

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Gerencia Central de Prestaciones de Salud

Gerencia de Prestaciones Hospitalarias

Febrero 2011

DR. FELIX RAFAEL ORTEGA ÁLVAREZ
Presidente Ejecutivo de EsSalud

DR. JAVIER ROSAS SANTILLANA
Gerente General de EsSalud

DR. ALFREDO BARREDO MOYANO
Gerente Central de Prestaciones de Salud

DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA
Gerente de Prestaciones Hospitalarias

**TÍTULO ORIGINAL: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD
GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD
Jr. Domingo Cueto N° 120 Jesús Maria - Lima 11 – Perú**

DERECHOS DE AUTOR:

Este documento no puede reproducirse total o parcialmente por ningún método gráfico, electrónico o mecánico, incluso los sistemas de fotocopiado, registro magnetofónico o alimentación de datos; sin previo permiso de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud - EsSalud.

**EQUIPO TÉCNICO PARA LA ELABORACIÓN, ADAPTACIÓN Y
VALIDACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO:**

RED ASISTENCIAL REBAGLIATI:

Dra. María Inés Segami Salazar

Médico Reumatóloga - Jefe del Departamento de Especialidades Médicas

Dr. Henry Terrazas Cahuana

Médico Reumatólogo - Asistente del Servicio de Reumatología

Dra. Tatiana Miraval Niño de Guzmán

Médico Reumatóloga - Asistente del Servicio de Reumatología

RED ASISTENCIAL ALMENARA:

Dr. Manuel Ugarte Gil

Médico Reumatólogo - Asistente del Servicio de Reumatología

RED ASISTENCIAL SABOGAL:

Dr. Eduardo Cabello León

Médico Reumatólogo – Asistente del Servicio de Reumatología

COORDINADOR – GCPS:

DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA

Gerente de Prestaciones Hospitalarias

RESOLUCIÓN QUE APRUEBA LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

RESOLUCIÓN DE GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD N° 19 -GCPS-ESSALUD-2011

Lima, 04 FEB 2011

VISTA:

La Carta N° 076 -GPH-GCPS-ESSALUD-2011, de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, mediante la que se sustenta la selección y priorización para elaboración de los proyectos de las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas; y

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 366-PE-ESSALUD-2010, de fecha 20 de Agosto del 2010, se aprueba la Estructura Orgánica y el Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud;

Que son funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, conducir la formulación e implantación de normas y procedimientos para la atención integral de salud en los Servicios Finales, Servicios Intermedios, Servicios de Cuidados Críticos, estrategias sanitarias, y organización y articulación de los mismos con criterios de costo-efectividad, basados en evidencias y acorde con las prioridades sanitarias institucionales; a fin de garantizar la oportunidad, pertinencia y continuidad de las prestaciones de salud con los estándares de calidad y eficiencia requeridos; y promover el uso de instrumentos que mejoren la gestión de los servicios, la gestión clínica, intervenciones costo-efectivas y uso de la medicina basada en evidencias



Que, en el artículo 24° del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se establece como unidad orgánica de línea a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias;



Que, es función de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, de acuerdo a lo señalado en el literal c) del artículo 34°, del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud el elaborar y proponer las intervenciones y actividades de la Cartera de Servicios, Guías de Práctica Clínica y Planes de Salud en el ámbito de la consulta ambulatoria y hospitalización con criterios de costo-efectividad, basadas en evidencias y acorde y acorde con las prioridades sanitarias;



Que, en el ejercicio de sus atribuciones, la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias ha conducido la elaboración de las **Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas**; con el concurso de Médicos Especialistas de los Hospitales Nacionales Guillermo Almenara Irigoyen, Edgardo Rebagliati Martins y el Hospital IV Alberto Sabogal Sologuren; acorde a las normas institucionales y sectoriales vigentes, así como a estándares internacionales para la elaboración de GPC Basadas en Evidencias;

Por lo expuesto y por ser de interés Institucional, es necesario aprobar los documentos técnico normativo mencionados en el considerando precedente;



Estando a lo propuesto y de conformidad a la delegación conferida:

SE RESUELVE:



1. **APROBAR**, las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas; que forman parte de la presente Resolución.

2. **ENCARGAR**, a la Oficina de Apoyo a la Gestión e Información a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información, la difusión e implementación de las indicadas Guías.

3. **ENCARGAR**, a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, a través de la Sub Gerencia de Servicios Finales, conducir el proceso evaluación y actualización periódica de las indicadas Guías Clínicas.



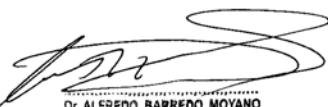
4. **ENCARGAR**, a los Gerentes / Directores de las Redes Asistenciales, la implementación e implantación de las Guías mencionadas, en los Centros Asistenciales de su jurisdicción, según nivel de complejidad y competencia.

5. **ENCARGAR**, a la Gerencia de Prestaciones Primarias de Salud, Gerencia de Control de Prestaciones y Gerencia de Operaciones de Salud, de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, según sus ámbitos de competencia; la realización de las actividades de monitoreo y control de la implementación y adherencia a las indicadas Guías referidas en el Numeral 1.



REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE




Dr. ALFREDO BARREDO MOYANO
Gerente Central de Prestaciones de Salud
ESSALUD

ÍNDICE

RESUMEN

ABREVIATURAS

	Página
I. INTRODUCCION	10
II. OBJETIVOS, DEFINICION DEL PROBLEMA Y POBLACION OBJETIVO	10
III. ACTIVIDADES DE PROMOCIÓN, DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION	
III.1 Actividades de Promoción, Prevención y Detección	11
III.2 Criterios de Diagnóstico y Clasificación Diagnóstica	11
III.3 Índices de Actividad de Enfermedad	12
III.4 Índice de Daño	12
III.5 Ayuda Diagnóstica	12
IV. ACTIVIDADES DE TRATAMIENTO	12
V. ACTIVIDADES PARA EL SEGUIMIENTO Y CONTROL	
V.1 Criterios de Remisión Clínica	17
V.2 Concepto de Reactivación de Enfermedad	17
V.3 Criterios de Respuesta Terapéutica	18
VI. FLUJOGRAMA Y ALGORITMOS DE LAS DECISIONES CLINICAS	19
VII. CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA	21
VIII. NIVELES DE ATENCION SEGÚN CAPACIDAD RESOLUTIVA	21
IX. RECURSOS HUMANOS, DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO	22
X. DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTO DE INTERESES	22
XI. ANEXOS	24
XII. BIBLIOGRAFIA	48

RESUMEN:

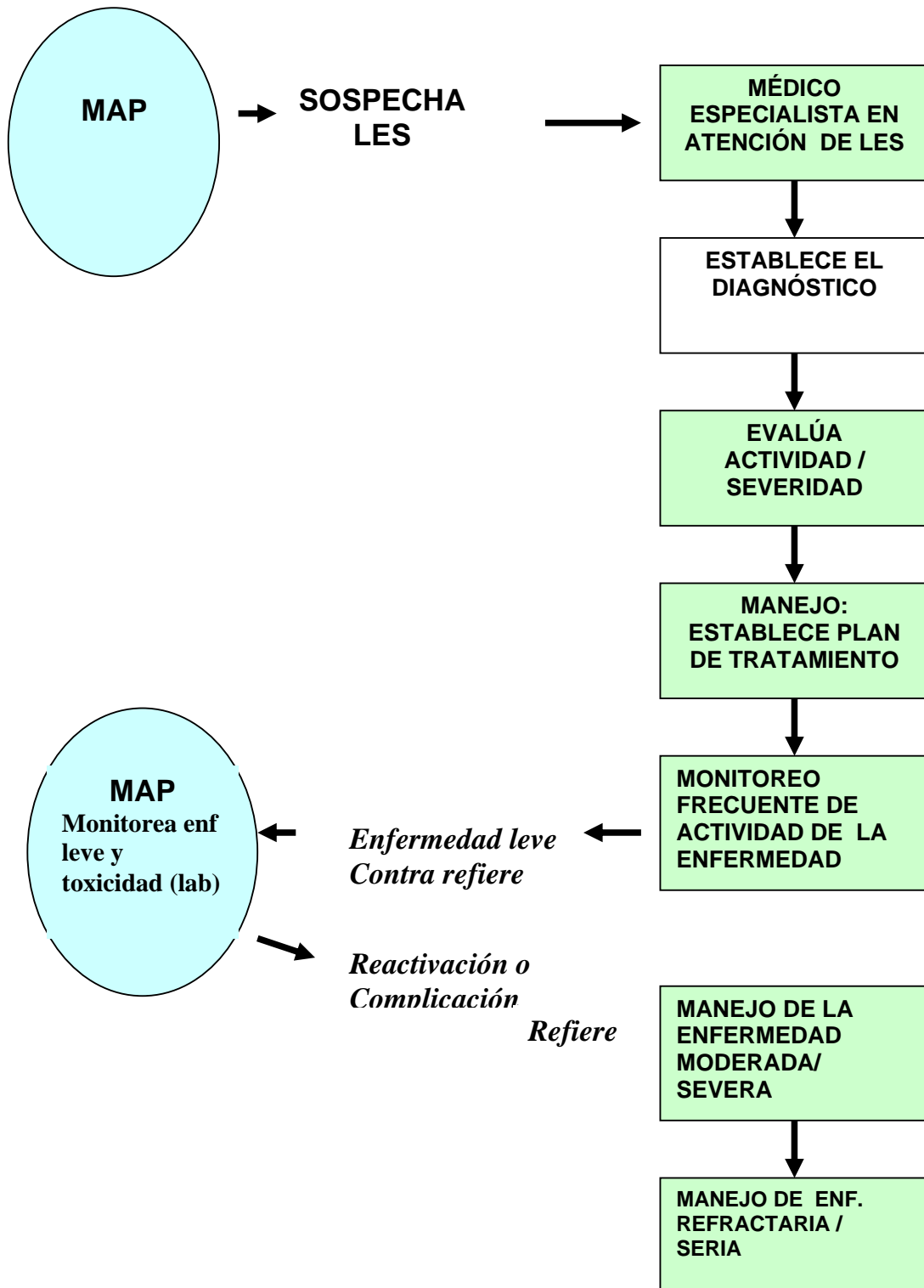
RESUMEN PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	
TITULO Lupus Eritematoso Sistémico CIE-10: M32.0, M32.1, M32.8, M32.9	
Definición:	El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de etiología desconocida con manifestaciones clínicas proteiformes y evolución y pronóstico variables. Afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva.
Etiopatogenia	Autoinmune, de causa desconocida.
Nivel de Atención	Detección de casos probables: todos los niveles Diagnóstico y Tratamiento: Nivel III (Hospital IV, Hospital Nacional e Institutos) Pacientes en remisión o manifestaciones leves de enfermedad: Nivel II (ver anexo).
Factores de mal pronóstico	Retraso en el diagnóstico, severidad y persistencia de actividad de la enfermedad, bajo nivel socioeconómico y no acceso a sistemas de salud, etnia mestizos y afro-americanos, edad y sexo.
Clasificación	No aplica.
Criterios de Diagnóstico	Erupción Malar, Lupus Discoide, Fotosensibilidad, Ulceras Orales, Artritis, Serositis, Alteración Renal, Alteraciones Neurológicas, Alteraciones Hematológicas, Alteraciones Inmunológicas, Anticuerpos Antinucleares (Ver anexos)
Diagnóstico Diferencial	Otras enfermedades difusas del tejido conectivo, infecciones, neoplasias, enfermedades degenerativas, fibromialgia con ANA positivo, etc.
Tratamiento	Manejo multidisciplinario (Reumatología, especialidades médicas según tipo de compromiso, Medicina Física y Terapia Ocupacional, Psicología, Trabajo Social, Nutricionista, etc.). Educación del paciente y familia. Tratamiento farmacológico de acuerdo a actividad y severidad AINES y analgésicos, glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona). Imusupresores/inmunomoduladores: metotrexate, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, tacrolimus, inmunoglobulina, rituximab, talidomida, dapsona, danazol. Manejo de comorbilidades y complicaciones: antihipertensivos, inhibidores de bomba de protones, antirresortivos o formadores óseos, suplemento de calcio y vitamina D, estatinas, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, etc.

