N, Nilson SE, Krishnaswami S, King DE, Kao AH, Ahearn JM. Measurement of erythrocyte C4d and complement receptor 1 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (11): 3596-3604
 72. Pasqui AL, Bova G, Puccetti L, Bruni F, Pompella G, Auteri A. Complement activation in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000; 10 (3): 137-142.
 73. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L, Hojaili B, Mackay M, Aranow C, Stohl W, Rovin BH, Michaelson JS, Putterman C. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11 (5): 143-153.
 74. Mészáros T, Füst G, Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Nagy G, et al. C1-inhibitor autoantibodies in SLE. *Lupus*. 2010; 19 (5): 634-8.
 75. Urowitz MB, Glandman DD. Measures of disease activity and damage in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1998; 12 (3): 405-413.
 76. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 541-547.
 77. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A, Giusti M, Piccoli A, Grella P, Gambari PF. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002; 47 (2): 202-209.
 78. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol*. 1992; 19 (1): 53-59.
 79. Ruiz-Irastorza G, Khamasta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, Hughes GR. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 2004; 51 (1): 78-82.
 80. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989; 32 (9): 1107-1118.
 81. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity

- measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10 (6): 405-409.
82. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41 (2): 184-188.
83. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999; 8 (8): 677-684.
84. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. The development and validation of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 630-640.
85. Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, McHugh N, Snaith ML, Zoma AS. Development of a computerised index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q Journal Med* 1988; 69: 927-937.
86. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (5): 809-813.
87. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1996; 35 (3): 248-254.
88. 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): 93-96.
89. Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon PA, Isenberg DA. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997; 24 (8): 1608-1614.
90. Leong KP, Kong KO, Thong BY, Koh ET, Lian TY, Teh CL, et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44 (10): 1267-1276.
91. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 15; 57 (6): 972-979.
92. Doward LC, McKenna SP, Whalley D, Tennant A, Griffiths B, Emery P, Veale DJ. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (2): 196-200.
93. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004; 18 (2): 219-232.
94. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Systemic Lupus Erythematosus in Women: Impact on Family Size. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (11): 1656-1660.
95. Buyon JP, Kalunian KC, Skovron ML, Petri M, Lahita R, Merrill J et al. Can Women with Systemic Lupus Erythematosus Safely Use Exogenous Estrogens? *J Clin Rheumatol* 1995; 1: 205-212.
96. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1830-1839.
97. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol* 1991; 20:427-433.
98. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:804-808.
99. Strom BL, Reidenberg MM, West S, Snyder ES, Freundlich B, Stolley PD. Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives, and other potential risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 632-642.
100. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 563-571.
101. Bermas BL. Oral Contraceptives in Systemic Lupus Erythematosus - a thought pill to swallow? *N Eng J Med* 2005; 353: 2602-2604.
102. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009 15; 61: 476-481.
103. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1251-1262.
104. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al (OC-SELENA Trial). Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005 15; 353: 2550-2558.
105. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, Cravioto MD. A trial of contraceptive methods in women with

- systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2539-2549.
106. Duarte C, Inês L. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: what should we advise to our patients?. *Acta Reumatol Port.* 2010; 35: 133-140.
 107. Folomeev M, Dougados M, Beaune J, Kouyoumdjian JC, Nahoul K, Amor B, Alekberova Z. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1992; 1:191-195.
 108. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 241-248.
 109. Jungers P, Nahoul K, Pélissier C, Dougados M, Athea N, Tron F, Bach JF. Plasma androgens in women with disseminated lupus erythematosus. *Presse Med* 1983; 12: 685.
 110. Lavalley C, Loyo E, Paniagua R, Bermudez JA, Herrera J, Graef A, Gonzalez-Barcena D, Fraga A. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 268-272.
 111. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology* 2008; 47: 38-41.
 112. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril.* 2009; 92 (6): 1803-1810.
 113. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 330-333.
 114. 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.
 115. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008; 89: 166-73.
 116. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007; 12: 1044-1054.
 117. Oktay K, Sönmezer M, Öktem Ö, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist* 2007; 12: 1055-1066.
 118. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Civico S, Carmona F, Martorell J, Vanrell JA. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod* 1996; 11: 2310-2315.
 119. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology* 2008; 47: 9-12
 120. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (9): 1014-1019.
 121. Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83 (2): 137-142.
 122. Moroni G & Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 89-94.
 123. Petri M. The Hopkins lupus pregnancy center: ten key issues in management. *Rheum Dis N Am* 2007; 33: 227-235.
 124. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(6):643-650
 125. Tincani A, Faden D, Tarantini M, Lojaco A, Tanzi P, Gastaldi A, Di Mario C, Spatola L, Cattaneo R, Balestrieri G. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10 (5): 439-446
 126. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 685-694
 127. Clowse MEB. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33 (2): 237-254
 128. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004; 18 (3): 359-379.
 129. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001; 10 (2): 91-96.
 130. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol* 1995; 86 (3): 396-399.
 131. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (2): 514-521
 132. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 (3): 209-228.

