



GUIAS DE TRATAMIENTO 2015

SOCIEDAD DOMINICANA DE REUMATOLOGIA, Inc.
**** Servicio ** Actitud ** Excelencia****

Junta Directiva 2013-2015

Dr. Pablo Camilo Estrella	Presidente
Dra. Vianna Khoury	Vicepresidente
Dra. Milka Alvarez	Secretaria
Dra. Esthela Loyo	Tesorera
Dr. Mariella Bobadilla Pichardo	Comité Científico
Dr. Jorge Gobaira	Relaciones Internacionales
Dra. Jossiell Then	Vocal
Dr. Luis Manuel Guzmán	Vocal
Dra. Josephine Modesto	Vocal
Dr Tirso Valdéz L.	Asesor

Editora en Jefe

Dra. Esthela Loyo de López

INDICE

Artritis Idiopática Juvenil	4
Dra. Carmen Tineo	
Artritis y Enfermedad por Depósito de Cristales	19
Dra. Vianna Khoury	
Artritis Reumatoide	29
Dra. Esthela Loyo	
Esclerodermia	56
Dra. Esthela Loyo	
Lupus Eritematoso Sistémico	86
Dra. Esthela Loyo	
Miositis Inflamatoria	124
Dra. Paola Gottschalk	
Dra. Carmen Tineo	
Osteoporosis	pendiente
Dr. Pablo Camilo Estrella	
Espondiloartritis	pendiente
Dra. Jossiell Then	

I. INTRODUCCION

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica multisistémica con múltiples formas de presentación clínica.¹ Es una enfermedad compleja, de naturaleza *autoinmune*, que resulta de la posible interacción de factores genéticos, hormonales y del medio ambiente,² con predilección por mujeres jóvenes en la época fértil de la vida y cuya característica de inflamación recurrente ocasiona acumulación de daño orgánico en el tiempo, con aumento de morbilidad y mortalidad.

La incidencia y prevalencia reportada en la literatura médica es dispar; sin embargo la mayoría concuerda en que LES afecta con mayor frecuencia individuos de raza no caucásica; en Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia es mayor en individuos de origen Afroamericano, Hispánico y Asiático que en caucásicos.³ La prevalencia estimada varía de 40 casos por cada 100,000 habitantes en países nórdicos hasta de 200 casos por cada 100,000 habitantes en personas no caucásicas.⁴

En general, se estima que LES puede afectar:

- un hombre caucásico por cada 10,000
- una mujer caucásica por cada 1,000
- una mujer afroamericana por cada 250
- una mujer afrocaribeña por cada... ¿?

En un primer análisis publicado de territorio dominicano,⁵ de una población de 448 pacientes con enfermedad autoinmune, 48% (n= 214) correspondían a pacientes con LES, mujeres jóvenes en etapa productiva (la media no superaba los 40 años de edad), con grado variable de severidad de la enfermedad.

Al 2014, el número de pacientes con LES sobrepasa 300 de una población de 1,635 con patologías reumatológicas de un solo Centro de Reumatología del país, número sorprendente si se compara con la cantidad de la cohorte combinada de 34 centros de atención terciaria de 9 países latinoamericanos.⁶

¹Wong NWK, Ng VT, et al. Lupus -the cold, hard facts. *Lupus* (2014) 23:837-839

²Editorial. Autoimmunity: from black water fever to regulatory function. *J Autoimmun* 48-49 (2014): 1-9

³Danchenko N, Satia JA, Anthony MD. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308-18

⁴Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995;38: 551-8

⁵Loyo E, Then J, Tineo C, López-Loyo PD. (2012) Starting a Rheumatology Service: first steps in a Latin-American Developing Country. Accepted as AB1325, Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2012, Berlin, Germany 6-9 June 2012.

⁶ Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 2004;83:1-17

El impacto social, personal y familiar del diagnóstico es una catástrofe literal. En términos económicos, el costo promedio directo, en Estados Unidos, en un paciente recién diagnosticado o con exacerbación reciente de actividad clínica varía desde USD\$13,735.00 a \$27,531.00 anuales.⁷

El impacto laboral en un reporte norteamericano, valorado por el porcentaje de pérdida de empleo 10, 15 y 20 años luego del diagnóstico era de 36%, 51% y 63% respectivamente. Los costos de salud son todavía más altos en el caso de nefritis o afección renal por lupus, desde USD\$29,034.00 a \$62,651.00 Pero además, al tomar en cuenta costos indirectos como calidad de vida, incapacidad laboral o de la actividad doméstica, se observa que el costo global en salud es 1.5 a 3.5 veces más elevado que el costo directo correspondiente.⁸

El análisis de la enfermedad permite valorar índices como la mortalidad. Es evidente que la enfermedad es tratable: en los años 50 la supervivencia a 5 años era de 50% y ni siquiera había estadística de los 10 años.

Actualmente la supervivencia a 5 años es del 97% y a 10 años del 90% en países desarrollados. Pero es importante recordar que LES es una enfermedad de gente joven, de ahí que la mejoría de la supervivencia es una verdad a medias, porque al comparar con la población general, la mortalidad en LES es 2.5 veces mayor. Otra razón de peso para el diagnóstico preciso y tratamiento oportuno de estos pacientes.

II. PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

Las características distintivas del LES 'hispano' en Estados Unidos nos brindan cierta guía para determinar lo esperable en un paciente dominicano de diagnóstico reciente: tiende a ser más severo, con alta variabilidad de manifestaciones clínicas (en especial las graves, como daño renal y/o neuropsiquiátrico), con mayor prevalencia y severidad de nefritis, con mayor elevación en los índices de actividad y con más rápida acumulación de daño orgánico y mortalidad.⁹

Parece tener fuertes factores genéticos determinantes pero los factores ambientales modificables (que por necesidad incluyen la correcta y temprana aplicación de tratamiento) logran tener impacto sobre el curso natural de la enfermedad.¹⁰

Cabe destacar que, si bien algunas de las terapias utilizadas para inducción de remisión son relativamente baratas y accesibles, las empleadas para terapia de mantenimiento como azatioprina y en particular la ciclosporina, el mofetil micofenolato y el ácido micofenólico están claramente fuera del presupuesto personal o familiar de muchos pacientes.

Aún más, el soporte económico de diálisis a largo plazo, por ejemplo, resulta insostenible para muchos y la oportunidad de trasplante renal es muy limitada, principalmente debido al costo y carencia de infraestructura.

Estos puntos subrayan la importancia del diagnóstico temprano e inicio adecuado de tratamiento en todo paciente con LES.

⁷ Mezalek ZT, Bono W. Challenges for lupus management in emerging countries. *Presse Med* 2014; 43:e209-e220

⁸ *Ibid.*,

⁹ Alarcón GS. Lessons from LUMINA: a multiethnic US cohort. *Lupus* 2008; 17(11):971-976

¹⁰ *Ibid.*,

De gran relevancia resulta la caracterización genética preliminar publicada sobre población dominicana en general que reporta hasta 15% de genes de origen taíno, 15% de persistencia de genes euroasiáticos y 70% de genes de origen africano; la mayoría de los genes taínos parecen encontrarse en la región del Cibao.¹¹

En décadas recientes, los avances en el desarrollo de terapias y en el manejo han mejorado notablemente la sobrevivencia, de un 50% en los años 1950 a más de 90% en la actualidad. Sin embargo, *la valoración en la práctica clínica de pacientes con LES se ve notablemente afectada por la experiencia del médico tratante*, tales diferencias en experiencia y entrenamiento conducen a variabilidad significativa, que, a su vez, impacta la calidad del cuidado ofrecido y en última instancia los resultados.¹²

He aquí razones para ofrecer esta guía que sirva como marco de referencia unificador en la aplicación de criterios y pautas de tratamiento basados en la evidencia que aportan los estudios médicos apropiados.¹³ La población a considerar abarca desde los 16 años en adelante, con diagnóstico o bajo sospecha de LES de acuerdo a la Clasificación SLICC 2012¹⁴ provisto por un médico especializado en Reumatología.

PRINCIPIOS BASICOS¹⁵

- I. El manejo de LES ha de basarse en decisiones compartidas entre el paciente informado e instruido y su médico tratante.
- II. Referimiento temprano a centro de atención especializada en lupus.
- III. El tratamiento ha de enfocarse en asegurar supervivencia a largo plazo, prevención de daño orgánico, y optimizar la calidad de vida relacionada a la salud mediante el control de actividad de la enfermedad y minimizar comorbilidad y toxicidad medicamentosa.
- IV. El manejo de LES requiere entendimiento pleno de sus muchas manifestaciones, las cuales pueden requerir manejo médico multidisciplinario.
- V. Todo paciente de LES requiere monitorización regular, a largo plazo, tan frecuente como sea necesaria, con revisión y/o ajuste de tratamiento.
- VI. Aproximación sistemática al manejo: certeza del diagnóstico, identificar el subgrupo u órgano de choque primario (no es lo mismo lupus cutáneo que lupus renal, por ejemplo); naturaleza del compromiso orgánico (si pone en peligro la vida del paciente, o amenaza su calidad de vida, si es reversible, por ejemplo).
- VII. Estrategias de prevención de comorbilidades.

¹¹Martínez Cruzado JC, Mercedes de la Cruz F, Álvarez A. Orígenes continentales de las primeras poblaciones de las islas del Caribe y los movimientos migratorios que las formaron. ADN mitocondrial en República Dominicana. Publicado por Valdivia J, periódico *Listín Diario*, 17 de junio de 2010. Disponible en: <http://www.listindiario.com/la-republica/2010/6/17/146622/Estudio-determina-que-hay-genes-tainos-en-15-de-los-dominicanos>

¹² Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmunity Rev* 10 (2011):383-388

¹³ Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. American College of Rheumatology Criteria at inception, and accrual over 5 years in the SLICC inception cohort. *J Rheumatol* 2014;41:875-80

¹⁴ Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arth & Rheum* 2012; 64(8):2677-2686

¹⁵ van Vollenhoven RF, Mosca M, et al. Treat-To-Target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 16 April, 2014 doi:10.1136/annrheumdis-2013-205139

PRINCIPIOS PARTICULARES

1. Diagnóstico temprano. Valoración inicial, universal.
2. Tratamiento oportuno, considerar cuadro clínico de inicio y órgano de choque predominante.
3. Considerar el curso y grado de actividad de la enfermedad. Identificar patrones de evolución clínica (quiescente 10-15%, clásico recurrente remitente 50-60%, crónico activo o refractario 20-25%)
4. El especialista en Reumatología es el médico tratante de esta patología, en el entendido de que la naturaleza del padecimiento y el manejo de las múltiples manifestaciones pudiera requerir manejo multidisciplinario.
5. Uso de Indicadores especializados válidos para medición de actividad y/o marcadores órgano-específicos e identificar respuesta al tratamiento.
6. Dirigido hacia el objetivo (de remisión o al menos estado de bajo nivel de actividad)
7. Individualizado. Prevención de exacerbaciones (especialmente severas).
8. Seguimiento y valoración periódica, (tan frecuente como sea necesario).
9. Prevención de daño acumulado.
10. Considerar comorbilidades y factores de riesgo (prevención, detección y tratamiento). Infecciones (inmunizaciones adecuadas). Aterosclerosis (tabaquismo, obesidad, dislipidemia, vitamina D, hipertensión arterial, antiagregación plaquetaria).
11. Adaptado a la realidad de la práctica clínica dominicana, en acuerdo con la literatura médica especializada.

A. DIAGNÓSTICO TEMPRANO. VALORACIÓN INICIAL.

Los Criterios de Clasificación publicados en 1982¹⁶ y revisados en 1997 continúan vigentes; pero se encuentran bajo severo escrutinio por la importancia de contar con una definición consistente del diagnóstico y de los criterios empleados para clasificar. Recientemente se han publicado nuevos Criterios de Clasificación que por su pertinencia, sencillez de interpretación y aplicación a toda clase de población han ganado rápida aceptación. (Ver **Tabla 1**).

Se considera que **un paciente tiene LES cuando satisface 4 de los 11 criterios**, que incluyan **al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico**.