Criterios de Hospitalización	Pacientes con enfermedad activa moderada a severa, con complicaciones de la enfermedad y/o del tratamiento. Pacientes que requieran procedimientos diagnósticos o terapéuticos médicos o quirúrgicos especiales.
Criterios de Referencia	Todo paciente con sospecha o diagnóstico de LES debe referirse a nivel III (Hospitales IV, Nacionales e Institutos).
Criterios Alta y Control	Pacientes con enfermedad en remisión sin tratamiento O con enfermedad leve con dosis bajas de corticoides.

ABREVIATURAS:

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AntiDNA _{dc}	Anticuerpo contra DNA de doble cadena
CQ	Cloroquina
ECG	Ecocardiograma
GN	Glomerulonefritis
HCQ	Hidroxicloroquina
LES	Lupus eritematoso sistémico
MAP	Médico de atención primaria
MTP	Metilprednisolona
NL	Nefritis lúpica
SAF	Síndrome antifosfolípido
SFP	Factor de protección solar
SNC	Sistema nervioso central
TEV	Tromboembolismo venoso

ALGORITMO



Adaptado de: Guidelines for Referral and Management of Systemic Lupus Erythematosus in Adults (ACR ad hoc Committee on SLE Guidelines. Arthritis and Rheumatism 1999; 42:1785-1796)

TITULO: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LUPUS)

CIE 10:

M32	Lupus Eritematoso Sistémico
M32.0	Lupus Eritematoso Sistémico, Inducido por drogas
M32.1	Lupus Eritematoso Sistémico, con compromiso de órganos o sistemas
M32.8	Otras formas de Lupus Eritematoso Sistémico incluido Síndrome Antifosfolípido
M32.9	Lupus Eritematoso Sistémico, sin otra especificación

I. INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de etiología desconocida con manifestaciones clínicas proteiformes y evolución y pronóstico variables. Tiene una prevalencia de 51/100 000, siendo más frecuente en mujeres que en varones (9:1). La enfermedad aparece principalmente en edad reproductiva (65% de los pacientes tienen entre 16 y 55 años al diagnóstico). Es más severo en raza mestiza (“hispanica”) y afroamericana ¹

II. OBJETIVOS, DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y POBLACIÓN OBJETIVO

2.1 Objetivos

- Estandarizar la atención de los pacientes con lupus.
- El objetivo principal de esta guía es elaborar recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del lupus basadas en los datos científicos disponibles.
- Disponer de una guía que permita un diagnóstico precoz, referencia oportuna y un manejo de esta patología, según los niveles de complejidad de cada Centro Asistencial.
- Uniformizar criterios para referir y contrarreferir pacientes.
- Mejorar la calidad de atención de los pacientes con lupus teniendo en cuenta la Medicina Basada en Evidencia.
- Optimizar el uso de medicamentos y la relación Costo-Beneficio en la atención de pacientes asegurados con esta patología.
- Prevenir complicaciones, comorbilidades, muerte prematura y otras consecuencias derivadas del padecer de lupus.
- Procurar la remisión de la enfermedad, mantener la función de los órganos de la economía, reducir la frecuencia de exacerbaciones, maximizar la adherencia terapéutica y realizar farmacovigilancia de los medicamentos administrados.

2.2 Definición del Problema de LUPUS

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria autoinmune con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, de curso crónico, con periodos de exacerbación y quiescencia, que afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad reproductiva, y con menor frecuencia a la población masculina, muy joven o adulta

mayor. Su forma de presentación a menudo es subagudo, pero puede ser muy aguda como una emergencia médica o con compromiso progresivo de los diferentes órganos y sistemas o sólo con manifestaciones generales.

En la patogénesis de la enfermedad intervienen factores genéticos, hormonales y ambientales, Están involucradas tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. Hay producción de diversos autoanticuerpos específicos que, junto con los complejos inmunes producen daño de los tejidos blanco.

La incidencia y prevalencia del LES varía entre diferentes grupos étnicos, en afro-americanos se reporta una incidencia de 8.1 a 11.4 por 100,000 personas-año.

Si bien la sobrevida en los pacientes con LES ha mejorado, la mortalidad es tres a cinco veces mayor que la población general.

Los factores socioeconómicos son importantes en el pronóstico de la enfermedad y la pobreza más que la etnia predice la menor sobrevida en pacientes con LES ²

2.3 Población Objetivo

Pacientes adscritos a EsSalud debidamente acreditados, con un perfil de enfermedad descrito en el acápite de actividades de diagnóstico y clasificación.

2.4 Actividades de Promoción y Prevención

Promover la práctica de estilos de vida saludables a través de acciones de educación en salud que aborden los ejes temáticos establecidos en la Cartera de Servicios de Atención Primaria de acuerdo al documento técnico: "Lineamientos para el abordaje de ejes temáticos de Promoción de la Salud por etapas de vida y escenarios de Intervención en EsSalud -2010". Se enfatizara el abordaje de los ejes temáticos Alimentación saludable y salud mental, buen trato y cultura de paz, así como educar al paciente, familia, y profesionales de la salud en lo referente a las medidas no farmacológicas u otras acciones complementarias en la prevención.

III. ACTIVIDADES DE PROMOCIÓN, DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION

3.1 Actividades de Promoción, Prevención y Detección

Brindar información a la población general y a los médicos de los niveles de atención de menor complejidad sobre aspectos relacionados a identificación temprana de síntomas y signos del lupus eritematoso sistémico.

3.2 Criterios de Diagnóstico y Clasificación Diagnóstica

La clasificación de lupus eritematoso sistémico del Colegio Americano de Reumatología, se basa en 11 criterios propuestos en 1982 y modificados en 1997³. Con fines de identificación de pacientes en los ensayos clínicos, una persona tiene LES si cumple cuatro o más de los once criterios, en forma consecutiva o simultánea, durante cualquier intervalo de observación. (Ver ANEXO N° 1)

3.3 Índices de Actividad de Enfermedad^{4, 5, 6}

Existen varios índices para evaluar la actividad de la enfermedad:
El SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) Universidad de Toronto, 1992; el MEX-SLEDAI variante mexicana del SLEDAI desarrollado para países en desarrollo, que no considera algunas variables como el anti-DNA, complemento sérico, alteraciones visuales, cefalea lúpica, piuria, pero acentúa la proteinuria e incluye creatinina > 5mg/dl (Ver ANEXOS N° 2 y N° 3); el BILAG (British Isles Lupus Assesment Group Scale del Reino Unido y otros; que permiten evaluar la variación de una manifestación (aparición, incremento, disminución o desaparición) y da recomendaciones terapéuticas; utilizado principalmente en ensayos clínicos.

3.4 Índice de Daño⁷

Se considera el daño como la lesión tisular irreversible, resultado de la actividad de la enfermedad acumulada en el tiempo. Es medido por el índice de daño SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology). Ver ANEXO N° 4, que considera el cambio irreversible en un órgano o sistema presente por lo menos los 6 meses previos a la evaluación, producto de la enfermedad o tratamiento.

3.5 Ayuda Diagnóstica

La evaluación inicial incluye las pruebas hematológicas de rutina, de función renal, bioquímica sanguínea (incluyendo, aunque no limitado a hemograma, glucosa, úrea, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina, examen de orina); pruebas inmunológicas (que incluya anticuerpos antinucleares) y pruebas para descartar otras enfermedades reumáticas y no reumáticas, de acuerdo a la evaluación clínica.

Con la sospecha de lupus, el especialista ampliará la evaluación correspondiente utilizando pruebas de laboratorio especiales, imagenología, pruebas funcionales y estudios anatómo-patológicos pertinentes.

IV. ACTIVIDADES DE TRATAMIENTO

Es individualizado para cada paciente y según el estado del paciente al momento de la consulta. Las opciones terapéuticas se basan en la actividad y la severidad de la enfermedad.

4.1 Medidas Generales

- a) Relación médico-paciente continua
- b) Información y educación del paciente y la familia.
- c) Evaluaciones clínicas periódicas
- d) Medidas de apoyo psicológico y social.
- e) Fotoprotección
- f) Control de infecciones
- g) Control de factores de riesgo cardiovasculares
- h) Considerar vacunaciones necesarias.
- i) Planificación familiar
- j) Evitar uso de contraceptivos que contengan altas dosis de estrógenos

- k) Cuidados en la gestación (embarazo de alto riesgo)
- l) Control de otras comorbilidades

Hay que diferenciar el tratamiento del cuadro agudo de las estrategias a largo plazo. El uso de antimaláricos es recomendado en todo paciente con diagnóstico de lupus, salvo contraindicación o intolerancia.

De acuerdo a las manifestaciones clínicas y características individuales del paciente se elegirá el fármaco a usar. (Ver Anexo 5).

Estudios con niveles de evidencia I y II sólo han sido desarrollados para el compromiso renal y de sistema nervioso, para los compromisos de otros órganos y sistemas el nivel de evidencia es III o IV.

4.2 Síntomas Constitucionales

- a) Antiinflamatorios no esteroides, corticoides a dosis baja (fiebre).
- b) Antimaláricos, corticoides a dosis baja (fatiga).

4.3 Manifestaciones Cutáneas^{8,9}

- a) Evitar exposición a la luz ultravioleta
- b) Usar protector solar (Factor de Protección >30 SFP)
- c) Tratamiento de lesiones cutáneas:
 - Local:
 - Corticoides tópicos
 - Sistémico (para enfermedad severa o con compromiso sistémico o que no responde al tratamiento tópico):
 - Hidroxicloroquina 200-400mg/día, cloroquina 250mg/día.
 - Corticoides sistémicos
 - Metotrexate (7.5-20mg/semanal).
 - Dapsona 25-200mg/día,
 - Talidomida 100 mg/día
 - Retinoides: isotretinoína o acitretin (tiempo corto)
 - Micofenolato mofetil
 - Azatioprina
 - Ciclofosfamida

4.4 Artritis^{8,9,10,11}

- a) Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (por corto tiempo)
- b) Antimaláricos (Cloroquina 250 mg/d, Hidroxicloroquina 200-400mg/día).
- c) Corticoides orales a dosis baja o intraarticulares.
- d) Metotrexate (7.5-20mg/semanal).