133. Petri M. Pregnancy in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 1998; 12: 449-476.
134. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209-215.
135. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology* 2008; 47: 35-37.
136. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 135-144.
137. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, et al. Multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 182 (1 part 1): 122-127.
138. Bertsias G, Loannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
139. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008; 121: 289-296.
140. Kaaja R, Julkunen H. Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 280-281.
141. Tran HB, Cavill D, Buyon JP, Gordon TP. Intravenous immunoglobulin and placental transport of anti-Ro/La antibodies: comment on the letter by Kaaja and Julkunen. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 337-8.
142. Knezevic-Maramica I & Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43: 1460-80.
143. Tseng CE, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 31-54.
144. Cabral DA, Petty RE, Fung M, Malleson P. Persistent antinuclear antibodies in children without identifiable rheumatic or autoimmune disease. *Pediatrics* 1992, 89: 441-444
145. Deane PMG, Liard G, Siegel DM, Baum J: The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics* 1995, 95: 892-895.
146. Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ: Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child* 1997, 77: 299-304
147. McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. *BMC Pediatrics* 2004; 4: 13
148. Cabral D Tucker L. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999, 134: 53-57.
149. Lehman T, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989, 83: 235-239.
150. Lehman TJ. A practical guide to systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin N Amer* 1995, 42:1223-1238.
151. Beresford MW & Davidson JE. Adolescent development and SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20 (2): 353-368
152. Russo RAG Cimaz R. Lupus eritematoso sistémico en la infancia. En: *Lupus Eritematoso Sistémico.* 2009. pp: 347-359. Khamashta M & Vilardell M (Ed). 3º edición.
153. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol.* 1995; 34 (9): 866-872.
154. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003; 36 (3): 203-208.
155. Miettunen PM, Ortiz-Alvarez O, Petty RE, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, Ensworth S, Tucker LB. Gender and ethnic origin have no effect on long-term outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004; 31 (8): 1650-1654.
156. Reichlin M. ANA negative systemic lupus erythematosus sera revisited serologically. *Lupus.* 2000; 9 (2): 116-119.
157. Fritzler MJ, Elkon KB. Autoantibodies in SLE. In: Section 10: Connective tissue disorders. *Systemic Lupus Erythematosus.* Rheumatology. 2003. 3rd ed, vol II. pp: 1385-1387. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME & Weisman MH (Ed).
158. Keren DF. Antinuclear antibody testing. *Clin Lab Med.* 2002; 22 (2): 447-474.
159. Aguirre MA, López R, Cuadrado MJ. Lupus inducido por fármacos. *Med Clin (Barc).* 2010; 135 (3): 124-129.
160. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity--a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun.* 2010; 34 (3): 266-275.
161. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev.* 2010; 10 (1): 46-50.
162. Hess EV, Mongey AB. Lupus inducido por drogas y factores ambientales. En: *Lupus Eritematoso Sistémico.* 2009. 3º ed. Khamashta M, Vilardell M. (Ed). pp: 335-341.

163. Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. In section 10: Connective tissue disorders. Systemic Lupus Erythematosus. In: Rheumatology. Vol II. 3rd Ed, 2003. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Ed). pp: 1385-1387.
164. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
165. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmunity reviews* 2006; 5: 111-113.
166. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus* 2002; 8: 508- 513.
167. D'Cruz D. Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus? *Lupus*. 2001; 10: 148- 151
168. Clunie GP, Lennard L. Relevance of thiopurine methyltransferase status in rheumatology patients receiving azathioprine. *Rheumatology* 2004; 43: 13-18.
169. Conti F, Priori R, Alessandri C, Spinelli FR, Medda E, Valesini G. Safety profile and causes of withdrawal due to adverse events in systemic lupus erythematosus patients treated long-term with cyclosporine A. *Lupus*. 2000; 9: 676-680.
170. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CWK, Li WC, Szeto CC. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 417- 418.
171. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 Feb 26;377(9767):721-31.
172. Eisenberg R, Albert D. B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:20-7.
173. Rovin HB, Furie R, Latinis K et al, for the LUNAR Investigator Group. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis: The LUPus Nephritis Assessment With Rituximab (LUNAR) Study. *Arthritis Rheum* DOI 10.1002/art.34359.
174. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3077-87.
175. Gammon B, Hansen C., Costner M. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:717-21.
176. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*, 1992; 340: 741-745.
177. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis the euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121- 2131.
178. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(16):1156-62.
179. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1076-84.
180. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2219-28.
181. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(5):504-10).
182. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1103-1112.
183. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011; 38:69-78.
184. Houssiau F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:2083-2089.
185. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22(7):1265-70.
186. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;28(2):75-80.