La otra condición diagnóstica definida es aquel paciente con **Nefritis Lúpica demostrada en biopsia renal y con AAN o anti-dsDNA presentes**, incluso en ausencia de otras manifestaciones.¹⁷

Estos Criterios reportan sensibilidad de 94 a 97% y especificidad de 92% si satisfacen la condición previa. Los Criterios SLICC representan mejor el compromiso orgánico e inmunológico del LES, permiten *diagnóstico más temprano* (por ejemplo, de la nefritis lúpica), y son equiparables a los antiguos Criterios ACR y al diagnóstico clínico.

¹⁶ Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 1982;25(11):1271-1277

¹⁷ Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arth & Rheum* 2012; 64(8):2677-2686

TABLA 1. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN SLICC 2012 PARA LES			
	característica	descripción	comentario
1	lupus cutáneo agudo	eritema malar; ampoloso; variante lúpica de necrólisis epidérmica; fotosensibilidad	en ausencia de dermatomiositis
	lupus cutáneo sub agudo	psoriasiforme no indurado; policíclico anular	
2	lupus cutáneo crónico	discoide clásico; hipertrófico; panniculitis; mucoso; tumidus; sobreposición discoide/ liquen plano	nuevo criterio
3	úlceras orales	paladar, bucal, lingüal, nasal	en ausencia de otras (vasculitis, Behcet, herpes, inflamatoria intestinal, reactiva, alimentos ácidos)
4	alopecia no cicatricial	nuevo criterio	en ausencia de otras (areata, drogas, deficiencia de hierro, alopecia androgénica)
5	sinovitis	2 o más articulaciones, edema y flogosis O dolor, y al menos 30 min de RAM	diferenciar dolor articular localizado de alodinia difusa
6	serositis	pleuritis >1 día O derrame O frote pericárdico O pericarditis por ECG	en ausencia de otras (infección, uremia, Dressler)
7	renal	proteinuria >500 mg/24 hrs O cilindros de eritrocitos	biopsia renal compatible (ISN/ RPS 2003) en presencia de AAN o dsDNA es suficiente
8	neuroológico	convulsiones; psicosis; mononeuritis múltiple; mielitis; neuropatía craneal o periférica; estado confusional o síndrome orgánico cerebral	en ausencia de otras (vasculitis, infección, diabetes mellitus)
10	anemia hemolítica	nuevo criterio	
11	leucopenia	<4,000/mm ³ al menos una vez	en ausencia de otras (Felty, drogas, hipertensión porta)

	linfopenia	<1,000/mm ³ al menos una vez	en ausencia de otras (esteroides, drogas, infección)
11	trombocitopenia	<100,000/mm ³ al menos una vez	en ausencia de otras (drogas, hipertensión porta, PTT)

criterio inmunológico (c/u puede contribuir)	1. AAN (+) 2. dsDNA (+) (>2 veces por ELISA) 3. Sm (+) 4. antiFL (+) por cualquiera de lo siguiente: * anticoagulante lúpico * VDRL falso positivo * aCL moderado o alto (IgA, IgG o IgM)x2 * β2-glicoproteína (+) (IgA, IgG o IgM)	5. Hipocomplementemia * C3 bajo * C4 bajo * CH ₅₀ bajo
		6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica
(AAN, Anticuerpos Antinucleares; dsDNA, DNA de doble cadena; Sm, Smith; FL, FosfoLípidos; aCL, antiCardioLipinas; IgA, IgG, IgM, clases de inmunoglobulinas; C3 y C4, CH ₅₀ fracciones del complemento, hemólisis del 50%). SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria.		

Es prudente advertir que la ordenada aparición de autoanticuerpos hasta 9 años previos al diagnóstico,¹⁸ indicativos de una fase pre-clínica del padecimiento, sugiere la posibilidad de predecir y/o prevenir el mismo.

Dentro de los **factores que predicen evolución** a LES se encuentran **edad juvenil, alopecia, serositis, lesiones de lupus discoide**, prueba de **Coombs positiva** y la detección de **anticuerpos anti-Sm o de anti-dsDNA**.¹⁹

Existen también **factores de buen pronóstico**, una vez hecho el diagnóstico: a) supresión temprana, efectiva, de actividad; b) mantenimiento a largo plazo de un estado de baja actividad; c) prevención de daño orgánico mayor; d) uso limitado de tratamientos potencialmente dañinos.^{20,21}

¹⁸ Arbuckle MR, McClain MR, Rubertone MV, *et al.* Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526-33

¹⁹ Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1603-11. doi:10.1136/ard.2010.135186

²⁰ Doria A, *et al.* Autoimmunity Rev 2014 [Epub].

²¹ Lateef A, Petri M. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:S4

Algo más: si bien hasta el 95% de los pacientes tienen positividad de AAN por el método de inmunofluorescencia, la sensibilidad disminuye a un 70% cuando se utilizan métodos como ELISA u otros automatizados, lo cual hace indispensable que el médico esté familiarizado con las diferentes técnicas de laboratorio empleadas.

La Sociedad Dominicana de Reumatología se adhiere a Criterios de Clasificación 2012, sin desmerecer los anteriores.

B. La VALORACIÓN INICIAL²² de todo paciente con LES sirve para identificar el o las áreas de repercusión clínica predominantes así como el grado de extensión orgánica y establecer el grado de actividad. La valoración incluye:

- Historia Clínica integral.
- Estudios generales de laboratorio: hemograma, eritrosedimentación (**VSG**), Proteína C Reactiva (**PCR**), fibrinógeno, homocisteína, examen general de orina (**EGO**), química sanguínea (creatinina, urea, electrolitos), electroforesis de proteínas e inmunoglobulinas, pruebas de función tiroidea (TSH y T4L).
- Estudios de serología inmune: determinación de anticuerpos antinucleares (**AAN**) por método de ELISA y en caso de positividad, realizar por método de inmunofluorescencia panel autoinmune e identificar titulación de AAN y su patrón de tinción (Homogéneo, Moteado, Periférico, Centrómico, Otro), e identificar positividad de anticuerpos anti -SSA (Ro), -SSB (La), -Sm, -RNP, -dsDNA. Por último, determinación de fracciones del Complemento (C3 y C4, CH₅₀ si es posible).
- Inclusión de estudios para prevención y tratamiento de Síndrome Antifosfolípido (perfil de anticuerpos antifosfolípidos (**aFL**): anticardiolipinas IgG, IgM, IgA y anti-β₂-glicoproteínas), anticoagulante lúpico; VDRL.
- Tele radiografía de tórax.
- Investigación de virus (HCV, HBsAg, HIV), malaria,
- Investigación de PPD o Quantiferon para Tuberculosis; Rx de tórax.
- Inmunización del huésped inmunocomprometido durante la fase estable de la enfermedad, ideal previo a tratamiento inmunosupresor. Evitar vacunas de microorganismos vivos atenuados (sarampión, parotiditis, rubéola, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, polio oral). Valoración cuidadosa en cuanto a vacuna contra Herpes zoster.
- Investigación de comorbilidades y hábitos tóxicos.
- Considerar tratamiento preventivo de Osteoporosis secundaria a uso de glucocorticoides (bifosfonato oral, calcio y vitamina D₃).
- Valoración de Oftalmología, Dental, Ginecología; Neumología y Cardiovascular si lo requiere de inicio. La valoración subsecuente es anual o bianual según sea el caso.
- Valoración de índices de actividad (SELENA-SLEDAI o BILAG o SLEDAI-2K o SLAM-R).
- Valoración de índices de cronicidad (SLICC/ACR Damage Index -SDI).

Naturalmente alguno de estos ítems se lograrán en el seguimiento periódico del paciente.

C. VALORACION PERIODICA

²² Lam GKW, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl.39):S120-S132

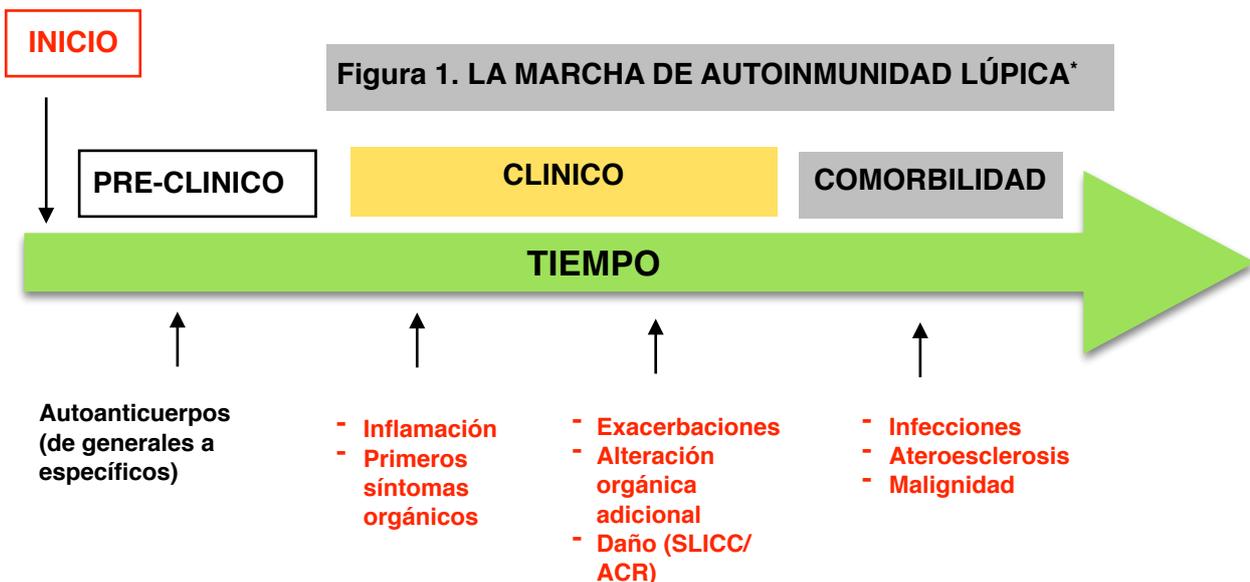
²³ Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. EULAR recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7):1269-1274

Con el propósito de unificar criterios, son necesarias las siguientes definiciones:

- A) **MONITOREO**. Implica observar y registrar la evolución así como anticipar resultados basado en el conocimiento de la enfermedad. Incluye observación y anticipación de complicaciones, de la(s) comorbilidad(es), así como de efectos colaterales de la medicación.
- B) **EXACERBACION** o **REACTIVACION**. Presencia de signos, síntomas, o alteraciones de estudios de laboratorio y/o de gabinete que pudieran relacionarse a inflamación activa o que indiquen afección orgánica reversible con terapia apropiada.
- C) **REMISION**. Ausencia de signos y síntomas relevantes de actividad inflamatoria en cualquier órgano o sistema. El término implica ausencia de medicación inmunosupresora, si bien se permite el uso de hidroxicloroquina. “Respuesta completa” se emplea como sinónimo de *remisión clínica bajo tratamiento*. No olvidar que puede coexistir remisión clínica con seropositividad de autoanticuerpos. (NOTA: definición no exenta de controversia hasta la actualidad).

Debido a que la valoración en la práctica clínica de pacientes con LES se ve notablemente afectada por la experiencia del médico tratante, la **Tabla 2** presenta *requerimientos mínimos* a tener presentes en la valoración periódica ordinaria.

Es fundamental el referimiento temprano al especialista en Reumatología, pues la variabilidad entre centros y entre médicos se reflejará en la valoración de órganos afectados, en la aparición de complicaciones y/o efectos medicamentosos colaterales, en la prevención de comorbilidades, y demás.



*Modificado de Nossent J., et al.

ALGUNAS CONSIDERACIONES

En LES resulta inaceptable la modalidad tradicional utilizada en otras patologías crónicas, donde se provee asistencia solo en caso de crisis aguda o cuando el paciente busca ayuda.

LES ocasiona *daño silente* o *poco sintomático* hasta que se desarrolla alguna situación que pone la vida en peligro (insuficiencia renal, trombocitopenia, por ejemplo).