4.5 Fenómeno de Raynaud^{8,9,12,13,14,15,16,17,18}

- a) Medidas Generales:
 - No fumar
 - Evitar exposición al frío
 - Abrigo adecuado

- b) Tratamiento Farmacológico (según severidad de la manifestación):
- Bloqueadores de los canales de calcio (Ejem: Nifedipino 20- 120mg/día)
 - Captopril 25-150mg/día
 - Sildenafil 25-100mg/d
 - Fluoxetina 20mg/d
 - Losartan 25-50mg/d
- c) Microcirugía vascular
- d) Simpatectomía

4.6 Serositis (pleuritis, pericarditis, ascitis) ^{8,9}

- Leve: AINES, particularmente Indometacina
- Severo: Prednisona 0.5-1mg/Kg/d; eventualmente megadosis de Metilprednisolona 0.5-1.0g/día x 3 días.
- Taponamiento cardíaco: Tratamiento quirúrgico

4.7 Compromiso Renal ^{8, 10, 19,20, 21}

La clasificación histológica de la nefritis lúpica se hace según los resultados de la biopsia renal (Ver ANEXOS 6, 7y 8), sin embargo el tratamiento puede hacerse en base a las manifestaciones clínicas, porque usualmente tienen buena correlación con la patología (ver anexo 9). La decisión de la realización de una biopsia renal se tomará de acuerdo al cuadro clínico del paciente y a la evaluación del médico tratante.

a) Tipo I y IIa:

Conducta expectante y control periódico de úrea, creatinina, depuración de creatinina, sedimento urinario, proteínas en orina 24 horas, C3, C4 y anti DNAdc.

b) Tipo IIb:

Prednisona dosis moderada (0.5mg/kg/día)

c) Tipo III y IV:

- **Terapia de Inducción:** ^{22, 23, 24, 25} (Ver ANEXO N° 10)
 - Pulsos de Metilprednisolona (MTP) 0.5-1 g EV/día por 3 días, y/o
 - Prednisona a dosis alta (1-2 mg/kg/día), por **4 semanas**, y luego disminución gradual hasta la mínima dosis que controle las manifestaciones de la enfermedad. Más:
 - “Pulsos” (infusión endovenosa) de Ciclofosfamida ó Micofenolato mofetil.
- **Terapia de Mantenimiento** ^{26, 27, 28}
 - Azatioprina 1.5 a 2mg/kg/día
 - Mofetil micofenolato 1g/día
 - Ciclofosfamida en pulsos EV cada 3 meses
 - Otras: Ciclosporina A <5mg/kg/día
- **Terapia para Nefritis Refractaria** ^{29, 30, 31, 32}

En pacientes con nefritis lúpica refractaria al tratamiento anterior y en pacientes con contraindicación de su uso y/o presencia de eventos adversos inaceptables se puede usar terapia biológica (rituximab), según el caso individualizado:

 - Rituximab 375mg/m² SC dosis por 4 dosis o 1g dosis por dos dosis.
 - Inmunoglobulina humana.

d) Tipo V ^{33, 34} (ANEXO N°11)

- Prednisona a dosis alta (1-2mg/kg/día)
- Terapia opcional adyuvante: Ciclosporina A, Ciclofosfamida EV.
Mofetil Micofenolato.

En caso de reactivación, considerar el reinicio de la terapia de inducción con corticoides vía oral o EV, asociada a bolos de Ciclofosfamida EV o Mofetil Micofenolato.

4.8 Compromiso del Sistema Nervioso ^{35,36,37 38, 39, 40, 41}

Se han descrito 19 síndromes neurológicos asociados a lupus (Ver ANEXO N°12). El uso de corticoides sistémicos e inmunosupresores está indicado cuando existan manifestaciones neuropsiquiátricas por el proceso inflamatorio o inmunológico (p.e. estado de confusión agudo, meningitis aséptica, mielitis, neuropatía craneal o periférica y psicosis), después de haber descartado causas infecciosas.

El inmunosupresor que ha demostrado utilidad para el manejo de lupus neuropsiquiátrico es ciclofosfamida (dosis 0.4- 0.75g/m², mensual por 12 meses). En casos refractarios, se podrá utilizar inmunoglobulina endovenosa (0.4g/kg/d por 5 días), ó rituximab (375mg/m² semanal por 4 semanas) o realizar plasmaféresis.

El empleo de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios está indicado cuando la manifestación clínica se relaciona a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, en especial en enfermedad cerebrovascular trombótica. En este caso, la anticoagulación crónica deberá mantener un INR entre 3.0 y 4.0. Podrá considerarse el uso de antiagregantes plaquetarios como prevención en pacientes asintomáticos con anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos a títulos moderados o altos.

Tratamiento concomitante*:

Dependiendo del cuadro clínico: anticonvulsivantes, antidepresivos, antibióticos, hipotensores, tratamiento de trastornos metabólicos, etc.

* **Con medicamentos del Petitorio Farmacológico.**

4.9 Trombocitopenia / anemia hemolítica ^{8, 42, 43, 44, 45, 46, 47}

Corticoides:

- a) Prednisona 1-2mg/Kg/d.
- b) Pulsos de Metilprednisolona según severidad.
- c) Según severidad pulsos de Ciclofosfamida (adecuado a protocolo).

Drogas alternativas:

- d) Danazol (200-1200mg/día)
 - e) Ciclosporina A (dosis ajustada al caso)
 - f) Rituximab 375mg/m² semanal por 4 semanas
 - g) Micofenolato Mofetil 500-2500mg/d
 - h) Azatioprina 1-3mg/kg/d
 - i) Inmunoglobulina intravenosa 0.4mg/kg/d por 5 días
- Esplenectomía: casos refractarios.

4.10 Compromiso de otros Órganos y Sistemas

Disfunción diafragmática, neumonitis, hemorragia alveolar, vasculitis mesentérica, serositis pleural severa, pancreatitis; según la severidad del cuadro clínico, podrá usarse dosis altas de corticosteroides VO, megadosis de metilprednisolona, citotóxicos (ciclofosfamida, azatioprina) y biológicos (Incorporados en el Petitorio Farmacológico).

4.11 Lupus Refractario

Manifestaciones clínicas diversas particularmente propias pero no exclusivas del LES severo (nefritis proliferativa, compromiso del SNC, plaquetopenia y/o anemia hemolítica autoinmune severas, neumonitis, vasculitis), caracterizadas por ser refractarias a los esquemas antes mencionados ó cuando existe contraindicación para el uso de esteroides y/o ciclofosfamida:

- a) Rituximab 375 mg/m² x 2 a 6 dosis semanales
- b) Inmunoglobulina endovenosa
- c) Plasmaféresis

4.12 Tratamiento Coadyuvante

- a) Control adecuado de la presión arterial
- b) Control de infecciones
- c) Control de dislipidemia
- d) Prevención de osteoporosis
- e) Programa de vacunación
- f) Apoyo dialítico en enfermedad renal terminal
- g) Trasplante renal
- h) Cirugía
- i) Tratamiento de otras complicaciones

4.13 Lupus y Embarazo ^{48, 49, 50, 51}

En la gestación hay mayor riesgo de reactivación o incremento de la actividad de la enfermedad lúpica. La actividad de la enfermedad, especialmente de la nefritis lúpica y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocian a un mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, abortos, pérdidas fetales, partos prematuros, retardo de crecimiento intrauterino y fetos de bajo peso.

Otro factor a evaluar en las pacientes gestantes es la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La, debido a que está asociado con un mayor riesgo de bloqueo cardíaco congénito.

El uso de prednisona y otros glucocorticoides no fluorados, azatioprina, ciclosporina A y dosis baja de aspirina; se pueden usar durante el embarazo dependiendo del cuadro clínico.

4.14 Síndrome Antifosfolípido Asociado a Lupus

El síndrome antifosfolípido (SAF), es una enfermedad protrombótica, autoinmune y sistémica, que se caracteriza por la asociación de trombosis vascular venosa y/o arterial, perdida fetal recurrente, a menudo acompañado de trombocitopenia leve a

moderada y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, anticoagulante lúpico o anti- β 2 glucoproteína 1).

El diagnóstico de SAF, se hace en base a la clasificación de Sapporo modificada. (Ver ANEXO N° 13)⁵²

a) Tromboprofilaxis Primaria^{53, 54}: Estrategias terapéuticas en el adulto sano y la embarazada con anticuerpos antifosfolípido positivo de forma persistente y sin antecedente de trombosis.

- Evitar o controlar factores de riesgo trombótico tales como: tabaquismo, sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, etc
- En todas las mujeres embarazadas con trombofilia y sin TEV previo, se sugiere vigilancia clínica estrecha durante el embarazo y después del parto.
- Prevención primaria de trombosis ^{52, 55} y pérdida de embarazo: Aspirina 75-150mg/d

b) Tromboprofilaxis secundaria: Intervenciones terapéuticas más eficaces y seguras ante un episodio de trombosis venosa y arterial.

Manejo de la Trombosis:^{38, 56, 57, 58, 59}

- Heparina de bajo peso molecular o no fraccionada durante 5 días en forma conjunta con Warfarina.
- Mantener INR entre 2-3 por 3-6 meses en primer episodio de trombosis.
- Anticoagulación prolongada y INR > 3 (rango 3.0-4.0) en trombosis arterial o venosa recurrente.
- El Acido Acetil Salicílico y anticoagulación oral, puede ser más efectiva que la sola administración de AAS, para la prevención secundaria de enfermedad vascular cerebral.

c) SAF en paciente Gestante.⁶⁰

El uso combinado de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular y Acido Acetil Salicílico, reduce el riesgo de trombosis y pérdida del embarazo, en mujeres con pérdidas fetales recurrentes.

V. ACTIVIDADES PARA EL SEGUIMIENTO Y CONTROL

5.1 Criterios de Respuesta y Remisión Clínica^{61, 62}

En la actualidad no existe consenso sobre la definición de remisión en lupus. Existen propuestas de criterios de remisión o respuesta completa en nefritis lúpica (Ver ANEXO N° 14)

5.2 Concepto de Reactivación de Enfermedad⁶³

Es el aumento medible de la actividad de la enfermedad en uno o más órganos y sistemas, que implique el empeoramiento o la aparición de nuevos signos y síntomas y/o de los valores de laboratorio. Debe ser considerada por el evaluador como

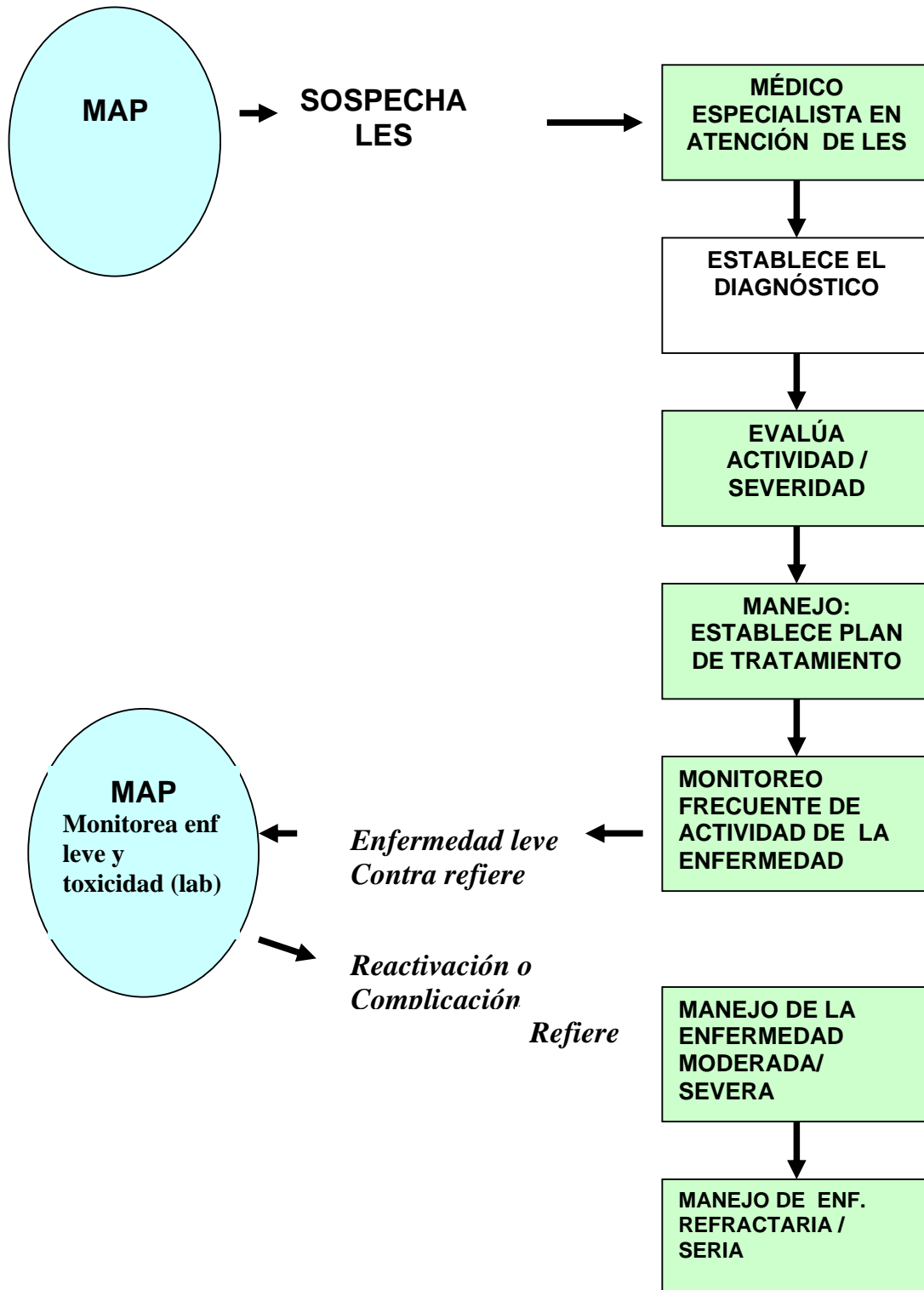
clínicamente significativa y debería haber por lo menos la consideración de un cambio o un incremento en el tratamiento.