TABLA 2. REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA VALORACIÓN DE AFECCIÓN ORGÁNICA EN LES

Laboratorio	VSG, PCR, Hemograma, Albúmina sérica, Creatinina sérica (estimar eDCr), EGO, Orina de 24 hrs para proteinuria o relación proteína/creatinina; Fracciones C3 y C4 del Complemento
Autoanticuerpos	Basales: AAN, dsDNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, anti-FL Revaloración en pacientes previamente seronegativos: a) aFL: previo a embarazo, cirugías, trasplante, tratamientos que contengan estrógenos, o en la presencia de eventos neurológicos o vasculares b) anti-Ro y anti-La previo a embarazos
Articular	Interrogar sobre artralgias; valorar presencia de sinovitis, si la hay, efectuar conteo de articulaciones afectadas
Mucocutáneo	Caracterizar de acuerdo a sistemas de clasificación existentes (lupus específica, lupus inespecífica, imitadora de lupus, o relacionada a medicamentos)
Renal	Relación proteína/creatinina (o proteinuria de 24 hrs); análisis del sedimento urinario; serología inmune (C3, C4, anti-dsDNA); presión arterial; diuresis en 24 hrs
Sistema Nervioso Central	Historia de síntomas neuropsiquiátricos (crisis convulsivas, parestesias, disestesias, debilidad, cefalea, epilepsia, depresión, psicosis, etc.)
Pulmonar	Historia: dolor torácico de tipo pleurítico; disnea (NYHA); tos. Examen: estertores/sibilancias/frotes pulmonares; derrame pleural
Cardíaco	Historia: dolor torácico; disnea (NYHA); factores de riesgo para aterosclerosis. Examen: edema periférico; presión arterial; soplo cardíaco y/o carotídeo; frecuencia cardíaca.
Ocular	Examen oftalmológico especializado.
Vascular	Interrogar sobre fenómeno de Raynaud; factores de riesgo para trombosis; claudicación intermitente.
Gastrointestinal	Interrogar signos y síntomas.

Por tanto, *la valoración sistemática de actividad/cronicidad es importantísima* (con alguna de las escalas validadas, así como de marcadores específicos de órganos) tan cercana como sea posible si el caso lo requiere, y no mayor de 3 a 6 meses en caso de remisión. Es un absoluto **mantener bajo control una enfermedad que mañana será curable**.

Al observar la marcha de la autoinmunidad (**Figura 1**) es prudente advertir que la existencia de positividad en la detección de AAN no necesariamente establece patología reumatológica. Puede ser hallazgo “normal”, asociado a otras entidades inflamatorias crónicas, neoplasias, uso de ciertos medicamentos, familiares de pacientes con enfermedad del tejido conectivo o preceder al diagnóstico por años.

En cuanto a LES, la seropositividad de AAN es útil como marcador para:

- a) Diagnóstico: AAN, anti-dsDNA, anti-Sm, aFL
- b) Actividad: Complemento, anti-dsDNA (nativo)
- c) Pronóstico: Complemento y anti-DNA (renal), anti-nRNP (nuclear, miositis), anti-rRNP o anti-P (ribosomal, NP, hepatitis lúpica, renal), anti Ro/La (síndromes Ro positivos: lupus neonatal, lupus AAN negativo, lupus cutáneo subagudo, Sjögren)
- d) Estable en el tiempo: AAN, anti Sm/Ro/La/rRNP
- e) Oscilantes o variables: Complemento, anti-DNA, aFL

Por otra parte el tratamiento mismo puede ser causa de riesgo, por ejemplo si se continúa más del tiempo que realmente se necesita o se utilizan dosis más elevadas de la cuenta conducentes a efectos colaterales inapropiados a largo plazo (osteoporosis asociada a glucocorticoides, por ejemplo).

Del 10 al 40% de pacientes logran alcanzar estados de remisión completa o de ausencia de exacerbaciones hasta por un año.²⁴ Sin embargo el riesgo de reactivación es sustancial, en especial en pacientes que no alcanzan remisión temprana.

D. MODALIDADES DE TRATAMIENTO

De acuerdo al tipo de manifestaciones clínicas predominantes, se habla de dos fases de tratamiento:

- A) de INDUCCION DE REMISION: terapia agresiva inicial en los primeros tres meses de la enfermedad con el objetivo de abatir el fenómeno inflamatorio lo más pronto y radical posible.
- B) de MANTENIMIENTO o consolidación de la remisión: terapia menos intensa, una vez que se ha rebasado la primera fase. Puede llevarse a cabo con medicamentos únicos, en combinación, o en secuencia.

La patología requiere estrategias complejas: **el objetivo principal es reducir la carga sistémica de inflamación: remisión** o al menos estado de **baja actividad utilizando medicación de baja a moderada intensidad**. El tratamiento debe ser *al blanco* y *multidimensional* a la vez; valorar si se ha alcanzado remisión a los 6 meses (según criterios ACR, y a los 12 meses de acuerdo a EULAR). Muchas veces el tratamiento a seguir depende de la gravedad o de la expresión clínica, recordar que hasta un 10% no requiere tratamiento.

La **estrategia dirigida a objetivos**²⁵ (*T2T, Treat To Target*) tiene como propósitos la inducción de remisión, prevención de exacerbaciones, prevención de daño a largo plazo, disminución de la dosis acumulada de esteroide, aumento de la calidad de vida en salud, y promover *curación* de lupus, al mantener bajo control una enfermedad que mañana podrá ser curable.

²⁴ Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19:949-956

²⁵van Vollenhoven RF, Mosca M, et al. Treat-To-Target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* Published Online First: April 16, 2014 doi:10.1136/annrheumdis-2013-205139

Dentro de los puntos principales, recordar que TODO paciente debe:

- 1) recibir hidroxiclороquina [Plaquinol®]; o al menos cloroquina [Aralen®].
- 2) en presencia de proteinuria, incluso mínima, utilizar IECAs/BRAs.
- 3) mantener presión arterial <130/80 mmHg.
- 4) mantener LDL <110 mg/dl (**atorvastatina** de preferencia; estudio APPLE 2012); Omega-3 no beneficia, más bien perjudica: eleva LDL en sanos.
- 5) Recordar que esteroides, azatioprina, metotrexate y leflunomida (+/-) son aterogénicos; Rituximab no lo es.
- 6) utilizar Aspirina 81 mg especialmente en presencia de aFL.
- 7) mantener nivel de vitamina D₃ en 30-40 ng/ml y terapia de reemplazo acorde;
- 8) cumplir esquema de inmunizaciones para huésped inmunocomprometido.
- 9) uso de anticoagulación en presencia de Síndrome Nefrótico.
- 10) recibir consejería sobre embarazo y lactancia en los casos pertinentes; toda madre con anti-Ro positivo debe recibir hidroxiclороquina como preventivo al desarrollo de lupus neonatal.
- 11) de preferencia NO usar anti-inflamatorios no esteroides (AINEs) y menos en forma crónica.; su uso es únicamente de rescate en caso de dolor o edema articular.
- 12) es preferible medición de proteínas en recolección de orina de 24 hrs (no microalbuminuria) porque en LES 50% de la pérdida es proteína globular, no albúmina.
- 13) fraccionar el uso de Mofetil Micofenolato, dosis de 3,000 mg en afroamericanos; 2,000 mg en caucásicos; recordar que interfiere con anticonceptivos orales, por tanto no combinar. Preferible utilizar Acido Micofenólico en todo paciente con historia de intolerancia gastrointestinal.
- 14) tener presente que la farmacodinamia y farmacocinética entre Mofetil Micofenolato y Acido Micofenólico es diferente; es necesario ajuste de dosis al cambiar de un medicamento a otro.
- 15) juicio clínico para usar medicamentos con sulfas (TMO-SMX, celecoxib); preferible no emplear.
- 16) en embarazo y LES: vigilar esfera renal, tiroides... especialmente en postparto.
- 17) depresión es la más importante en comorbilidades y/o efectos adversos.
- 18) estudios periódicos de laboratorio: hemograma, Creatinina y eDCr (ml/min/1.73 m²); proteinuria en orina de 24 horas; examen general de orina y análisis del sedimento urinario; fracciones de complemento (C3, C4); anticuerpos anti-dsDNA; valoración intermitente de anticuerpos antifosfolípido.
- 19) considerar biopsia renal de inicio en todo paciente con manifestaciones de actividad renal y/o repetir si empeora función o es LES refractario a tratamiento.

Este enfoque requiere capacidad de diagnóstico temprano, definición precisa de actividad y de exacerbación, estratificación de las manifestaciones de acuerdo a la severidad, elección de terapias y dosis de acuerdo a la actividad y las manifestaciones, así como prevención y manejo de comorbilidades.

E. DEFINICIONES Y ESTRATIFICACION

Paradójicamente, si bien la estrategia dirigida a objetivos apoya el concepto de remisión, a la fecha no existe una definición concertada y aceptada por toda la comunidad médica relevante.

Ofrecemos, como Sociedad, la mejor caracterización de la literatura en general para estos conceptos, (**Tabla 3**). Ver detalles en acápite de situaciones particulares.

TABLA 3. DEFINICIONES Y ESTRATIFICACIÓN, LES

ACTIVIDAD LEVE A MODERADA	ACTIVIDAD SEVERA	FACTORES DE RIESGO PARA DAÑO ORGÁNICO*
Cambio en SLEDAI >3 puntos Lupus discoide (lesiones nuevas o empeoramiento). Fotosensibilidad. Paniculitis. Lupus ampolloso. Úlceras nasofaríngeas. Serositis (pleuritis, pericarditis, ascitis). Fiebre (por actividad). Trombocitopenia (20 a 50,000/mm ³)	Cambio en SLEDAI >12 puntos Afección Sistema Nervioso Central (nuevo o empeoramiento). Vasculitis. Miositis. Citopenias severas. Anemia Hemolítica. Nefritis (función alterada, proteinuria >4 gr/día y/o histología proliferativa).	1. Edad mayor al debut de la enfermedad. 2. Mayor duración del padecimiento. 3. Actividad Persistente. 4. Dosis acumulada elevada de esteroides. 5. Uso de ciclofosfamida. 6. Positividad de anticuerpos antifosfolípido.
SLEDAI= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA modificado)		
* To CH, Petri M. Arthritis & Rheum 2005; 52(12):4003-4010		

Valoración o índice de actividad de la enfermedad (**SLEDAI**, de *SLE Disease Activity Index*) (**Tabla 4**). A mayor sumatoria, mayor la severidad de la actividad.

TABLA 4. SLE DISEASE ACTIVITY INDEX (SELENA MODIFICADO)*

SCORE	PRESENTE	DESCRIPTOR	DEFINICION
8		Crisis convulsiva	Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas, o por medicamentos.
8		Psicosis	Discapacidad para realizar actividades normales secundaria a alteración en percepción de la realidad. Excluir uremia y medicamentos.
8		Síndrome Orgánico Cerebral	Función mental alterada con fallas en orientación, memoria u otra función intelectual, de inicio rápido y fluctuante. Excluir causas metabólicas, infecciosas, o por medicamentos.
8		Alteración Visual	Cambios en retina por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragia, exudados o hemorragia en coroides, neuritis óptica. Excluir hipertensión arterial, infección, medicamentos.
8		Alteración de nervios craneales	Neuropatía sensorial o motora de inicio reciente
8		Cefalea Lúpica	Persistente y severa: puede ser migrañosa, SIN respuesta a analgesia narcótica.
8		Accidente Vascular Cerebral	Inicio reciente. Excluir aterosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos periungueales, infartos, hemorragias en astilla, o biopsia/angiograma positivo.
4		Artritis	Más de 2 articulaciones

TABLA 4. SLE DISEASE ACTIVITY INDEX (SELENA MODIFICADO)*

4		Miositis	Debilidad proximal asociada a elevación de enzimas (CPK) o cambios EMG.
4		Cilindros urinarios	Granulares o de eritrocitos.
4		Hematuria	>5 eritrocitos/campo. Excluir litiasis, infección u otra causa.
4		Proteinuria	>0.5 gr/24 hrs; de inicio o elevación reciente
4		Piuria	>5 leucocitos/campo. Excluir infección.
2		Rash cutáneo	Nuevo o recurrente, de tipo inflamatorio
2		Alopecia	Nueva o recurrente, en parches o difusa
2		Ulceras orales	Nueva o recurrente, oral o naal
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con frote o derrame o engrosamiento de la pleura
2		Pericarditis	Dolor y al menos 1 de lo siguiente: frote, derrame, confirmación por ECG.
2		Hipocomplementemia	Disminución en C3, C4, CH₅₀ por debajo del límite inferior de laboratorio
2		Aumento en la captación de DNA	>25% (método Farr) o por encima del límite superior de laboratorio
1		Fiebre	>38°C. Excluir infección.
1		Trombocitopenia	<100,000 plaquetas/mm³
1		Leucopenia	<3,000 leucocitos/mm³. Excluir medicamentos.
SCORE TOTAL_____ (suma de todos los presentes)			
*American College of Rheumatology SELENA-SLEDAI			

F. CUADRO BASICO DE MEDICAMENTOS

El cuadro básico de medicamentos comprende **terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras, sintéticas y biofármacos** (“biológicos”), así como uso de **terapia convencional para las distintas comorbilidades** y las denominadas **terapias de compasión** en aquellos pacientes refractarios.