5.3 Criterios de Respuesta Terapéutica

a) Características de Enfermedad LEVE:

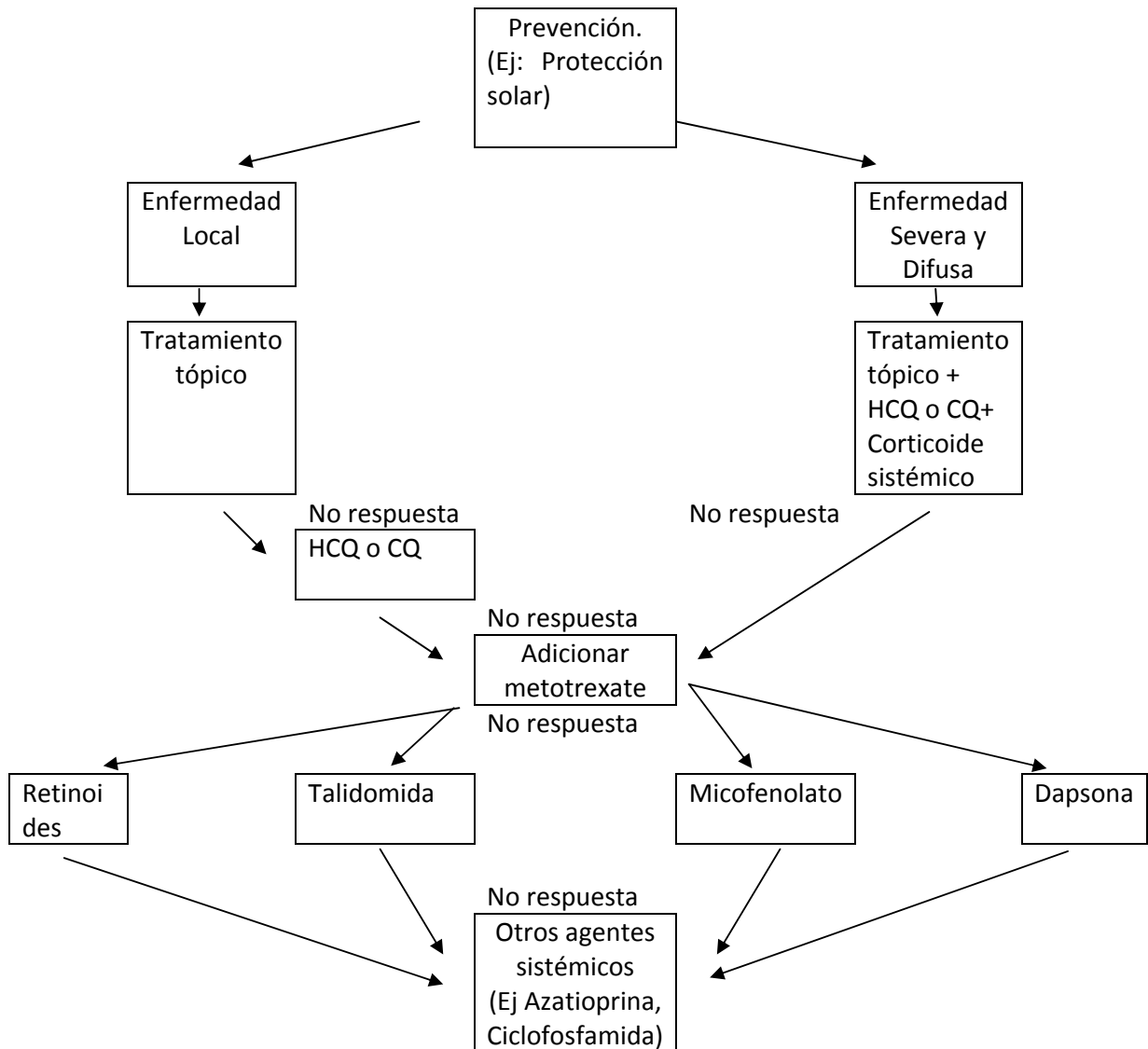
- El diagnóstico de LES está confirmado o es muy sospechoso.
- La enfermedad está clínicamente estable
- La enfermedad no amenaza la vida
- Los sistemas u órganos que pueden ser el blanco de la enfermedad tienen función normal y estable, incluyendo: Riñones, piel, articulaciones, sistema hematológico, pulmones, corazón, sistema gastrointestinal, sistema nervioso central.
- No hay toxicidad significativa por el tratamiento del LES.

VI. FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE ATENCION Y ALGORITMOS DE LAS DECISIONES CLINICAS



Adaptado de: Guidelines for Referral and Management of Systemic Lupus Erythematosus in Adults (ACR ad hoc Committee on SLE Guidelines. Arthritis and Rheumatism 1999; 42:1785-1796)

MANEJO TERAPÉUTICO DE MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LES



HCQ: Hidroxicloroquina
CQ: Cloroquina

VII. CRITERIOS DE ALTA, CONTROL, REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Alta de Hospitalización:	Cuando se resolvió el motivo de la hospitalización y continuar tratamiento ambulatorio en Nivel III (Hospitales IV, Hospitales Nacionales e Institutos).
Referencia:	Todo paciente con sospecha de lupus eritematoso sistémico; reactivación o complicación. Toda gestante con diagnóstico de LES
Descanso Médico (CITT):	Según el tipo de manifestación y la severidad del cuadro clínico.
Contrareferencia:	Con enfermedad leve o en remisión. Deberá ser controlado cada 6 a 12 meses en Hospital de Nivel III.

VIII. NIVELES DE ATENCION SEGÚN CAPACIDAD RESOLUTIVA

NIVEL DE ATENCION : II y III

8.1 Consulta Ambulatoria:

Los pacientes pueden ser atendidos en los niveles II y III, de acuerdo a lo establecido en la Red (siempre que exista reumatólogo). Los pacientes con enfermedad leve o enfermedad en remisión podrán ser atendidos en los niveles II.

Los pacientes con enfermedad activa que requieran terapia con inmunosupresores, con complicaciones o mujeres gestantes deben ser atendidos en el nivel III (más información en los puntos de referencia y contrarreferencia).

Manejo integral multidisciplinario encabezado por Reumatólogo, que incluye a las diversas especialidades según el compromiso de órganos y sistemas del paciente.

8.2 Hospitalización:

Pacientes con debut de enfermedad, pacientes con enfermedad activa que requieran evaluación, procedimientos o tratamientos especiales, pacientes con complicaciones derivadas del tratamiento o de la propia enfermedad.

8.3 Criterios de derivación a Reumatología desde Atención Primaria

Todo paciente con sospecha de lupus debe ser referido a nivel III para atención especializada.

8.4 Referencia del Nivel de Atención II al III:

Todo paciente con enfermedad activa, que requiera medicamentos inmunosupresores, mujer con lupus gestante y/o requiera el soporte de un manejo multidisciplinario de acuerdo a capacidad resolutive

8.5 Contrarreferencia:

Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico deben ser tratados en Centros Asistenciales del II y III niveles de atención que cuenten con Reumatólogo. De no contar con el mismo en el Centro de Adscripción correspondiente la referencia

deberá ser renovada con la periodicidad que determine el médico tratante y de acuerdo a la normatividad institucional vigente. Sólo podrán ser contrarreferidos al Centro de Adscripción que cuente con reumatólogos, aquellos pacientes con enfermedad en remisión o con actividad leve.

Los pacientes que se encuentren estables, pero que requieran medicamentos fuera de petitorio, terapia inmunosupresora y/o requieran tratamiento multidisciplinario deberán continuar en el Tercer Nivel de atención

IX. RECURSOS HUMANOS, DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO

9.1 Consulta externa

RECURSOS HUMANOS

- Equipo de Reumatólogos
- Personal Técnico del Servicio
- Secretaria Módulo de citas.
- Personal de Oficina de Referencias.
- Médicos de diferentes Especialidades para manejo multidisciplinario

INFRAESTRUCTURA: Consultorios Funcionales, en doble horario. Tópico o sala de examen de la especialidad

EQUIPAMIENTO: Varía de acuerdo a la complejidad, recursos humanos y capacidad resolutive

9.2 Hospitalización

RECURSOS HUMANOS

- Equipo de Reumatólogos Asistentes y/o Residentes
- Personal de Enfermería y Técnico del Servicio.
- Personal de Oficina de Admisión.
- Médicos de diferentes Especialidades para manejo multidisciplinario.

INFRAESTRUCTURA: Ambientes de Hospitalización, algunas habitaciones aisladas para pacientes inmunosuprimidos.

EQUIPAMIENTO: Camas y camillas bajas, servicios higiénicos con ayuda biomecánica, silla de ruedas disponibles, bomba de infusión y filtro, etc.

X. DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores certificamos no tener afiliación pasada o presente o cualquier compromiso con cualquier organización o entidad con un interés financiero directo, en los temas o en los datos analizados en la revisión de la presente Guía de Práctica Clínica.

Declaramos no ser empleados, directores ni accionistas de Laboratorios o Compañías proveedores de EsSalud, certificando la ausencia de conflictos de intereses de todos los participantes en la elaboración de la presente GPC.

DIFUSION Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUIA

La Oficina de Apoyo a la Gestión e Información de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información; será la responsable de la difusión de la presente Guía de Práctica Clínica y la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, será la responsable de la actualización cada dos años o en función de nuevas evidencias disponibles, en el marco de las políticas y requerimientos institucionales.

AGRADECIMIENTO

Presentamos la guía de práctica clínica de Lupus Eritematoso Sistémico en Essalud, desarrollada por un equipo de profesionales que participan día a día en el manejo de esta enfermedad en nuestra Institución. Mención especial tiene el equipo médico del Servicio de Reumatología del Hospital Rebagliati, cuya guía clínica sirvió de base como material de trabajo para el desarrollo de la presente. Hemos tenido además en consideración, referentes importantes de guías nacionales como internacionales aceptadas en el mundo científico.

Nuestro profundo agradecimiento a todos los profesionales de los Hospitales Edgardo Rebagliati Martins, Guillermo Almenara Irigoyen y Alberto Sabogal Soluguren que participaron en la elaboración y validación de la presente Guía Clínica, que con su aporte han hecho posible la realización de este documento técnico, que deberá ser usado como guía en el manejo del Lupus Eritematoso Sistémico en nuestra Institución.

XI. ANEXOS

ANEXO N° 1

**CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO*
(Colegio Americano de Reumatología).**

- | | |
|----------------------------------|---|
| 1. Rash Malar | Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencias malares que respeta pliegues nasolabiales. |
| 2. Lupus Discoide | Placas eritematosas elevadas, con escamas adherentes queratósica y tapones foliculares; en las lesiones antiguas puede haber cicatriz atrófica. |
| 3. Fotosensibilidad | Rash cutáneo como reacción inusual a la luz solar, referido por el paciente u observado por el médico. |
| 4. Úlceras Orales | Ulceración oral ó nasofaríngea, usualmente no dolorosa, observada por el médico. |
| 5. Artritis | No erosiva, que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la presión, tumefacción o derrame. |
| 6. Serositis: | a) Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o frote auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural; ó
b) Pericarditis: Documentada por ECG o frote o evidencia de derrame pericárdico. |
| 7. Alteración Renal | a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 g por día o mayor de 3+ si no se cuantifica, ó
b) Cilindros celulares de glóbulos rojos, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos. |
| 8. Alteraciones Neurológicas | Convulsiones y/o psicosis en ausencia de alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis, desorden electrolítico) o drogas que la causen. |
| 9. Alteraciones Hematológicas | Anemia hemolítica con reticulocitosis ó leucopenia menor de 4000 por mm ³ en dos o más ocasiones; ó linfopenia menor de 1500 por mm ³ ó trombocitopenia menor de 100,000 por mm ³ en ausencia de drogas agresoras. |
| 10. Alteraciones Inmunológicas** | Anti-DNA nativo en título anormal ó Anti-Sm anticuerpos antifosfolípidos positivo basado en:
1) Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, 2) Prueba positiva |

para anticoagulante lúpico usando un método estándar, ó 3) Prueba serológica para sífilis falso positivo, por lo menos durante 6 meses y confirmada por TPI (inmovilización de *Treponema pallidum*) o absorción fluorescente de anticuerpos anti-treponémicos.

11. Anticuerpos Antinucleares

Un título anormal por inmunofluorescencia u otro ensayo equivalente en cualquier momento y la ausencia de drogas que estén asociadas al síndrome de lupus inducido por drogas.

* Esta clasificación se basa en 11 criterios. Debiendo estar presentes por lo menos 4 de los 11 criterios propuestos, en forma seriada o simultánea durante cualquier intervalo de observación.

** El criterio N° 10 se modificó en 1997.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40; 1725.

ANEXO N° 2

INDICE DE ACTIVIDAD SLEDAI – 2K

Peso	variable	definición
8	Convulsiones	De inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.
8	Psicosis	Capacidad alterada para desarrollar actividades cotidianas del día a día. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones de contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o conducta catatónica. Excluir uremia y causas secundarias a drogas.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función intelectual de inicio rápido y características clínicas fluctuantes, incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente, más por lo menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
8	Trastorno visual	Cambios retinianos por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragia coroidea o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o causas secundarias a drogas.
8	Trastorno de nervios craneales	Inicio de neuropatía sensitiva o motora que involucra nervios craneales. Incluye vértigo debido a Lupus.
8	Cefalea por lupus	Cefalea severa, persistente; puede ser tipo migraña, pero NO DEBE responder a analgésicos narcóticos.
8	Accidente cerebrovascular	De inicio reciente: Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Úlceras, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infarto periungueal, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
4	Artritis	> o Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (sensibilidad, tumefacción o derrame).
4	Miositis	Debilidad y dolor muscular proximal con CPK/aldolasa elevado o cambios de EMG o biopsia que indican miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros granulares o eritrocíticos.
4	Hematuria	Más de 5 G por campo. Excluir cálculos u otros.
4	Proteinuria	Mayor de 0,5 g/24h. de inicio reciente o incremento > de 0,5g/24h.
4	Piuria	Más de 5 leucocitos por campo. Excluir infecciones.
2	Rash	De inicio reciente o recurrencia de rash de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	De inicio reciente o recurrencia de pérdida de cabello anormal parche o difuso.
2	Úlcera de mucosas	De inicio reciente o recurrencia de úlcera nasal u oral.
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico y por lo menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por EKG o ecocardiograma.
2	Hipocomplementemia	Disminución en CH50, C3, C4 por debajo de límite inferior normal del laboratorio.
2	Actividad del ADN	Actividad > del 25% por prueba de Farr o por encima del rango normal de laboratorio.
1	Fiebre	> 38° C Excluir causa infecciosa.
1	Trombocitopenia	< 100,000/mm ³ . Excluir causas secundarias a drogas.
1	Leucopenia	< 3000/mm ³ . Excluir causas secundarias a drogas.

ANEXO N° 3 INDICE DE ACTIVIDAD: MEX-SLEDAI

Calificación	Descriptor	Definición
(8) Trastorno neurológico	Psicosis	•Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.
	Evento Vascular Cerebral	•Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
	Convulsiones	•De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome orgánico cerebral	• Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.
(6) Trastorno renal	• Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL.	
(4) Vasculitis	•Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.	
(3) Hemólisis / Trombopenia	Hb<12 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3 %. < 100.000 plaquetas, no debida a drogas u otras causas	
(3) Miositis	• Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.	
(2) Artritis	• Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular	
(2) Afección cutánea	• Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.	
(2) Serositis	• Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. • Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra abdominales).	
(1) Fiebre. Fatiga	• Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso • Fatiga inexplicable	
(1) Leucopenia.Linfopenia	• Leucocitos < 4 000 x mm ³ , no secundario al uso de drogas • Linfocitos < 1200 x mm ³ no secundario al uso de drogas	
Puntaje total del Índice Mex-SLEDAI: LES activo > de		9: cuando el médico evalúa al paciente 7: cuando el médico evalúa la historia clínica

Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices. J Rheumatol 1992;19:1551-8

ANEXO N° 4

INDICE DE DAÑO PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: SLICC / ACR
(Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology)

Fecha: _____

Daño: Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso.

Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.

ITEM	Valor	Puntuación
<i>Ocular (cualquier ojo, por evaluación clínica)</i>		
• Catarata ¹	1	
• Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1	
<i>Neuro psiquiátrico</i>		
• Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1	
• Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
• ACV ⁶ (valor 2 si >1)	1 (2)	
• Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica)	1	
• Mielitis transversa ⁸	1	
<i>Renal</i>		
• Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
• Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
• Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3	
<i>Pulmonar</i>		
• Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo de VD)	1	
• Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
• Pulmón encogido (Rx)	1	
• Fibrosis pleural (Rx)	1	
• Infarto pulmonar (Rx)	1	
• Resección por causa distinta de neoplasia	1	
<i>Cardio vascular</i>		
• Angina o <i>bypass</i> coronarios	1	
• Infarto de miocardio (valor 2 si > 1)	1 (2)	
• Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
• Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	
• Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<i>Sistema Vascular Periférico</i>		
• Claudicación durante 6 meses	1	
• Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
• Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Valor 2 si > 1 localizada	1 (2)	

	• Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venosa)	1	
<i>Gastro intestinal</i>			
	• Infarto o resección de duodeno “terminal”, bazo, hígado vesícula biliar por cualquier causa. Valor 2 si > 1	1 (2)	
	• Insuficiencia mesentérica	1	
	• Peritonitis crónica	1	
	• Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<i>Músculo esquelético</i>			
	• Atrofia muscular o debilidad	1	
	• Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
	• Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
	• Necrosis avascular. Valor 2 si > 1	1 (2)	
<i>Cutáneo</i>			
	• Alopecia crónica cicatricial	1	
	• Cicatrices extensas	1	
	• Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
	<i>Insuficiencia gonadal prematura</i>	1	
	<i>Diabetes Mellitus (indistintamente del tratamiento)</i>	1	
	<i>Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1</i>	1 (2)	
	Total		

¹ **Catarata:** Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por examen oftalmoscópico.

² **Cambios en la retina:** Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. **Atrofia óptica:** Documentada por examen oftalmoscópico.

³ **Afectación cognitiva:** Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.

⁴ **Psicosis mayor:** Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

⁵ **Convulsiones:** Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

⁶ **ACV:** Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.

⁷ **Neuropatía:** Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

⁸ **Mielitis transversa:** Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal.

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9.

ANEXO N° 5

INDICACIONES Y MONITOREO RECOMENDADO PARA LAS DROGAS USADAS EN LES

Medicamento	Indicaciones	Efecto Adverso que requiere monitoreo	Evaluación	Monitoreo clínico	Monitoreo de laboratorio
AINES	Síntomas constitucionales, artritis, serositis	Sangrado digestivo, toxicidad hepática y renal, hipertensión	Hemograma, creatinina, examen de orina, TGP, TGO	Melena, dispepsia, náuseas/vómitos, dolor abdominal, disnea, edemas	Hemograma y creatinina anuales
Corticoides	Casi todas las manifestaciones clínicas a dosis variables	Hipertensión, hiperglicemia, dislipidemia, hipokalemia, osteoporosis, necrosis avascular, catarata, aumento de peso, infecciones, retención hídrica	Presión arterial, densitometría ósea, glucosa, potasio, colesterol, triglicéridos	Poliuria, polidipsia, edemas, disnea, presión arterial, cambios visuales, dolor óseo	Tira urinaria para glucosa, colesterol anual, densitometría anual
Hidroxicloroquina	Todos los pacientes con lupus deben recibir antimaláricos.	Daño macular	Ninguno a menos que el paciente tenga >40 años o tenga daño ocular previo	Cambios visuales	Fondo de ojo y campos visuales cada 6 a 12 meses
Ciclofosfamida	GN lúpica III, IV o V, compromiso neuropsiquiátrico (según manifestación), trombocitopenia, anemia hemolítica, Disfunción diafragmática, neumonitis, hemorragia alveolar, vasculitis mesentérica, serositis pleural severa, pancreatitis.	Mielosupresión, enfermedad mieloproliferativa, neoplasia, inmunosupresión, cistitis hemorrágica, infertilidad secundaria	Hemograma, examen de orina	Síntomas de mielosupresión, hematuria, infertilidad	Hemograma y examen de orina mensuales, citología y PAP urinario anual de por vida

GPC DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Azatioprina	Manifestaciones cutáneas, GN lúpica, trombocitopenia, anemia hemolítica, compromiso de otros órganos y sistemas	Mielosupresión, hepatotoxicidad, enfermedades linfoproliferativas	Hemograma, creatinina, TGP o TGO	Síntomas de mielosupresión	Hemograma cada 2 semanas si hay cambio de dosis, luego cada 1-3 meses, TGO anual, PAP a intervalos regulares
Metotrexate	Manifestaciones cutáneas, artritis	Mielosupresión, fibrosis hepática, cirrosis, infiltrados y fibrosis pulmonar.	Hemograma, Rx de tórax, serología para hepatitis B y C si alto riesgo, TGO, albúmina, creatinina	Síntomas de mielosupresión, disnea, náuseas, vómitos, úlceras orales	Hemograma, TGO o TGP, albúmina, creatinina en forma periódica.
Micofenolato Mofetil	Manifestaciones cutáneas, GN lúpica, trombocitopenia, anemia hemolítica.	Mielosupresión, inmunosupresión	Hemograma, creatinina	Síntomas de mielosupresión	Hemograma, glucosa, TGO, TGP.

Adaptado de: Guidelines for Referral and Management of Systemic Lupus Erythematosus in Adults (ACR ad hoc Committee on SLE Guidelines. A&R 1999; 42:1785-1796

ANEXO N° 6

CLASIFICACION MORFOLOGICA DE NEFRITIS LUPICA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (versión revisada 1995)

Clase	Descripción
I	Glomérulo normal A. Normal (mediante todas las técnicas) B. Normal por microscopía de luz, pero se observan depósitos a la microscopía electrónica o inmunofluorescencia.
II	Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía) A. Engrosamiento mesangial y/o leve hipercelularidad (+) B. Moderada hipercelularidad (++)
III	Glomerulonefritis focal y segmentaria (asociada con alteraciones mesangiales leves moderadas) A. Lesiones necrotizantes activas B. Lesiones activas y esclerosantes C. Lesiones esclerosantes
IV	Glomerulonefritis difusa (proliferación mesangial severa, endocapilar o mesangiocapilar y/o depósitos subendoteliales extensos. Los depósitos mesangiales están presentes invariablemente, y son frecuentes los depósitos subepiteliales, los cuales pueden ser numerosos) A. Sin lesiones segmentarias B. Con lesiones necrotizantes activas C. Con lesiones activas y esclerosantes D. Con lesiones esclerosantes
V*	Glomerulonefritis membranosa difusa A. Glomerulonefritis membranosa pura B. Asociada con lesiones de categoría II (a o b)
VI	Glomerulonefritis esclerosante avanzada

* En la versión previa de esta clasificación, la glomerulonefritis membranosa acompañada por lesiones proliferativas en asas capilares fue clasificada como V.C / V.D. En la versión modificada, estas formas se categorizan en la clase IV.

Cohen J., Harrington J., Madias N. Lupus Nefritis. *Kidney International*, 1997;52:538-558.