Dentro de las primeras (ver **Tabla 5**):

- a) ESTEROIDES: **Prednisona** oral tab 5,10,20,50 mg [Meticortén®, prednisona MK®]; **prednisolona** oral tab 5,10,20 mg [Prelone®], **hidrocortisona IV** amp 100 mg (Solucortef®), **metilprednisolona IV** de 500 y de 1,000 mg (Solumedrol®), **dexametasona IV** 4 mg, **betametasona IV** 4 mg.
- b) ANTIMALÁRICOS: **Hidroxicloroquina** [Plaquinol®]; **Cloroquina** [Aralen®; **Mepacrina** o **Quinacrina** [Atabrine®]].
- c) INMUNOSUPRESORES SINTÉTICOS: **Azatioprina** tab 50 mg [Imurán®]; **leflunomida** tab 20 mg [Arava®]; **ciclofosfamida IV** frasco de 500 y 1,000 mg [Endoxan®, Genoxal®]; **metotrexate** tab 2.5 mg y vial de 25 mg/cc para uso SC; **mofetil micofenolato** tab 500 mg [CellCept®]; **ácido micofenólico** [Myfortic®]; **ciclosporina-A** tab 25 y de 100 mg [Neoral®]; **tacrolimus** tab 0.5,1,2 mg y XR 5 mg y en pomada [Tagraf®, Protopic®] **talidomida** tab 100 mg (Thalomid®); **clofazimina** tab 100 mg (Lamprén®), **diamino difenil sulfona** tab [Dapsona®]; **gamaglobulina IV** frasco de 5,10 gr (Sandoglobulin®, Octoglobulin®).
- d) BIOFÁRMACOS: **Rituximab IV** frasco de 500 y de 1,000 mg [Mabthera®]; **belimumab IV** [Benlysta®]; **epratuzumab**; otros biológicos.
- e) CASOS ESPECIALES: **Danazol** tab; **Romiplostim SC** [Nplate®]; **Eltrombopag VO** [Promacta®, Revolade®]; **Bortezomib** [Velcade®]; **Eritropoietina** recombinante SC.

No es posible crear un algoritmo de tratamiento único porque LES es una enfermedad muy heterogénea, que se comporta distinto en cada paciente.

Algunos incluso sugieren que LES no es una enfermedad, sino un síndrome:

10-15% tendrán remisión prolongada.

50-60% tendrá un curso de recaídas intermitentes (exacerbaciones y remisiones).

20-25% permanecerá en un estado crónico de actividad persistente.

Tabla 5. OPCIONES DE TRATAMIENTO EN LA PRACTICA CLINICA*

Tratamiento	No amenaza órganos	Amenaza a órganos	Inducción en nefritis	Mantenimiento en nefritis	Enfermedad refractaria
Antimaláricos	+	+	+	+	+
Esteroides	+	+	+	+	+
Micofenolato		+	+	+	+
Micofenólico		+	+	+	+
Azatioprina		+		+	+
Leflunomida		+			+
Ciclofosfamida			+		+
Ciclosporina				+	+
Tacrolimus				+	+
Belimumab		+			+
Rituximab		+	+	+	+
otros biológicos					+
gamaglobulina IV		+			+
plasmaféresis					+
trasplante células madre					+
bortezomib					+
*Modificado de Merrill JT. Treatment of systemic lupus erythematosus. <i>Bull NYU Hospital for Joint Dis</i> 2012; 70(3):172-6					

Dentro de las **terapias convencionales** para las comorbilidades:

- Manejo de hipertensión arterial y/o proteinuria.
- Manejo de dislipidemias.
- Manejo de glicemia.
- Manejo de cuadros neuropsiquiátricos.
- Manejo de anticoagulación y/o de antiagregación plaquetaria.
- Manejo de la insuficiencia renal.
- Medidas anti-osteoporosis (bifosfonatos, calcio, vitamina D₃).
- Medidas de prevención de eventos cardiovasculares.
- Medidas contra la obesidad.
- Medidas de prevención/tratamiento para acidez estomacal.

Existen también las denominadas **terapias de compasión** para aquellos pacientes con LES refractario: **rituximab** [Mabthera®], **Bortezomib** [Velcade®]; plasmaféresis; trasplante de células madre; epratuzumab, otras.

El concepto de **enfermedad refractaria** lo esquematizamos en la **Tabla 6**.²⁶

TABLA 6. LES REFRACTARIO	
Organo o sistema	Criterio
Musculoesquelético	Sin respuesta a antimaláricos, AINEs, dosis bajas de GCs, leflunomida, metotrexate recibidos al menos 2-3 meses.
Cutáneo	Falla a GCs tópicos, inhibidores de calcineurina, antimaláricos, recibidos al menos 2-3 meses.
Serositis	Falla a antimaláricos, AINEs, dosis bajas de GCs, con dolor torácico persistente o derrame pericárdico clínicamente relevante después de 1 mes de terapia con GCs.
Hematológico	Falla a GCs recibidos 3-4 semanas; falla a IVlg en cualquier momento.
Pulmonar	Falla a altas dosis de GCs y CFM IV
Renal	Nefritis no respondedora a altas dosis de GCs, CFM IV o MMF.
Neuropsiquiátrico (serio)	Falla a pulsos de metilprednisolona y CFM IV

GCs= glucocorticoides. IVlg = inmunoglobulina IV. MMF= mofetil micofenolato.

Gracias al Programa de Medicamentos de Alto Costo existente en República Dominicana, pacientes con LES han recibido beneficio directo de terapias inmunosupresoras sintéticas y biológicas como **Rituximab IV**.

Esperamos por la introducción al país de **belimumab IV** (Benlysta®) y quizás de algún otro medicamento diseñado para LES (**epratuzumab**) o que por su mecanismo de acción sea factible de emplear (**abatacept**).

²⁶ Barile L [comunicación personal].

G. SITUACIONES PARTICULARES POR ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

1. ARTRITIS²⁷ Y SEROSITIS

Puede responder a dosis bajas de glucocorticoides pero la mayor parte de los pacientes requiere uso combinado de DMARDs o FARME (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, por sus siglas en inglés; Fármacos Modificadores de Enfermedad) convencionales como **antimaláricos + metotrexate** -*primera opción*- o **leflunomida** o **azatioprina**-*segunda opción*. El objetivo es suprimir inflamación articular, evitar deformidad y deterioro radiológico así como mantener la función y calidad de vida del paciente.

Belimumab IV 10 mg/Kg los días 0,14 y 28 y luego cada 4 semanas ha demostrado utilidad en la prevención de exacerbaciones y en el control de manifestaciones refractarias a antimaláricos.²⁸ El grueso de la mejoría con este medicamento se da en manifestaciones mucocutáneas, articulares, vasculares y serológicas.

El perfil delineado para uso de belimumab requiere: 1) certeza diagnóstica y positividad de AAN, de preferencia acompañados de altos títulos de dsDNA y/o hipocomplementemia. 2) Falta de respuesta a terapia estándar que incluya antimalárico, prednisona y al menos un agente inmunosupresor oral. 3) Necesidad de glucocorticoides por encima de 7.5 mg diarios, a pesar de recibir antimalárico e inmunosupresor. 4) Imposibilidad de uso de agentes inmunosupresores debido a efectos adversos.

Al 2014 no hay recomendaciones en cuanto a uso de este medicamento en nefropatía lúpica ni en manifestaciones neuropsiquiátricas.

En cuanto a serositis, los objetivos son preservar la función pulmonar y/o cardíaca. Uso de **AINEs, glucocorticoides, colchicina** (útil en la prevención de recurrencia), **antimaláricos; belimumab**. Además, pericardiocentesis, toracocentesis, pleurodesis química en caso necesario.²⁹

Tener presente que el derrame puede ser secundario a otras causas, las cuales deben excluirse apropiadamente (tromboembolismo, neumonía, insuficiencia renal, por ejemplo).

2. CUTANEAS³⁰

Habitual, el tratamiento sistémico mejora las manifestaciones dérmicas. Antimaláricos y/o la combinación de los mismos es muy útil en el caso de fotosensibilidad (en caso de pigmentación con mepacrina, usar en días alternos). El objetivo es mantener piel y anexos libres de lesiones y síntomas.

²⁷ Pipili C, Sfrizeri A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med* 2008; 19:482-487

²⁸ Parodis I, Axelsson M, Gunnarsson I. Belimumab for systemic lupus erythematosus: a practice-based view. *Lupus* 2013; 22:372-380

²⁹ Zambrano JA, Rangel CA, et al. Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso generalizado. Una breve revisión. *Rev Med del Hospital General de México* 2004;67(1):41-49

³⁰ Privette ED, Werth VP. Update on pathogenesis and treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:584-590

Algunos casos requieren medidas locales y/o fármacos dirigidos a piel, como la **diamino difenil sulfona** (Dapsone®). También puede usarse **tacrolimus** en pomada, **talidomida**, **clofazimina** (recordar contraindicaciones en embarazo y lactancia) y **belimumab**.

Un punto interesante lo es cirugía plástica. Es posible emplear láser, excisión de lesiones e incluso injertos de piel.

NOTA: Respecto a fotoprotección solar, recordar que los pacientes con enfermedad autoinmune suelen cursar con bajos niveles de vitamina D₃. Por tanto, la *reducción a la exposición solar* abarca solamente de las 11 de la mañana hasta las 4 de la tarde aquí en el trópico y cuidarse de superficies reflexivas como el agua (sentarse a la sombra en la playa o en la piscina no garantiza protección del sol).

Se recomienda protector solar con Factor de Protección (FP) de 25 o superior.

3. RENALES

La afección renal puede variar de moderada a severa, presente en el 50 al 70% de los pacientes. El objetivo del tratamiento es que al suprimir la inflamación se preserve la estructura y función y se evite la progresión a insuficiencia renal terminal.³¹

La terapia actual está basada en uso de altas dosis de glucocorticoides (“pulsos” de metilprednisolona) y diversos inmunosupresores. Sin embargo, diversos factores como la clase histológica en biopsia renal, el deseo de embarazo, el sexo y la etnicidad del paciente, o si se trata de lupus refractario, han de tomarse en cuenta en la elección del tratamiento.

Los cambios patológicos renales en LES afectan diversas estructuras: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. El pronóstico y cambios de tratamiento se relacionan con la clase de glomerulonefritis encontrada en la biopsia, de ahí su importancia (ver **Tabla 7**).