ANEXO N° 7

CLASIFICACION DE LA NEFRITIS LUPICA DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE NEFROLOGÍA/ SOCIEDAD DE PATOLOGÍA RENAL 2003

Clase I: Nefritis lúpica con cambios mesangiales mínimos

Glomérulos normales en microscopía óptica, depósitos de inmunocomplejos mesangiales en la inmunofluorescencia

Clase II: Nefritis lúpica mesangial proliferativa

Hiper celularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matri mesangial por microscopía de luz, con depósitos inmunes mesangiales. Pueden observarse depósitos inmunes subendoteliales o subepiteliales aislados visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía de luz.

Clase III: Nefritis lúpica focal

Focal activa o inactiva. Glomerulonefritis extra o endocapilar segmentaria o global, que afecta <50% de todo el glomérulo, típicamente con depósitos inmunes focales subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales.

- (A) Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal
- (A/C) Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante
- (C) Lesiones crónica inactivas con esclerosis glomerular: nefritis lúpica focal esclerosante.

Clase IV: Nefritis lúpica difusa

Activa o inactiva difusa. Glomerulonefritis extra o endocapilar segmentaria o global que compromete >50% del glomérulo, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin proliferación mesangial. Esta clase se divide en nefritis lúpica (NL) segmentaria difusa (IV-S) cuando >50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias y en NL difusa global (IV-G) donde >=50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que compromete menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asas de alambre, pero con leve proliferación glomerular o sin ella.

- Clase IV-S (A) Lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria
- Clase IV-G (A) Lesiones activas: NL proliferativa difusa global
- Clase IV-S (A/C) Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa segmentaria
- Clase IV-S (A/C) Lesiones activa y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa global
- Clase IV-S (C) Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: NL esclerosante difusa segmentaria
- Clase IV-G (C) Lesiones inactivas con esclerosis: NL esclerosante difusa global.

Clase V: Nefritis lúpica membranosa

Depósito inmunes subepiteliales segmentarias o globales o sus secueelas morfológicas por microscopía de luz, microscopía electrónica o inmunofluorescencia con o sin alteraciones mesangiales. NL clase V puede ocurrir en combinación con la clase III o IV, en tal caso pueden diagnosticarse ambas dentro de la clase IV.

Clase VI: Nefritis lúpica esclerosante avanzada

Mayor o igual al 90% de los glomérulos están esclerosados globalmente sin actividad residual.

Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. Arch Pathol Lab Med. 2009 Feb;133(2):233-48.

ANEXO N° 8

SISTEMA DE PUNTAJE EN LA EVALUACIÓN DE LA PATOLOGÍA RENAL

Indice de Actividad	Indice de Cronicidad
---------------------	----------------------

Anormalidades Glomerulares

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. Proliferación celular | 1. Esclerosis glomerular |
| 2. Necrosis fibrinoide
cariorrexis | 2. Crecientes fibrosas |
| 3. Crecientes celulares | |
| 4. Trombos hialinos,
asas de alambre | |
| 5. Infiltración leucocitaria | |

Anormalidades Túbulointersticiales

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------|
| 1. Infiltración de células mononucleares | 2. Fibrosis intersticial | 3. Atrofia tubular |
|--|--------------------------|--------------------|

Gradación semicuantitativa sobre una escala del 0, 1, 2 ó 3 (ausente, leve, moderada y severa, respectivamente).

La necrosis fibrinoide y las crecientes celulares se multiplican por 2. El puntaje máximo para el índice de actividad es 24, y para el índice de cronicidad es 12.

Austin III HA., Muenz LR., Joyce KM. Prognostic Factors in Lupus Nephritis: Contribution of Renal Histologic Data. Am J Med 1983;75:382-391

ANEXO N° 9

Correlación entre hallazgos clínicos y de laboratorio y clasificación patológica en pacientes con nefritis lúpica

	IIA	IIB	III	IV	V	Túbulo intersticial	Infección	Inducida por drogas
Síntomas	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Falla renal Síndrome nefrótico	Síndrome nefrótico	Ninguno	Disuria	Falla renal (raro)
Hipertensión	Ninguno	Ninguno	±	Común	Inicio tardío	Inicio tardío	Inicio tardío	Ninguno
Proteinuria (g/d)	Ninguno	<1	<2	1-20	3.5-20	±	±	±
Hematuria	Ninguno	5-15	5-15	Muchos	Ninguno	±	±	Ninguno
Leucocituria	Ninguno	5-15	5-15	Muchos	Ninguno	±	Muchos	Ninguno
Cilindros	Ninguno	Ninguno	±	±	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tasa de filtración glomerular	Normal	Normal	60-80	<60	Normal	Normal	Normal	Normal o ↓
CH50	Normal	±↓	↓	↓↓	Normal	Normal	Normal	Normal
C3	Normal	±↓	↓	↓↓	Normal	Normal	Normal	Normal
AntiDNAdc	Normal	±↑	↑	↑↑	Normal	Normal	Normal	Normal
Complejos inmunes	Normal	±↑	↑	↑↑	Normal	Normal	Normal	Normal

±: Ocasional, escasas cantidades, ↑: incremento leve, ↑↑: incremento marcado, ↓: descenso leve, ↓↓: Descenso marcado
Firestein GS, Budd RC, Harris Jr HD, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS. Kelley's Textbook of Rheumatology. Saunders Ed. 8th Edition. 2008

ANEXO N° 10

MANEJO DE LA NEFRITIS LÚPICA (III y IV)

a) Terapia de Inducción

La inducción es el periodo de terapia intensiva con el objetivo de lograr una respuesta clínicamente significativa y sostenida en el paciente con enfermedad activa.

La terapia de inducción comprende el uso de corticoides intravenosos (IV) y/o orales, Ciclofosfamida IV u oral o Micofenolato Mofetil oral para los pacientes con nefritis lúpica III o IV.

La duración del periodo de inducción varía dependiendo de la severidad de enfermedad, pero debe continuar al menos 3 meses y puede extenderse a más de 6 meses si el paciente aún permanece con enfermedad activa.

Si existiera una proteinuria significativa ($> 0.5\text{gr/d}$) se debe agregar un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y/o un antagonista del receptor de angiotensina (ARA 2) para reducir la excreción urinaria y proteger la función renal²⁰ (Nivel Ia)

***Protocolo de pulsos de Ciclofosfamida (CF)^{21,22} (Nivel Ib)**

- 1) El primer pulso deberá administrarse hospitalizado, los siguientes podrán ser ambulatorios de acuerdo al caso.
- 2) Determinación de niveles de leucocitos y descartar infección activa.
- 3) Deberá indicarse hidratación pre y post-pulso, puede ser intravenosa u oral..
- 4) Administrar un antiemético intravenoso (Dimenhidrinato, Ondansetrón o Metoclopramida) como premedicación y posterior a la infusión de Ciclofosfamida.
- 5) En forma opcional se puede administrar Mesna intravenosa para evitar la toxicidad vesical. Se usa del 60 al 120% de la dosis de Ciclofosfamida dividida en tres dosis (0 – 4 -8 horas).
- 6) En pacientes con imposibilidad de mantener un débito urinario adecuado (30ml/hora u 800ml/24horas) se debe monitorizar el balance hídrico y, de considerarse, usar diuréticos. De igual modo, se debe considerar el uso de diuréticos cuando hay una disminución del débito urinario en pacientes con oliguria paradójica luego de pulsos de MTP.
- 7) En estos casos se debe considerar irrigación vesical estándar por medio de una sonda Foley de triple vía con por lo menos 3 litros por 24 horas para minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica.
- 8) Dosis inicial: 500mg de Ciclofosfamida o 500mg/m²;
- 9) Administrar en infusión con solución salina o dextrosa, a pasar en 30 a 60 minutos.
- 10) Las siguientes dosis serán de 500- 1000mg/m² de superficie corporal.
- 11) Las siguientes dosis se incrementarán en un 25% de la dosis previa, hasta llegar a 1000mg/m² SC, dosis que se mantendrá hasta el final del tratamiento.
- 12) Los primeros seis pulsos se administrarán mensualmente (mínimo cada 3 semanas en pacientes con enfermedad extremadamente agresiva).
- 13) Puede administrarse 500mg en dosis estándar cada 2 semanas por 6 pulsos en forma alternativa.
- 14) Cumplidos éstos, la administración será trimestral, para el mantenimiento.
- 15) Tanto la administración mensual como la trimestral podrán ser ampliadas si es que existiera algún criterio de actividad renal. Se administrarán pulsos trimestrales de CF por lo menos hasta un año después de lograda la remisión, definida como: sedimento urinario inactivo, reducción de proteinuria por debajo del rango nefrótico (idealmente menor de 1g/día), normalización del complemento sérico (e idealmente del Anti-DNA) y un estado de mínima actividad o inactividad extrarrenal del lupus.
- 16) Recomendar al paciente no postergar el deseo de micción e incrementar su frecuencia durante y después del pulso.
- 17) Exámenes de laboratorio a considerar durante el tratamiento:
 - a) Hemograma y examen de orina previos al pulso
 - b) Depuración de creatinina cada dos meses.
 - c) Proteínas orina 24 horas cada dos meses
 - d) Complemento sérico cada dos meses

18) Monitorizar el recuento de leucocitos entre los 10 y 14 días después de administrado el pulso. Los recuentos absolutos de leucocitos y neutrófilos no deberán ser menores de 2000 x mm³ y 1000 x mm³ respectivamente. Si estuvieran éstos en niveles menores a los señalados, la dosis siguiente se reducirá en un 25%. No se aplicará el siguiente pulso si los valores de leucocitos y neutrófilos no regresan a valores normales.

19) Se considerará también reducción de dosis en caso de efectos adversos, tales como alopecia, diarreas o náuseas y vómitos severos.

***Protocolo de infusión de Ciclofosfamida modificado de Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed**

Euro-lupus Nephritis Trial²³ (Nivel Ib)

Evaluó la respuesta al tratamiento de la nefritis proliferativa al comparar dosis altas de ciclofosfamida endovenosa (1gramo/m²SC por 6 meses y posteriormente cada 3 meses) vs dosis baja de ciclofosamida endovenosa (dosis fija de 500mg cada 15 días por tres meses). En ambos brazos se administró azatioprina (2mg/kg/día) dos semanas luego del último pulso de ciclofosfamida. En un seguimiento a 10 años se concluyó que no existe diferencia en la eficacia en ambos grupos. Con base a los hallazgos descritos el la administración del "Régimen Euro-Lupus" se sugiere la administración de dosis baja de ciclofosfamida seguida de azatioprina en el tratamiento de la nefritis proliferativa

b) Terapia de Mantenimiento

En el tratamiento de inducción y mantenimiento de la glomerulonefritis lúpica proliferativa, se puede recomendar el uso secuencial de inmunosupresores. Específicamente la administración mensual de:

- Ciclofosfamida endovenosa durante un periodo de 6 meses, seguida de la administración de bolos de Ciclofosfamida trimestral, Micofenolato Mofetil (500-3000mg/d) o Azatioprina (1-3mg/kg/día) (Grado de recomendación A)²⁵
- Ciclofosfamida en infusión endovenosa (pulsos) cada tres meses
- La administración de Azatioprina²⁵ (Recomendación B) a dosis baja como terapia de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica proliferativa reduce el riesgo de exacerbación renal. Es un inmunosupresor relativamente seguro y ampliamente utilizado como ahorrados de esteroides. Tiene la ventaja de que puede ser usado durante la gestación.
- El uso de Micofenolato Mofetil²⁴ (Nivel Ia) es una intervención farmacológica efectiva y eficaz para inducir la remisión completa en pacientes con nefropatía lúpica en comparación con bolos de ciclofosfamida. La administración de micofenolato mofetil puede ser considerado una alternativa de tratamiento para la inducción de la remisión de la nefritis lúpica en pacientes sin disfunción renal grave o en pacientes que no responden o no toleran el tratamiento convencional con ciclofosfamida. La dosis sugerida es 1-3 g/d (30 mg/k/d) durante 6 meses (terapia de inducción) y 1g/d (15 mg/k/d) por 12 a 18 meses (mantenimiento).

c) Otras Alternativas

- **Rituximab**^{28, 29}(Nivel IIa): la administración de rituximab en dosis de 1gramo cada 15 días por 2 semanas ó 375m²/SC semanalmente por 4 semanas puede ser considerado como una alternativa terapéutica en pacientes con nefropatía lúpica activa y refractaria al tratamiento convencional.
- **Tacrolimus**³⁰(Nivel Ib): el uso de tacrolimus en el manejo de nefropatía lúpica refractaria puede ser una opción válida de acuerdo a diversos estudios abiertos y un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo donde se evidencia mejoría significativa de la proteinuria, albúmina sérica y C3 en comparación a los niveles basales. La dosis empleada va de 0,04-0,1mg/kg/día en una sola dosis por la noche.
- **Ciclosporina A**²⁷ (Recomendación A): la admnistración de ciclosporina A puede ser considerada como una opción para el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica, especialmente de la proteinuria grave. Se debe vigilar sus efectos adversos e interacciones medicamentosas.
- **Inmunoglobulina IV**³¹(Recomendación C): su uso está reservado a situaciones especiales de pacientes con LES que no han respondido a otros tratamientos.

ANEXO N° 11

***MANEJO DE LA NEFRITIS LÚPICA (V) Nefritis Tipo V** ^{32, 33}

Nefropatía Membranosa (Grado de recomendación D)

- a. Nefropatía mixta membranosa y proliferativa, se debe tratar como nefritis Proliferativa.
- El tratamiento de primera línea es usualmente altas dosis de prednisona en días alternos (por ej 1-2mg/kg) por 2 meses; disminución gradual a +/- 0.25mg/kg en días alternos en 3 a 4 meses.
 - Terapia opcional adyuvante:
 - Ciclosporina A, 3- 5 mg/kg/día
 - Pulso de Ciclofosfamida < o =1g/m²sc cada 1-3 meses
 - Ciclofosfamida oral 2mg/kg/día
 - Micofenolato Mofetil 1-3 gr/día por 12-24 meses
 - Metilprednisolona: Pulsos de Metilprednisolona, 1 g/día por 3 días, seguidos de 27 días con Prednisona (0.5mg/kg/día) durante los meses 1, 3 y 5.

- b. Nefropatía membranosa con proteinuria en rango nefrótico.

Nefropatía membranosa con proteinuria en rangos no nefróticos:

- Tratar de acuerdo a actividad de enfermedad extrarrenal; monitorizar cuidadosamente en busca de evidencias de progresión a síndrome nefrótico o a nefropatía mixta: membranoproliferativa.

- c. Terapia concomitante:

- Control agresivo de la Hipertensión, uso de IECA y/o ARA2, debido a su efecto hemodinámico adicional de disminuir la proteinuria.
- Hipolipemiantes si la hipercolesterolemia persiste por más de 3 meses.

*Modificado de Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):65-71.

ANEXO N° 12

SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO³⁴

1. Síndrome de confusión agudo

Criterios diagnósticos:

Trastorno de conciencia o del nivel de alerta, caracterizado por una disminución en la habilidad de enfocar, mantener o cambiar la atención, y uno o más de los siguientes, desarrollados en un corto periodo de tiempo (días u horas) y que tienden a fluctuar durante el día:

- a. Cambio agudo o subagudo en la cognición, que puede incluir déficit de la memoria o desorientación.
- b. Cambios en el comportamiento, humor o afecto (por ejemplo, hiperactividad, inversión del ciclo sueño/vigilia, apatía, labilidad emocional, etc).

Exclusiones:

- a. Enfermedad mental o neurológica primaria no relacionada a LES
- b. Trastornos metabólicos
- c. Delirium inducido por sustancias o drogas
- d. Infecciones cerebrales.

2. Polirradiculopatía aguda inflamatoria desmielinizante (Síndrome Guillian-Barré)

Criterios Diagnósticos: según características clínicas:

- a. Polirradiculoneuropatía progresiva, habitualmente ascendente y predominantemente motora, cuyo pico habitualmente se alcanza a los 21 días o menos.
- b. Pérdida de reflejos.
- c. Simétrico, puede envolver tronco y causar falla respiratoria.
- d. Líquido céfalo raquídeo
- e. Proteinorraquia sin pleocitosis

3. Estudio de conducción nerviosa incluyendo evaluación de onda F, con al menos 1 anormalidad en al menos 3 nervios.

Las anormalidades son:

- a. Bloqueo de conducción en el cual la amplitud del componente muscular del potencial de acción disminuye cuanto más proximal es el sitio de estimulación del nervio
- b. Ondas F ausentes o prolongadas.
- c. Disminución de la velocidad de conducción
- d. Prolongación de latencias distales

Exclusiones:

- a. Desorden agudo de la médula espinal
- b. Botulismo
- c. Poliomiélitis y otras infecciones
- d. Miastenia gravis aguda

4. Trastorno de ansiedad

Presencia de ambos:

- a. Ansiedad prominente, desorden de pánico, ataques de pánico, obsesiones o compulsiones.
- b. El disturbo causa distress clínicamente significativo o alteración en el funcionamiento social, ocupacional u otro importante.

Exclusión

- a. Trastorno de adaptación con ansiedad
- b. Ansiedad inducida por drogas o sustancias
- c. Ansiedad ocurrida exclusivamente durante el curso de un estado de confusión agudo, trastorno del humor o psicosis

5. Meningitis Aséptica

Criterios diagnósticos:

- a. Cefalea de inicio agudo o subagudo, con fotofobia, rigidez de nuca y fiebre
- b. Signos de irritación meníngea
- c. Líquido céfalo raquídeo anormal.

Exclusión:

Inflamación de meninges o sistema nervioso central debido a:

- a. Infección por bacteria, micobacteria, virus, hongos o parásitos.
- b. Hemorragia subaracnoidea.
- c. Neoplasia (leucemia, linfoma o carcinoma) o enfermedad granulomatosa (sarcoidosis)
- d. Medicación: AINES, inmunoglobulinas endovenosas, azatioprina, etc.

6. Desorden Autonómico

Síntomas o respuesta anormal a las pruebas de provocación:

- a. Respuesta de la presión arterial al ponerse de pie, con caída de presión arterial menor a 30/155 mm Hg (sistólica/diastólica)
- b. Respuesta de la frecuencia cardiaca a ponerse de pie con incremento de 11 a 29 latidos/minuto
- c. Variación de frecuencia cardiaca con respiración, frecuencia cardiaca máxima menos mínima menor a 15 latidos por minuto, índice de frecuencia cardiaca en espiración/inspiración menor a 1.2
- d. Índice de valsalva: menor a 1.4
- e. Prueba del sudor: Sudor en todo el cuerpo y extremidades

Exclusión:

- a. Síndrome de Lambert-Eaton con disfunción autonómica
- b. Medicación: Antidepresivos tricíclicos
- c. Envenenamiento: Organofosforados
- d. Síndrome Shy-Drager

7. Enfermedad cerebrovascular

Criterios diagnósticos:

- a. Evento vascular cerebral: Déficit neurológico focal agudo, con persistencia mayor de 24 horas (o que dure menos de 24 horas, pero con una anomalía en tomografía o resonancia magnética consistente con los síntomas y hallazgos físicos).
- b. Ataque isquémico transitorio: Déficit neurológico focal agudo, con resolución clínica dentro de las 24 horas (sin la lesión correspondiente en tomografía o resonancia magnética).
- c. Enfermedad crónica multifocal: Deterioro neurológico recurrente o progresivo atribuible a enfermedad cerebrovascular
- d. Enfermedad subaracnoidea o intracraneal: Sangrado demostrado por líquido céfalo raquídeo o hallazgos en tomografía o resonancia magnética.
- e. Trombosis del seno venoso: Déficit neurológico focal agudo, con presencia de incremento de presión intracraneal.

Exclusión:

- a. Infecciones que ocupan espacio en sistema nervioso central.
- b. Tumor intracraneal
- c. Trauma
- d. Malformación vascular
- e. Hipoglicemia

8. Disfunción cognitiva

Criterios diagnósticos: Alteración documentada en uno o más de los siguientes dominios cognitivos:

- a. Atención simple
- b. Atención compleja
- c. Memoria
- d. Procesamiento visual-espacial
- e. Lenguaje
- f. Razonamiento, resolución de problemas
- g. Velocidad psicomotora
- h. Funciones ejecutivas (planeamiento, organización, secuenciamiento)

El déficit cognitivo representa una pérdida significativa de un nivel previo de funcionamiento (si es conocido). El déficit cognitivo puede causar varios grados de alteración en el funcionamiento social, educacional u ocupacional, dependiendo de la función alterada y el grado de alteración.

9. Síndrome Desmielinizante

Criterios diagnósticos

Dos o más de los siguientes ocurridos en distintos momentos o uno de los siguientes que ocurra al menos en dos momentos distintos:

- Múltiples áreas discretas de daño en la sustancia blanca dentro del sistema nervioso central, causando alteración sensitiva y motora en una o más extremidades.
- Mielopatía transversa
- Neuropatía óptica
- Diplopía debido a parálisis de nervios o a oftalmoplejia internuclear
- Enfermedad de tronco cerebral con vértigo, vómitos, ataxia, disartria o disfagia
- Otras parálisis de nervios craneales

Exclusión:

- Infecciones (tuberculosis, HTLV-I, HIV, CMV, Borrelia, etc)
- Deficiencia de vitamina B12.

10. Cefaleas

Migraña

Migraña sin aura: Cefalea recurrente, idiopática, manifestada como ataques que duran 4 a 72 horas. Las características típicas son localización unilateral, tipo pulsátil, intensidad moderada a severa, que se agrava por la actividad física rutinaria, y está asociada con náuseas, vómitos, foto y fonofobia. Por lo menos 5 ataques completan el criterio.

Migraña con aura: Idiopática, desorden recurrente manifestado por ataques de síntomas neurológicos localizables en la corteza cerebral o en el tronco cerebral, que habitualmente se desarrollan gradualmente en 5 a 20 minutos y que duran menos de 60 minutos. Cefalea, náusea y/o fotofobia habitualmente siguen a los síntomas de aura neurológica directamente o después de un intervalo de menos de 1 hora. La cefalea habitualmente dura 4-72 horas, pero puede estar completamente ausente.

Cefalea tipo tensional episódica

Episodios recurrentes de cefalea que duran minutos a días. El dolor típicamente es tipo presión u opresivo, intensidad leve a moderada, localización bilateral, y no empeora con la actividad física rutinaria. Las náuseas son raras, pero la fotofobia y fonofobia pueden estar presentes. Por lo menos 10 episodios de cefalea previos completan el criterio.

Cefalea en racimos

Ataques de dolor severo, estrictamente unilateral, orbital, supraorbital y/o temporal, que habitualmente duran 15 a 180 minutos, y ocurren por lo menos cada dos días hasta 8 veces al día. Asociado con una o más de las siguientes: inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración facial y de la nuca, miosis, ptosis, edema palpebral. Ataques ocurren en series por semanas o meses (periodos "rácimo") separado por remisión de habitualmente meses o años.

Cefalea de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebri, hipertensión intracraneal benigna)

- Incremento de la presión intracraneal (200 mm H₂O) medido por punción lumbar.
- Hallazgos neurológicos normales excepto por papiledema y posible parálisis del sexto par.
- No presencia de masas ni crecimiento ventricular en las imágenes de sistema nervioso
- Proteínas normales o bajas con recuento celular normal en líquido cefalorraquídeo.
- No evidencia de trombosis del seno venoso.
- Cefalea intratable no específica.

Exclusión:

- Meningitis aséptica (incluyendo inducida por drogas)
- Pseudotumor cerebri inducido por drogas (anticonceptivos orales, sulfonamidas, trimetoprim, etc.)
- Infección de sistema nervioso central
- Lesiones tumorales y otras lesiones estructurales
- Baja presión intracraneal
- Trauma

- g. Cefalea metabólica que remite con la eliminación de la causa (exposición a monóxido de carbono)
- h. Abstinencia (cafeína, etc)
- i. Convulsiones o estado post ictal
- j. Sepsis
- k. Hemorragia intracraneal u oclusión vascular.