El estudio histológico requiere al menos técnicas de microscopía de luz e inmunofluorescencia; es recomendable incluir microscopía electrónica si se tiene acceso al procedimiento. El reporte debe incluir datos cuantificados de actividad y cronicidad (**Tabla 8**) y describir lesiones vasculares e intersticiales.³²

³¹ Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten common mistakes in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(4):667-676

³² Ruiz-Irastorza G, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2012; 32(Suppl.1):1-35

TABLA 7. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA SEGÚN ISN/RPS 2003

Clase I. Mesangial mínima	glomérulos normales en microscopía de luz (ML), pero con depósitos mínimos en mesangio por inmunofluorescencia (MIF)
Clase II. Proliferativa mesangial	hipercelularidad y expansión mesangial leve en ML, depósitos mesangiales en MIF; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en MIF o en microscopía electrónica (ME)
Clase III. Focal	lesiones en <50% de glomérulos, de tipo endo o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con/sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas [A] o crónicas [C].
Clase IV. Difusa	lesiones en ≥50% de glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con/sin alteraciones alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C; además, pueden ser segmentarias (S= cuando ≥50% de los glomérulos afectados tiene menos de la mitad del ovillo con lesiones), o globales (G= cuando ≥50% de los glomérulos afectados tiene más de la mitad del ovillo con lesiones). En esta clase se incluyen depósitos en asas de alambre.
Clase V. Membranosa	engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la porción subepitelial de la membrana basal; puede haber expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con Clase III o IV. Puede tener un grado avanzado de esclerosis.
Clase VI. Esclerosada	afectación de más del 90% de glomérulos, sin actividad residual
<i>ISN= International Society of Nephrology. RPS= Renal Pathology Society</i>	

TABLA 8. LESIONES ACTIVAS [A] O CRÓNICAS [C] EN BIOPSIA RENAL

ACTIVAS*	CRONICAS**
Glomerulares: 1. Hipercelularidad endocapilar con/sin infiltración leucocitaria y disminución luz capilar 2. Cariorrexis y necrosis fibrinoide 3. Semilunas celulares 4. Trombos hialinos y asas de alambre 5. Infiltración leucocitaria o ruptura de la membrana basal	Glomerulares: 1. Esclerosis (segmentaria o global) 2. Semilunas celulares
Túbulo intersticiales: 1. Infiltración de células mononucleares	Túbulo Intersticiales: 1. Fibrosis intersticial 2. Atrofia tubular
*[A] cada variable se puntúa de 0 a 3+. Necrosis fibrinoide y semilunas pueden alcanzar 6 puntos cada una. Puntuación máxima es 24.	**[C] cada variable se puntúa de 0 a 3+. Puntuación máxima es 12.

Se considera **indicación de biopsia renal** en todo paciente que presente:

- proteínuria confirmada mayor o igual a 500 mg en orina de 24 hrs, o tasa proteína/creatinina en muestra matutina ≥ 0.5 o tasa ≥ 0.5 calculada en orina de 24 hrs o sedimento urinario activo (microhematuria, leucocituria, cilindruria).
- deterioro inexplicable de la función renal.

En cuanto a **indicaciones para repetir biopsia renal**,³³ considerar:

- aumento o reaparición de proteinuria; síndrome nefrótico o sedimento urinario activo, en especial si la primera biopsia fue de clase no proliferativa.
- aumento de creatinina sérica o evolución inexplicable hacia la insuficiencia renal.
- refractariedad a tratamiento inmunosupresor.
- incertidumbre respecto al grado de actividad/cronicidad para decidir tratamiento.
- sospecha de nefropatía no relacionada a lupus.

Se estima que con buen tratamiento en manos expertas, la sobrevida renal alcanza del 83 al 92% a 5 años y del 74 al 84% a 10 años.³⁴

Entre los **predictores de pobres resultados renales** a corto plazo (6 a 24 meses) se encuentran **títulos altos de anticuerpos contra dsDNA** (de doble cadena), nivel sérico bajo de **fracciones de complemento** (C3 en particular), **edad** (peor en niños, adolescentes y ancianos), **trombocitopenia** e **hipoalbuminemia**.

Por biopsia, la presencia de **depósitos subendoteliales** es el predictor más fuerte -su persistencia o cantidad correlaciona con el deterioro de la función.

NOTA DE PRECAUCION:

Recordar que la disminución sérica de fracciones de complemento (C3 y C4) también puede significar:

- REDUCCION DE LA SINTESIS: Déficit congénito; Malnutrición severa; enfermedad hepática severa.
- AUMENTO DEL CATABOLISMO: déficit de proteínas reguladoras; otras enfermedades productoras de inmunocomplejos (Infecciosas, Glomerulonefritis *per se*).

Además, los pacientes con nefritis tienen mayor prevalencia de Hipertensión Arterial, Dislipidemia y positividad de anticuerpos anti Fosfolípidos (aFL). Tales factores, junto a hematuria, tiempo de evolución de la enfermedad y refractariedad a tratamiento, incrementan los pobres resultados a largo plazo.

Es fundamental contar con un enfoque holístico de tratamiento. Cada paciente requiere tener registro de datos clínicos y de laboratorio habituales (es decir común a todo paciente con enfermedad crónica). Se sugiere valoración renal y de actividad serológica inmune al menos cada 3 meses mediante determinación de Creatinina, proteinuria en orina de 24 hrs (si bien es válida la tasa proteínas/creatinina en la orina matutina a primera hora, anti-dsDNA, C3 y C4 (ver **Tabla 9**).

NOTA a la Tabla 8: No es preciso determinar de nuevo anticuerpos anti-Ro, La, Sm, RNP y FR si ya era conocida su positividad. Realizar perfil de lípidos integral (colesterol, triglicéridos, HDL y LDL).

³³ *Ibid.*,

³⁴ Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. *Reumatol Clin* 2014; 10(3):164-169

aFL incluye anticardiolipinas (IgG, IgM e IgA), VDRL, β 2-GPI (IgG, IgM e IgA) y anticoagulante lúpico. No es necesario repetir aFL al momento del diagnóstico de nefritis si ya eran positivos previamente al menos en dos determinaciones seriadas.

TABLA 9. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA*													
	Meses												
	inicial	1ro.	2do.	3ro.	4to.	5to.	6to.	9vo.	12vo.	15vo.	18vo.	21vo.	24vo
BH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
coag	X								X				X
gluc	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cr	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
eDCr	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
urea	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
albúmina	X	X	X	X			X	X	X		X		X
lípidos	X			X			X	X	X		X		X
DNA	X			X			X		X		X		X
Ro	X								X				X
La	X								X				X
RNP	X								X				X
Sm	X								X				X
Ig's	X								X				X
FR	X								X				X
C	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
aFL	X								X				X
D₃	X						X						X
PTH	X								X				X
TSH	X												
prot/24 hr	X	X		X			X	X	X	X	X	X	X
EGO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
uroc	X												
sono abd	X								X				

TABLA 9. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA*

BH= Biometría Hemática (hemograma); coag= coagulación básica; gluc= glucemia; Cr= creatinina; eDCr= depuración estimada de creatinina (ml/min/1.73 m²; Ig's= inmunoglobulinas; C= complemento (C3, C4); aFL= antifosfolípidos; Sonografía Abdominal según indicación clínica.

*Modificado de Ruiz-Irastorza et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2012; 32(Suppl.1):1-35

Además del valor diagnóstico y pronóstico, la biopsia renal también permite categorización del tratamiento:

- 1) CLASE I: por sí misma no requiere tratamiento inmunosupresor; en este caso la terapia estará guiada por el tipo/severidad de manifestaciones extrarrenales. Sin embargo, la aparición de proteinuria significativa, síndrome nefrótico o hematuria microscópica obliga a descartar procesos glomerulares asociados o evolución histológica a otras clases, lo cual indicación de nueva biopsia renal.³⁵
- 2) CLASE II. por sí misma no requiere tratamiento inmunosupresor; en este caso la terapia estará guiada por el tipo/severidad de manifestaciones extrarrenales. Ahora bien, proteinuria significativa (>1-2 gr/día pese a terapia anti-proteinuria) y/o deterioro de función renal, la recomendación es uso de **esteroide** acompañado de inmunosupresor (**azatioprina, micofenolato, micofenólico**) durante 6 a 12 meses.³⁶
- 3) CLASE III y IV: en ambas, la imagen de proteinuria, hematuria, hipertensión arterial, síndrome nefrítico o síndrome nefrótico (la diferencia reside en el grado de proteinuria), progresión hacia insuficiencia renal, título elevado de anti-dsDNA e hipocomplementemia, coloca estas clases en las de peor pronóstico para la vida y la función renal. La imagen antes descrita obliga a biopsia renal (no siempre posible en nuestro medio) y tratamiento agresivo (ver **Figura 2**).³⁷
- 4) CLASE V: la imagen de proteinuria masiva y síndrome nefrótico con hipertensión arterial, microhematuria y alteración del perfil lipídico hacen sospechar esta clase; estos casos suelen conservar la función renal durante meses, lo que permite diagnóstico y terapéutica eficaz, sin embargo, la respuesta suele ser un tanto refractaria.³⁸ Para inducción de respuesta: **esteroide** más **inhibidores de calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus)³⁹ y para mantenimiento continuar igual⁴⁰. Es prudente recordar que puede haber pacientes con nefritis Clase V que en la biopsia exhiban cambios de Clase III/IV coexistentes, estos casos requieren manejo agresivo como el indicado en la Figura 1 y en algunos casos refractarios llegar incluso a terapias de compasión.
- 5) CLASE VI: representa la fase final del daño renal; existe ya deterioro marcado de la función renal (eDCr inferior a 15 ml/min/1.73 m²), síndrome urémico con afectación sistémica que pone en peligro la vida del paciente y por tanto requiere de tratamiento renal sustitutivo: diálisis o trasplante renal. El diagnóstico suele ser clínico y por laboratorio; se justificaría la biopsia renal únicamente si ocurre deterioro rápido de la función renal, sin causa aparente, en un paciente ya conocido como lúpico.

³⁵ Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2010; 39:181-189

³⁶ *Ibid.*,

³⁷ Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1603-11. doi:10.1136/ard.2010.135186

³⁸ Austin HA, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:901-911

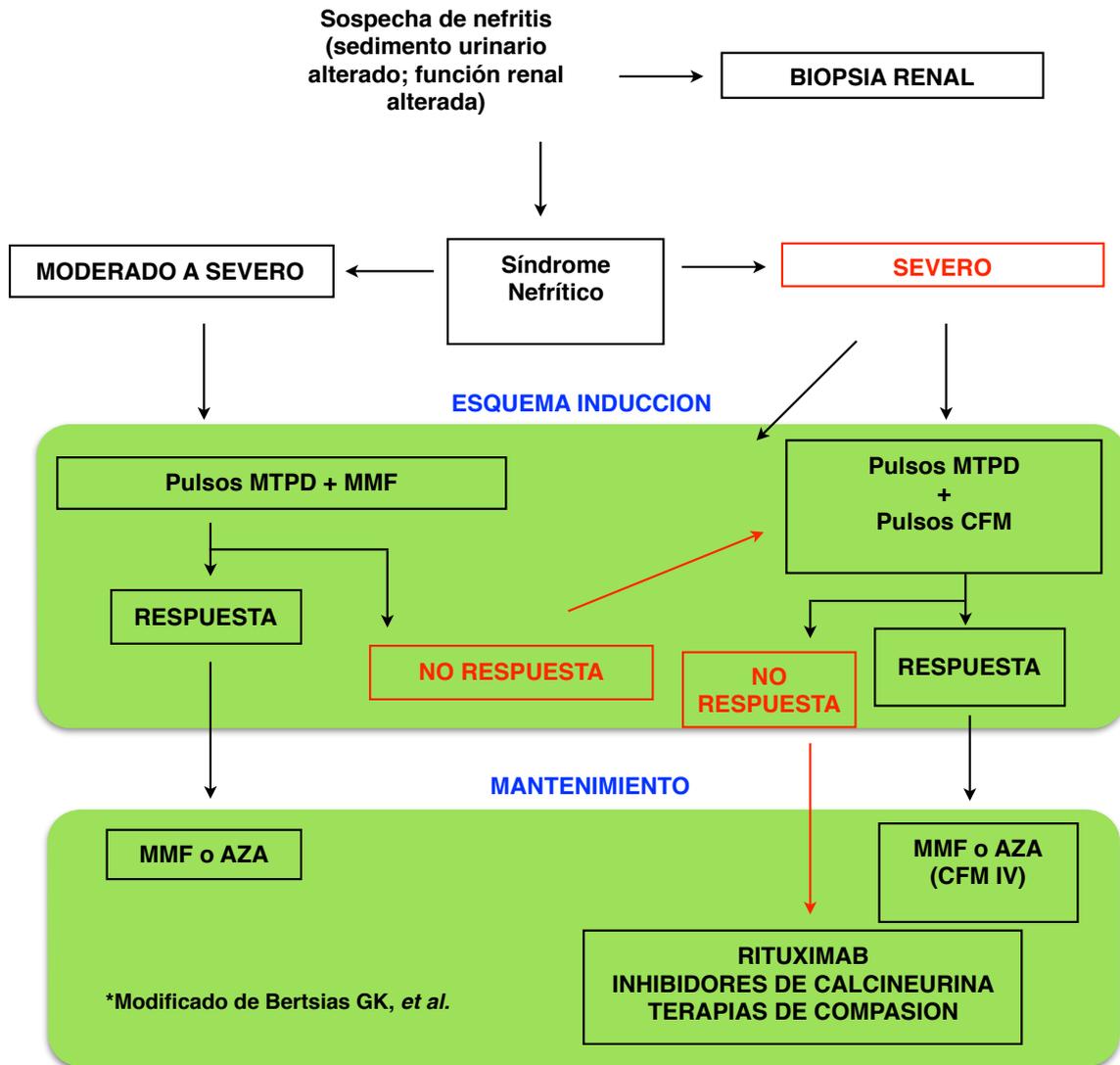
³⁹ Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology* 2008; 47:1678-81

⁴⁰ Wang S, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis. *Lupus* 2012; 21:1025-1035

Finalmente, en la **valoración de la respuesta renal al tratamiento** lo ideal es obtener remisión completa o lo más completa posible.

- a) REMISION COMPLETA: Ausencia de sedimento urinario activo; disminución de proteinuria a <0.5 gr/24 hrs; aumento de albúmina sérica >3.5 gr; eDCr estable o mejoría de un 10% respecto a la basal (es decir no más del 10% del normal). ACR aceptada hasta 6 meses mientras que EULAR hasta 12 meses de espera para catalogar un paciente en remisión completa.
- b) REMISION PARCIAL: eDCr estable o mejoría; reducción del 50% de proteinuria respecto a la basal pero que continúa siendo mayor de 0.5 gr/24 hrs; albúmina sérica en 3 en dos determinaciones separadas en un mes.
- c) AUSENCIA DE REMISION: Falla al tratamiento en los primeros 12 meses; deterioro de la función renal no atribuible a otra causa.
- d) RECURRENCIA: Aumento de proteinuria hasta 1.5 gr/día en un paciente que tuviera remisión completa.

Figura 2. MANEJO DE NEFRITIS LUPICA*



Control estricto de TA (IECAs, ARBs); control de lípidos; control de glicemia. Prevención de osteoporosis.

Uso racional de glucocorticoides.

Manejo de ERC de acuerdo a guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative).

4. HEMATOLOGICAS

El objetivo es mantener las series hemáticas dentro de parámetros de seguridad. Anemia, leucopenia y/o trombocitopenia pueden ser secundarias a mecanismos inmunes o no inmunes en pacientes con LES.

Acorde a los nuevos Criterios SLICC 2012 mencionados antes, las alteraciones hematológicas se definen como:

- 1) anemia hemolítica con reticulocitosis.
- 2) leucopenia, cifras menores de 4,000/mm³
- 3) linfopenia, cifras menores de 1,000/mm³ (1,500/mm³ según ACR).
- 4) trombocitopenia, cifras menores a 100,000/mm³

Aunque el diagnóstico diferencial es amplio y amerita evaluación global, los factores etiológicos más comunes son actividad de la enfermedad y/o uso de medicamentos.

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan anemia en la evolución de la enfermedad, los tipos más comunes de anemia por causas no inmunológicas incluyen la anemia de la enfermedad crónica, anemia de la insuficiencia renal crónica y la anemia inducida por medicamentos. El tipo inmune más común es la anemia hemolítica, hasta un 15% de los pacientes.⁴¹

Leucopenia es muy frecuente, pero requiere emplearse a fondo, en especial si se trata de neutropenia, pues la linfopenia aislada no precisa tratamiento (ver **Figura 3**). Suele estar asociada a actividad de la enfermedad y elevación de anti-dsDNA.

Linfopenia y neutropenia (cuenta absoluta <1,500/mm³) puede detectarse hasta en 20 y 50% respectivamente.

Trombocitopenia tiene prevalencia de 7 al 30%, por lo general secundaria a destrucción periférica aumentada de plaquetas, asociada a la presencia de anticuerpos anti-plaquetas, si bien también es prudente investigar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos contra la trombopoietina. La trombocitopenia severa (menor de 50,000/mm³) es menos frecuente, pero este tipo de pacientes suele cursar con daño renal, alteraciones hematológicas diversas, mayor score SELENA-SLEDAI de actividad y mayores tasas de mortalidad.⁴²

La disminución plaquetaria puede ser de inicio agudo y severa en extremo, en conjunto con otras manifestaciones clínicas de actividad y afortunadamente con buena respuesta a esteroide. Pero también puede ser crónica, menos asociada a otras formas de actividad y con menor respuesta a esteroides.

Hasta el 16% de pacientes con LES debutan como Púrpura Trombocitopénica Autoinmune hasta 10 años previos antes de que el lupus sea evidente.

Importante, trombocitopenia es factor predictor de mortalidad, mayor actividad de la enfermedad e hipocomplementemia.⁴³ (ver **Figura 4**).

⁴¹ Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:291-299

⁴² *Ibid.*,

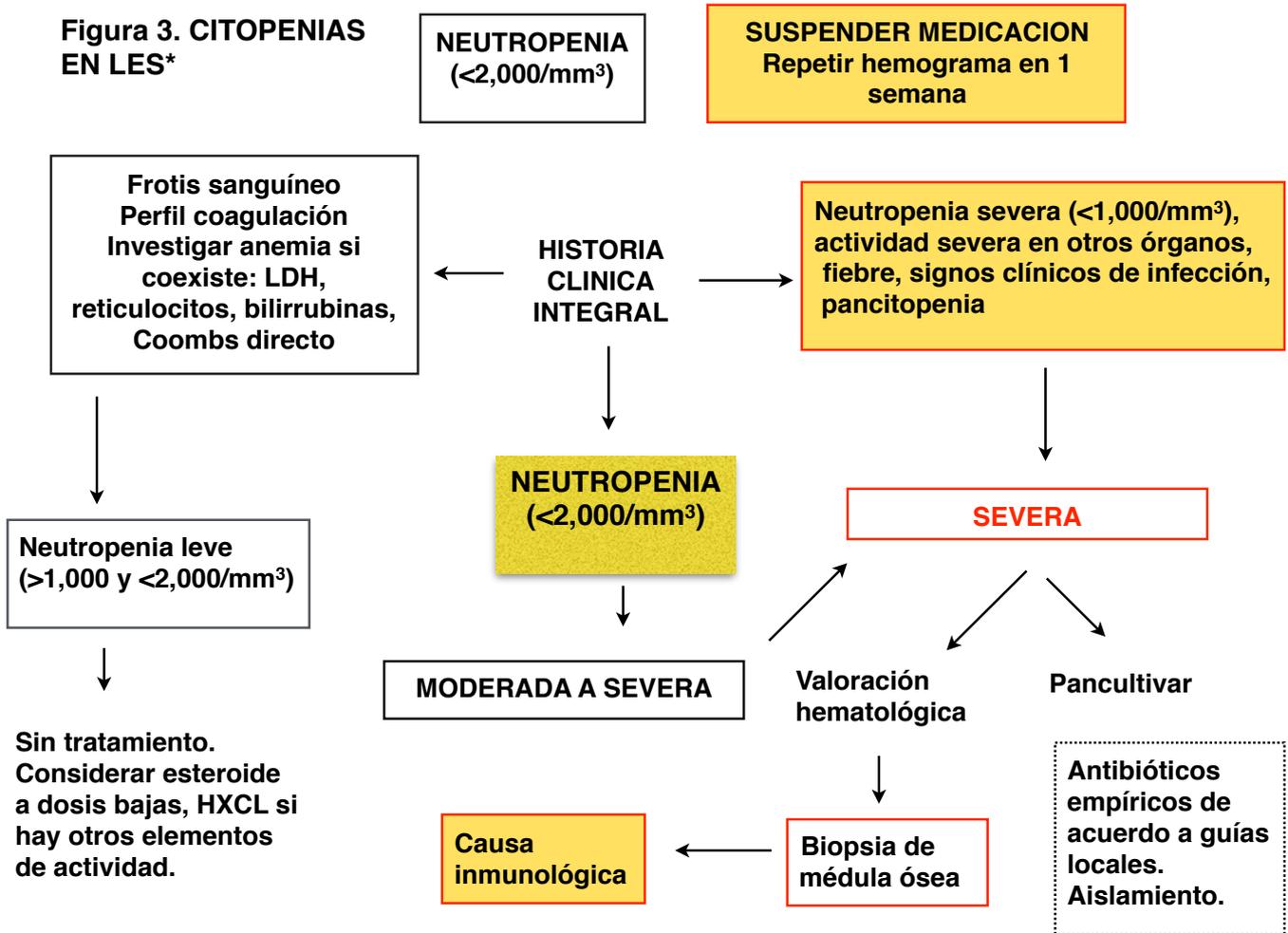
⁴³ Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010; 49:2243-2254

Similar a nefritis, **las pautas de tratamiento guardan relación con la severidad en actividad** de las diferentes manifestaciones.

Recientemente ha sido aprobado el uso de **romiplostim** [Nplate®] y **eltrombopag** [Promacta®, Revolade®] (agonistas del receptor de trombopoietina) por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para uso en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Autoinmune refractaria a esplenectomía.

En LES, tales medicamentos podrían intentarse *antes de la esplenectomía* en pacientes refractarios a terapia con glucocorticoides, inmunosupresores e inmunoglobulina IV, y quizás como alternativa al uso de Rituximab.

Figura 3. CITOPENIAS EN LES*



ESQUEMA INDUCCION

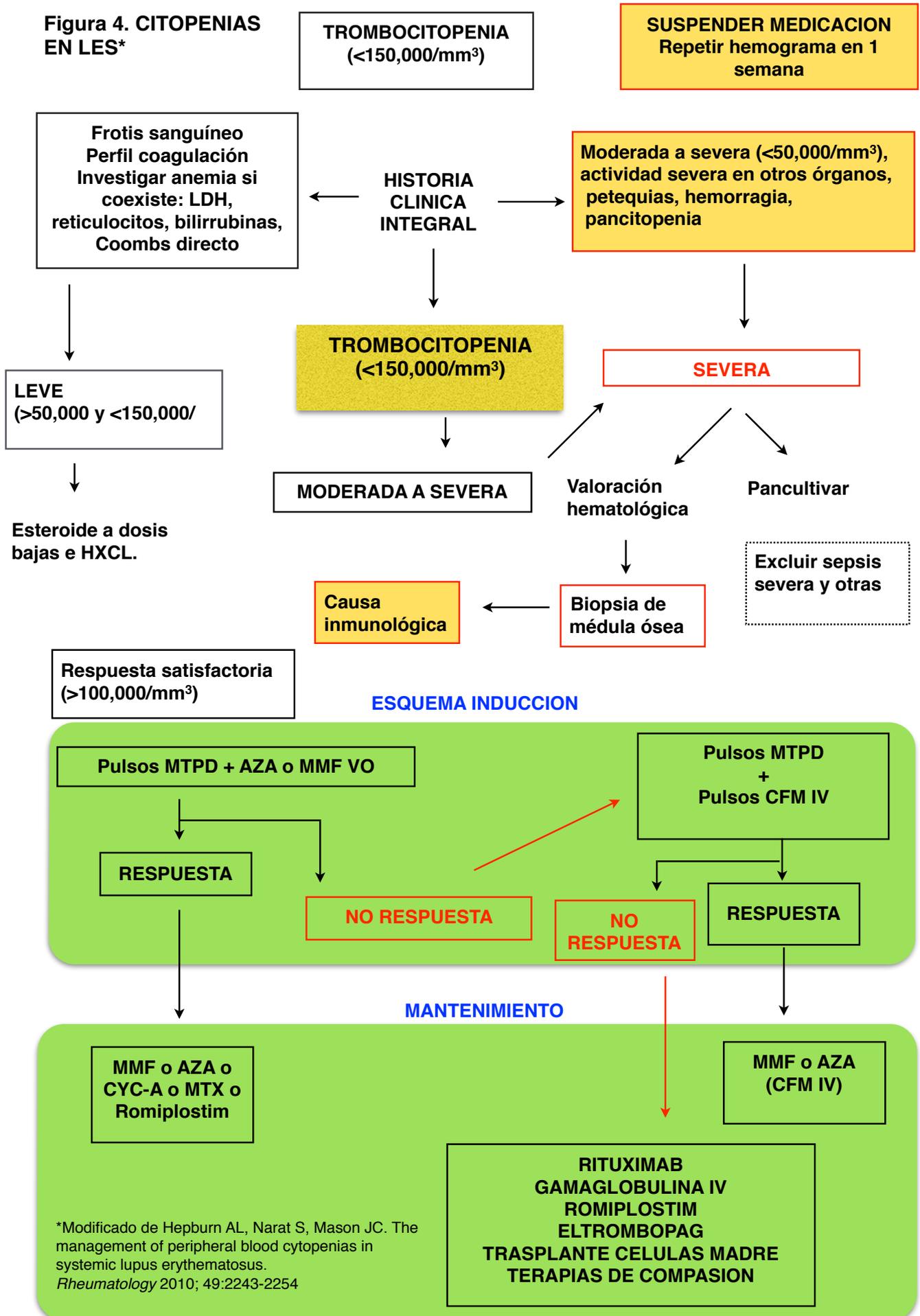


MANTENIMIENTO



*Modificado de Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010; 49:2243-2254

Figura 4. CITOPENIAS EN LES*



5. NEUROPSIQUIATRICAS (NPs)

Alteraciones del nivel de conciencia, psicosis o delirio o estado confusional, crisis convulsivas, accidentes isquémicos o cerebrovasculares, meningitis aséptica, mononeuritis múltiple, mielitis ascendente o mielitis transversa, neuropatías periféricas o craneales, cuerpos citoides, papiledema, corea, ataxia cerebelar, cefalea severa que no cede, depresión orgánica, síndrome orgánico cerebral incluyendo pseudotumor cerebri, episodios de cefalea migrañosa...⁴⁴ el mar de manifestaciones NPs es profundo y denota la severidad y agresividad de la enfermedad.

Nuevamente, se requiere capacidad de diagnóstico temprano, definición precisa de actividad y de exacerbación, estratificación de las manifestaciones de acuerdo a la severidad, elección de terapias y dosis de acuerdo a la actividad y las manifestaciones, así como prevención y manejo de comorbilidades y, en la medida de lo posible, minimiza posibles secuelas.

La valoración en la práctica clínica de pacientes con LES se ve notablemente afectada por la experiencia del médico tratante. Es fundamental contar con equipo médico entrenado en patologías autoinmunes.

Manifestaciones como mielitis⁴⁵ requieren tratamiento precoz e inmediato con altas dosis de glucocorticoides, ciclofosfamida y/o rituximab además de anticoagulación y/o antiagregación plaquetaria según la valoración clínica y hallazgo concomitante de anticuerpos antifosfolípido.

Los **eventos NPs son comunes** en pacientes con LES, pero **solo un tercio** de tales eventos pueden atribuirse directamente a lupus. El diagnóstico es clínico en primera instancia, apoyado en investigaciones de soporte como la medición de autoanticuerpos (anti-P ribosomal, antifosfolípidos), análisis del líquido cerebroespinal (excluir infección, valorar barrera hematoencefálica, valorar mediadores de inflamación y proteínas de degradación), estudios electrofisiológicos de cerebro y neuroimágenes (en especial Resonancia Magnética Nuclear con medio de contraste, Tomografía Computada, PET, SPECT, angioRMN, etc.).

En general, el tratamiento abarca cinco puntos principales⁴⁶:

- 1) establecer el diagnóstico de lupus NP.
- 2) identificar factores confundidores (hipertensión, infecciones, metabólicas, por ejemplo).
- 3) terapia sintomática (anticonvulsivantes, agentes psicotrópicos, ansiolíticos, por ejemplo).
- 4) inmunosupresión: esteroides, azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, rituximab u otra terapia depletora de linfocitos B en el caso de eventos inflamatorios primarios.
- 5) anticoagulación y/o antiagregación plaquetaria para manifestaciones secundarias a lesiones vasculares protrombóticas (heparina, warfarina, aspirina).

⁴⁴ Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in SLE. *Q J Med* 1993; 86:447-458

⁴⁵ Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 2009; 60:3378-3387

⁴⁶ Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:338-347; published online 11 Feb 2014 doi:10.1038/nrrheum.2014.15

6. EMBARAZO, LACTANCIA Y LUPUS

Tratar el embarazo de una mujer con lupus constituye un auténtico reto.⁴⁷

La mayoría tendrá menos nacimientos vivos y más complicaciones del embarazo, sin embargo es frecuente observar un embarazo exitoso luego de una pérdida perinatal.

Estudios retrospectivos sugieren **al menos 4 a 6 meses de inactividad lúpica previa** como requisito para embarazo; pero la evidencia de nefritis actual o pasada es predictora de mal pronóstico.

Para el bebé, además de mayor riesgo de pérdida fetal, los riesgos de nacimiento prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y síndromes lúpicos neonatales son temas principales.

Para la madre, desde exacerbación lúpica, preeclampsia y otras.

Ahora bien, no toda mujer con lupus tiene el mismo riesgo de complicaciones (**Tabla 10**).

El manejo ideal debiera comenzar antes de que ocurra embarazo (ver **Tabla 10**).

Es necesario contar con el perfil completo de autoanticuerpos, incluyendo antifosfolípidos (anticardiolipinas, anti- β 2-glicoproteínas y anticoagulante lúpico) al menos en dos ocasiones separadas 12 semanas; estar en remisión sostenida; sin historia reciente de eventos trombóticos y utilizando medicación apta para uso en el embarazo (**Tabla 11**) o haber hecho los cambios pertinentes (incluso para hipertensión si es necesario) y esperar 2 a 3 meses para asegurar la remisión clínica (**Tabla 12**).

Tener presente que lactancia es la causa principal del balance negativo de calcio en la madre. Toda mujer lactante debe recibir al menos 1,000 mg diarios de calcio y 800 UI diarias de vitamina D₃, en especial aquellas con densidad mineral baja, en esteroide a largo plazo o en tratamiento con heparina.

⁴⁷ Peart E, Clowse MEB. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:118-123

TABLA 10. CONSEJERÍA PRENATAL Y DE ALTO RIESGO EN LES

Consejería prenatal	Situaciones de alto riesgo	Contraindicaciones de embarazo
Valoración de factores de riesgo	Historia obstétrica previa, pobre	Hipertensión pulmonar severa (PAP sistólica estimada >50 mmHg o sintomática)
Estratificar si riesgo alto/bajo	Afección renal	Restricción pulmonar (FVC <11)
Proporcionar estimados realistas, basados en evidencia, del éxito y/o posibles complicaciones	Afección cardiovascular	Insuficiencia cardíaca
Discutir prematurez y discapacidad	Hipertensión pulmonar	Insuficiencia renal crónica (Cr >2.8 mg/dl)
Aconsejar en contra de embarazo si es necesario	Enfermedad pulmonar intersticial	Preeclampsia previa severa o síndrome HELLP pese a tratamiento
Elaborar y estar de acuerdo en un plan prospectivo de atención médica	Lupus activo	Accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses
	Terapia esteroide a altas dosis	Exacerbación lúpica últimos 6 meses
	Positividad/síndrome Antifosfolípido	
	Positividad de anticuerpos Ro, La	
	Embarazo múltiple	

Modificado de Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008; 17:416-420.

NO SUSPENDER ANTIMALÁRICOS (hidroxicloroquina, cloroquina) en el embarazo: aumenta el riesgo de exacerbación lúpica y en madres Ro (+) eleva la posibilidad de Bloqueo AV. Por otra parte, tienen un perfil de seguridad excelente.

En cuanto a esteroide, lo ideal es no exceder 7.5 mg diarios.

TABLA 11. MEDICAMENTOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA*

medicamento	embarazo	lactancia
AINEs	Sí (evitar desde la 32ava semana)	Sí
Antimaláricos	Sí	Sí
Esteroides	Sí	Sí
Ciclosporina-A	Sí	Sí?
Azatioprina	Sí (no más de 2 mg/kg/d)	Sí?
Micofenolato	No	No
Methotrexate	No	No
Ciclofosfamida	No	No
Warfarina	No (con precaución luego del 1er trimestre)	Sí
Heparina	Sí	Sí
Aspirina (dosis baja)	Sí	Sí
anti-TNF**	No	No
Tocilizumab**	No	No
Rituximab**	No	No
Belimumab***	Solo si el beneficio a la madre justifica riesgo potencial	No
	* ***Peart E, Clowse MEB. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. <i>Curr Opin Rheumatol</i> 2014; 26:118-123	
	**Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. <i>Rheumatology (Oxford)</i> published online Dec 17, 2013 doi:10.1093/rheumatology/ket409	

*Modificado de Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008; 17:416-420.

Otro punto de suma importancia en pacientes afectadas por enfermedades autoinmunes como LES es el control voluntario de la natalidad, así como el poder establecer el mejor momento para una gestación.⁴⁸

Los *anticonceptivos que únicamente contienen progestágenos incluyen noretindrona, norgestrel o desogestrel* y son una alternativa cuando existe contraindicación para uso de estrógenos.

⁴⁸ Roura XJ, Ríos V, et al. Fármacos durante el embarazo y métodos anticonceptivos en enfermedades reumáticas. Nuevas aportaciones. *Reumatol Clin* 2010;6(1):43-48

En lupus, la recomendación es **no usar estrógenos** en *pacientes mayores, o que tienen enfermedad activa, o afectación renal y/o presencia de aFL* (lo cual confiere mayor riesgo protrombótico).⁴⁹ **Es posible utilizar anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos en pacientes con LES inactivo y sin aFL.**⁵⁰

En las que presentan actividad de la enfermedad, los métodos de barrera o los DIU pueden ser una alternativa. No hay contraindicación formal al uso de DIU aunque es prudente advertir que hay pocos elementos de juicio en cuanto a inmunosupresión concomitante y uso de DIU.

TABLA 12. SUGERENCIAS DE PLAN DE MANEJO

1	Cuidado en coordinación médica-obstétrica por equipo con experiencia en enfermedades autoinmunes y embarazos de alto riesgo
2	Unidad neonatal equipada por completo
3	Perfil completo de autoanticuerpos previo a embarazo
4	Visitas médicas-obstétricas cada mes hasta el 8vo mes y semanal en último mes
5	Signos vitales y microalbuminuria, EGO, PFHs, ácido úrico, urea y creatinina, C3 y C4 en cada visita.
6	Doppler de arteria uterina a las 20 semanas de gestación en pacientes con antifosfolípidos, patología renal, hipertensión o historia de preeclampsia. Repetir cada 4 semanas.
7	Doppler de arteria umbilical a las 20 semanas, repetir con frecuencia de acuerdo a evolución médica y obstétrica, en toda mujer con aFL, renal, lupus activo o embarazo previo complicado. Velocidad flujo arteria umbilical por Doppler, semanal desde la 26 en adelante.
8	Ecocardiograma fetal semanal de la 16 a 26 de gestación en mujer con anti-Ro y/o La (+); bisemanal de la 26 en adelante hasta término
9	Pruebas de vigilancia fetal desde la semana 26, semanal
	Modificado de Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> 2013; 27:435-447.

⁴⁹ Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined oestrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:953-62

⁵⁰ *Ibid.*,

7. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO (SAFL)

El síndrome se define por la aparición de trombosis venosas y/o arteriales, a menudo múltiples, asociado a pérdidas fetales recurrentes, con trombocitopenia moderada, en presencia de positividad a anticuerpos antifosfolípido.⁵¹ Puede ser de tipo PRIMARIO cuando existe por sí solo, o SECUNDARIO cuando se encuentra asociado a otra enfermedad del tejido conectivo, en especial LES.

SAFL primario rara vez progresa a LES, excepto en caso de prueba de Coombs positiva, predictor clínico significativo de progresión.

SAFL asociado a LES es frecuente (30 a 40%), de ahí la necesidad de incluir en esta guía.

Los anticuerpos antifosfolípido pueden ser de tipo:

- anticoagulante lúpico** (LAC, *Lupus Anticoagulant*, por sus siglas en inglés) de isotipo IgG, IgM o IgA, dirigido contra la $\beta 2$ glicoproteína-I y la protombina;
- anticardiolipinas** (aCL) de isotipo IgG, IgM o IgA dirigidas contra un complejo antigénico de fosfolípidos (cardiolipina) de la membrana mitocondrial
- anti $\beta 2$ glicoproteínas-I** ($\beta 2$ GPI) de isotipo IgG, IgM o IgA

TABLA 13. ESCALA DE RIESGO PARA SAFL

		aCL+	aCL-
LA positive	a β 2GPI +	High risk OR>9	Medium risk OR 5–9
	a β 2GPI -	Medium risk OR 5–9	Low risk OR 1–5
LA negative	a β 2GPI +	Medium risk OR 5–9	Low risk OR 1–5
	a β 2GPI -	Low risk OR 1–5	Low risk OR 1–5

LEGEND

	High risk OR>9
	Medium risk OR 5–9
	Low risk OR 1–5

Se estima que en individuos con títulos bajos o medios de aFL, presencia aislada de algún aFL y ausencia de enfermedad reumática documentada, el riesgo es BAJO (ver **Tabla 13**).⁵² El riesgo es ALTO en cualquiera de las siguientes: triple positividad de aFL en títulos moderados a altos (>40 UI), títulos positivos persistentes, presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicional, presencia de enfermedad reumática, historia de trombosis previa.

Anti $\beta 2$ -GP-I de tipo IgG junto con LAC son los anticuerpos más relacionados con eventos trombóticos mayores. Existe un cuarto grupo de anticuerpos, variado, cuyo significado actual es incierto (fosfatidil serina, fosfatidil inositol, fosfatidil etanolamina).

⁵¹ Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity* 2014;48-49:20-25

⁵² Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, et al. Risk scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8):1517

ESCENARIOS CLINICOS POSIBLES

1. Pacientes asintomáticos “portadores” de aFL.
2. Pacientes con SAFL “clásico” con trombosis venosa y/o arterial, recurrente.
3. Pacientes con SAFL “obstétrico” por pérdidas fetales recurrentes, por lo demás “sanas.”
4. Pacientes con aFL positivos y manifestaciones no trombóticas (por ejemplo trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo reticular)
5. Forma catastrófica o SAFL microangiopático: microtrombosis generalizada e insuficiencia orgánica múltiple (<1% de presentación, para buena fortuna).

MODALIDADES DE TRATAMIENTO, SAFL

De acuerdo a la estratificación de riesgo, historia clínica, seropositividad de anticuerpos, en pacientes *sin* trombosis previa, el tratamiento contempla antiagregación plaquetaria, educación del paciente y familiares, vigilancia periódica, manejo de la patología reumatológica de fondo si la hubiere.

En pacientes *con* trombosis el consenso es anticoagulación de por vida, si bien esto se encuentra sujeto a controversia.⁵³

En el caso de mujer con pérdida fetal recurrente, *sin* historia de trombosis, además de educación, emplear aspirina 81 a 100 mg previo a la concepción y durante todo el embarazo. Otra posibilidad es aspirina previo al embarazo y luego combinar aspirina + heparina de bajo peso molecular en todo el embarazo.⁵⁴

En el caso de la mujer con SAFL secundario a LES u otra patología autoinmune, con o sin historia de trombosis, el tratamiento incluye educación del paciente y familiares, estrategias individuales (por ejemplo esteroide en exacerbación lúpica), administración diaria de heparina de bajo peso molecular (**HBPM**) y aspirina a dosis baja; suspender warfarina antes de la 6ta semana de gestación.⁵⁵ (ver **Tabla 14**).⁵⁶

NOTA DE PRECAUCION

Al 2014, no hay agentes que provean reversión farmacológica del efecto de Inhibidores Orales Directos (ODI, *Oral Direct Inhibitors*, por sus siglas en inglés). El manejo de hemorragia en este contexto requiere medidas de sostén, transfusiones sanguíneas.

⁵³ Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multi centre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* Online first on Jan 24, 2014, doi 10.1136/annrheumdis-2013-204838

⁵⁴ Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11:288-295

⁵⁵ *Ibid.*,

⁵⁶ Erkan D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014; [Epub ahead of print] doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.053

Pudiera ser útil emplear Factor recombinante VIIa (rVIIa), FEIBA (*Factor VIII Inhibitor Bypass Activity*, por sus siglas en inglés) o terapia antifibrinolítica (ácido tranexámico), **pero en pacientes con SAFL el riesgo de trombosis es considerablemente mayor.** No hay estudios publicados sobre uso de ODI en SAFL, hay solo un estudio en evolución, estudio RAPS, de no inferioridad a warfarina.

En el caso de pacientes con SAFL, bajo esquema de anticoagulación, que por alguna u otra razón requieran de cirugía, se sugiere el siguiente protocolo de tratamiento: (ver **Tabla 15**)⁵⁷

TABLA 14. ANTICOAGULACIÓN Y SAFL	
Heparina no fraccionada	*minidosis: 5,000 unidades SC c/12 hrs. *dosis moderada: SC c/12 hrs, el blanco es nivel de anti-Factor Xa de 0.1 a 0.3 unidades/ml *dosis ajustada: SC c/12 hrs, el blanco es intervalo TTPA en rango terapéutico (si LAC+, utilizar nivel de anti-factor Xa)
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	*dosis profiláctica: dalteparina 2,500 o 5,000 UI/24 hr; enoxaparina 40 mg/24 hrs; nadroparina 2,850 UI/24 hrs; blanco es nivel de anti-factor Xa en 0.2 a 0.6 unidades/ml *dosis ajustada: según peso, dalteparina 200 UI/kg SC en 1-2 inyecciones; enoxaparina 1 mg/kg SC c/12 hrs O 1.5 mg/kg SC c/24 hrs; nadroparina 171 UI/kg SC en 1-2 inyecciones
Inhibidores VO directos de trombina o de anti-factor Xa	davigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban: no hay estudios en SAFL

TABLA 15. PROTOCOLO DE ANTICOAGULACIÓN "PUENTE."	
-5 días	suspender warfarina oral
-3 días	verificar INR y función renal iniciar dosis terapéutica de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg c/12 o 1.5 mg/kg/24) ajustar dosis HBPM según DCr
-24 hrs	HBPM última dosis ANTES de cirugía (50% de la dosis una vez al día)
día 0	cirugía a temprana hora, verificar INR si INR >1.5 considerar vitamina K oral a dosis BAJA (1-2 mg) profilaxis mecánica antitrombosis agresiva postoperatoria reiniciar warfarina en la tarde (dosis regular)
+24 hrs	dosis profiláctica o terapéutica de HBPM (puede retrasarse hasta 48-72 hrs en cirugías de alto riesgo de sangrado)
+4 a 5 días	suspender HBPM cuando INR se encuentre en límite terapéutico

⁵⁷Saunders KH, Erkan D, Lockshin MD. Perioperative management of antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:426-434

Si bien la prevalencia de la Catástrofe del SAFL (**CAPS**, por sus siglas en inglés) es menor al 1%, su pronóstico fatal a corto plazo enfatiza la importancia que debe concedérsele. El registro CAPS que inició en el año 2,000 por iniciativa del *European Forum on Antiphospholipid Antibodies* posee datos de más de 400 pacientes, y puede consultarse gratuitamente en <http://infmed.fcrb.es/es/web/caps>.

La sospecha inicial es importantísima. Pensar en CAPS ante la evidencia de trombosis aguda en más de 3 órganos, principalmente de vasos pequeños, que desarrolla en menos de una semana, y la seropositividad de aFL.

CAPS *con/sin* embarazo requiere manejo agresivo: esteroide en bolo IV a altas dosis, uso de gamaglobulina IV, plasmaféresis, anticoagulación plena y todas las medidas convencionales de sostén posibles.

En mujeres embarazadas con aFL positivos o con SAFL se recomienda lo siguiente:⁵⁸

- a) educación de la paciente sobre signos y síntomas de tromboembolismo;
- b) valoración frecuente del peso materno, presión arterial, proteinuria, función renal y hepática así como cuenta plaquetaria en toda paciente con signos y síntomas sugestivos de preeclampsia o de **HELLP** (*Hemolysis, elevated Liver enzymes, Low Platelet counts*);
- c) si se detecta retraso de crecimiento intrauterino, hipertensión y/o preeclampsia, realizar Doppler y velocidad de flujo de arteria uterina entre las 20 a 24 semanas de gestación y búsqueda de galope protodiastólico; Doppler y velocidad de flujo de arteria umbilical cada 2 a 3 semanas (valoración fetal) en y a partir de la 28 semana de gestación; cardiotocografía y perfil biofísica fetal desde la semana 32 o antes si fuera necesario;
- d) terminación del embarazo si hay deterioro de la condición materna y/o fetal.

⁵⁸Appenzeller S, Souza FHC, Silva AW, et al. HELLP syndrome and its relationships with Antiphospholipid Antibodies. *Semin Arth Rheum* 2011; doi:10.1016/j.semarthrit.2011.05.007

III. CONCLUSIONES

Las guías ofrecen evidencias actuales para proponer terapias óptimas y más racionales en los escenarios clínicos más frecuentes de lupus. El tratamiento continúa siendo un reto, debe intentar ser dirigido a objetivos, multidimensional, con la esperanza de mantener bajo control una enfermedad que mañana puede ser curable.

Las terapias biológicas actuales y las que están bajo estudio abren nuevas posibilidades para alcanzar metas propuestas.

Resulta evidente la necesidad de contar con estadísticas nacionales en vista de la importancia que genes y medio ambiente inciden en la expresión de la enfermedad.

Es necesario enfatizar que si LES no se diagnostica de manera temprana ni se trata de manera oportuna, contribuye a la disminución de la calidad y esperanza de vida, aumentando costos de manera desproporcionada para el paciente, su familia y la sociedad. El diagnóstico de LES constituye una catástrofe para el individuo, su familia y su entorno social y económico.

La existencia de factores de buen pronóstico para la vida y función obliga al diagnóstico y tratamiento oportuno.

Es recomendable establecer y fortalecer la notificación de reacciones adversas y el establecimiento de registros de medicamentos ante las autoridades sanitarias pertinentes, tanto de medicaciones biológicas como de las no biológicas.

Permitiría identificar el perfil dominicano de respuesta a la enfermedad y quizás la instauración de terapias con mayor probabilidad de respuesta, estimación de riesgos y en general una apropiada toma de decisiones en beneficio del paciente.

Es recomendable que República Dominicana se aboque al desarrollo de un Programa de Regulación que califique con propiedad y examine en profundidad cada fármaco particular en consonancia con los lineamientos expresados en la literatura médica actualizada, para beneficio de nuestros pacientes.

Saludamos y apreciamos los esfuerzos de las autoridades en materia de salud para promover la debida certificación y acreditación de médicos en el país.

Como Sociedad, nos unimos a esta sensible necesidad y recalamos que la complejidad de esta enfermedad requiere manejo multidisciplinario siempre en conjunto con médicos especializados en Reumatología.