11. Mononeuropatía (simple/multiplex)

Criterio diagnóstico:

Demostración clínica de alteración motora/sensitiva en la distribución de un nervio periférico y/o Anormalidades en estudios de conducción nerviosa o electromiografía.

12. Trastornos del humor

Criterios diagnósticos:

1) Episodio tipo depresivo mayor. Uno o más episodios depresivos mayores con por lo menos 5 de los siguientes síntomas, incluyendo A, B o ambos, durante un periodo de 2 semanas y prácticamente todos los días:

- a. Ánimo depresivo la mayor parte del día, por reporte subjetivo u observación hecha por otros.
- b. Marcada disminución del interés o placer en todas, o casi todas, las actividades de la mayor parte del día, por reporte subjetivo u observación hecha por otros.
- c. Pérdida o ganancia significativa de peso sin hacer dieta (>5% del peso corporal en 1 mes)
- d. Insomnio o hipersomnía. Agitación psicomotriz o aletargamiento (observable por otros, no sólo la sensación subjetiva)
- e. Fatiga o pérdida de energía
- f. Sentimiento de falta valor o culpa inapropiada (puede ser delusional)
- g. Habilidad disminuida para pensar o concentrarse, o indecisión.
- h. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento suicida o un plan específico para cometer suicidio.

2) Trastorno del humor con características depresivas

a. Trastorno del humor prominente y persistente caracterizado predominantemente por ánimo depresivo o marcada pérdida del interés o placer en todas o casi todas las actividades.

b. Criterios completos del episodio tipo depresivo mayor no son completados

3) Trastorno del humor con características maníacas: Trastorno del humor prominente y persistente, caracterizado por ánimo predominantemente elevado, expansivo o irritable.

4) Trastorno del humor con características mixtas.

5) Trastorno del humor prominente y persistente, caracterizado por síntomas de depresión y manía, sin predominio de ninguno de los dos.

6) Para todos los trastornos del humor:

Los síntomas deben causar un distrés significativo o alteración en el área social, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento.

Exclusiones:

- a. Enfermedad mental primaria
- b. Trastorno del humor inducido por sustancias
- c. Trastorno de adaptación con ánimo depresivo

Nota: Si los trastornos del humor ocurren exclusivamente durante un estado de confusión aguda clasificarlo como estado de confusión aguda, si el trastorno del humor ocurre exclusivamente durante un desorden psicótico clasificarlo como psicosis.

13. Desórdenes de movimiento (corea): Criterios diagnósticos:

- a. Movimientos anormales observados
- b. Secuencia de movimientos al azar, impredecibles

Exclusiones:

- a. Enfermedad de Wilson
- b. Enfermedad de Huntington (y otros desordenes hereditarios)
- c. Medicaciones (neurolepticos, anticonceptivos orales, fenitoína, L-dopa, bloqueadores de canales de calcio)

d. Drogas ilícitas

14. Miastenia Gravis: Criterios diagnósticos y signos y síntomas característicos

- a. Diplopia, ptosis, disartria, debilidad para masticar, dificultad para deglutir, debilidad muscular con reflejos osteotendinosos conservados, y, menos frecuentemente, debilidad de los extensores y flexores del cuello y debilidad de los músculos del tronco
- b. Incremento de la debilidad durante el ejercicio y el uso repetitivo con una recuperación al menos parcial de la fuerza después de periodos de reposo.
- c. Dramática mejoría de la fuerza luego de la administración de anticolinesterasa (neostigmina);
- d. Y no o más de los siguientes:
 - Electromiografía y estimulación repetitiva de nervio periférico: En miastenia gravis, la estimulación repetitiva en una tasa de 2 por segundo muestra una respuesta decreciente característica que es reversible por drogas anticolinesterasas. Estudios de una sola fibra muestran incremento de la latencia
 - Anticuerpos contra receptores de acetilcolina

Exclusiones:

- a. Síndrome miasténico congénito, miopatías restrictivas progresivas, miopatías por esteroides e inflamatorias, enfermedad de neurona motora.
- b. Esclerosis múltiple, variantes del síndrome de Guillain-Barré (p.e Síndrome Miller-Fisher)
- c. Toxicidad por organofosforados, botulismo, veneno de viuda negra
- d. Síndrome de Lambert-Eaton
- e. Enfermedad cerebrovascular
- f. Medicaciones: bloqueadores neuromusculares, aminoglicósidos, penicilamina, antimaláricos, colistina, estreptomina, polimixina B, tetraciclina
- g. Hipokalemia, hipofosfatemia

15. Mielopatía: Criterios diagnósticos

- a. Habitualmente inicio rápido (horas o días) de uno o más de los siguientes:
- b. Debilidad bilateral de miembros inferiores, con o sin compromiso de miembros superiores (paraplejía/cuadriplejía); puede ser asimétrica.
- c. Trastorno sensitivo con nivel similar de la debilidad motora; con o sin disfunción vesical o intestinal

Exclusiones:

- a. Masa que cause compresión de o dentro de la médula espinal.
- b. Lesión de cauda equina

16. Neuropatía craneal: Criterios diagnósticos

Síndrome correspondiente a la función específica del nervio:

- 1) Nervio olfatorio: Pérdida del olfato, distorsión en el olfato y pérdida de la discriminación olfatoria.
- 2) Nervio óptico: Pérdida o disminución de la agudeza visual, disminución de la percepción de color, defectos pupilares aferentes y deficiencias de campos visuales.
- 3) Nervio oculomotor común: Ptosis del párpado superior e incapacidad para rotar el ojo hacia arriba, abajo o adentro (lesión completa), y/o pupila dilatada no reactiva y parálisis de la acomodación (interrupción sólo de las fibras parasimpáticas).
- 4) Nervio troclear: Debilidad para movimientos hacia abajo del ojo afectado.
- 5) Nervio trigémino: Paroxismos de dolor en labios, encías, carrillos o mentón iniciada por estímulo en zona gatillo (neuralgia del trigémino) y pérdida sensitiva en cara o debilidad de músculos de la mandíbula.
- 6) Nervio motor ocular externo: Debilidad para abducción del ojo.
- 7) Nervio facial: Parálisis unilateral o bilateral de los músculos de la expresión facial, alteración del gusto e hiperacusia (sensibilidad dolorosa a los sonidos).
- 8) Nervio auditivo: Sordera, tinitus, mareos y/o vértigo.
- 9) Nervio glossofaríngeo: Dificultad para la deglución, desviación del paladar blando para el lado sano, anestesia de la faringe posterior y/o neuralgia glossofaríngea (dolor unilateral de la raíz de la lengua y garganta, estimulado por toser, estornudar, deglutir y presión en el trago).

10) Nervio vago: Caída del paladar blando, pérdida del reflejo nauseoso, ronquera, voz nasal y/o pérdida de la sensación en el meato auditivo externo.

11) Nervio espinal: Debilidad y atrofia del esternocleidomastoideo y parte alta del trapecio

12) Nervio hipogloso: Parálisis de un lado de la lengua con desviación para el lado afectado

Exclusiones:

- a. Fractura de cráneo.
- b. Tumores: meningioma, meningitis carcinomatosa, aneurismas.
- c. Infecciones: herpes zoster, neuroborreliosis, sífilis, mucormicosis.
- d. Síndrome de Miller Fisher.

17. Plexopatía

Criterios diagnósticos: Síntomas y signos característicos:

- a. Plexo braquial: Dolor profundo en hombro, debilidad muscular, déficit sensitivo y/o alteración de los reflejos del miembro superior, o
- b. Plexo lumbosacro: dolor profundo en muslo, debilidad muscular, déficit sensitivo y/o alteración de los reflejos del miembro inferior.
- c. Hallazgo electromiográfico positivo y/o en estudios de conducción nerviosa: Anormalidades en más de 1 raíz o nervio con preservación de los músculos paraespinales: amplitud motora o conducción sensitiva reducida o ausente.
- d. Resonancia magnética o tomografía para eliminar una lesión neurológica mayor

Exclusiones:

- a. Daño por injuria, compresión, tumor, aneurisma o radiación
- b. Síndrome de canal estrecho torácico o cervicobraquial
- c. Neuritis de plexo
- d. Tóxicas: Heroína
- e. Infecciosas: Enfermedad de Lyme, lepra, herpes zoster

18. Polineuropatía

Criterios diagnósticos:

- a. Manifestaciones clínicas
 - Demostración clínica de déficit distal sensitivo y/o motor
 - Simetría de signos y síntomas, y/o
- b. Confirmación por electromiografía
 - Examen con aguja demostrando denervación de músculo, o
 - Estudio de conducción nerviosa demostrando neuropatía axonal o desmielinizante

Exclusiones:

- a. Déficit de vitaminas: B12, niacina, tiamina
- b. Hipotiroidismo

19. Psicosis

Criterios diagnósticos:

- a. Delusiones
- b. Alucinaciones
- c. El trastorno causa distrés clínico o alteración en área social, ocupacional u otras áreas relevantes del funcionamiento
- d. El trastorno no ocurre exclusivamente durante el curso del delirium.
- e. El trastorno no puede ser mejor explicado por otro trastorno mental.

Exclusiones:

- a. Desorden psiquiátrico primario no relacionado con el LES
- b. Desorden psicótico inducido por sustancia o drogas (incluyendo AINES y antimaláricos).
- c. Reacción mediada psicológicamente al LES (psicosis reactiva breve con estresante mayor)

20. Convulsiones y desorden convulsivo

Criterios diagnósticos:

- a. Descripción independiente por un testigo confiable
- b. Anormalidades en electroencefalograma

Exclusiones

Signos similares a convulsión, o síntomas o convulsiones por:

- a. Síncope vasovagal
- b. Síncope cardíaco
- c. Histeria
- d. Hiperventilación
- e. Tics
- f. Narcolepsia y cataplejía
- g. Laberintitis
- h. Abstinencia de drogas o alcohol
- i. Medicaciones: quinolonas, imipenem
- j. Hemorragia subaracnoidea
- k. Trauma
- l. Hipoglicemia
- m. Ataques de pánico, trastornos conversivos y simulación

ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum. 1999 Apr;42(4):599-608.

ANEXO N° 13

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE SAPPORO REVISADOS PARA SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Criterios Clínicos

1. Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en algún tejido u órgano.
2. Morbilidad del embarazo:
 - Uno o más muertes no explicadas o con un feto morfológicamente normal de menos de 10 semanas de gestación o
 - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación debido a eclampsia, pre-eclampsia severa o insuficiencia placentaria o
 - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, con exclusión de anomalías anatómicas u hormonales maternas y alteraciones cromosómicas maternas o paternas.

Criterios de laboratorio

1. Anticoagulante lúpico (AL) presente en 2 ó más ocasiones con 12 semanas de separación ó
2. Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM en suero presentes a título alto en 2 ó más ocasiones separados por 12 semanas ó
3. Anticuerpo anti β 2 glicoproteína 1 de tipo IgG o IgM sérico presente en 2 ó más ocasiones con al menos 12 semanas de separación.

El intervalo sugerido de acuerdo a la revisión de Sapporo se modificó de 6 semanas a 12 semanas entre los 2 exámenes de laboratorio para anticardiolipinas y AL, así como se agregó a los anticuerpos contra la β 2 glicoproteína-1 isotipos Ig G e Ig M positivos en 2 ocasiones y con intervalos de 12 semanas.

El diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido requiere la presencia de al menos un criterio clínico y al menos un criterio de laboratorio. Se recomienda no clasificar como síndrome antifosfolípido si han transcurrido más de 5 años entre las manifestaciones clínicas y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306

ANEXO N° 14

REMISIÓN COMPLETA EN NEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA¹

- 1) Desaparición de células y restos en el sedimento urinario
- 2) Reducción de la proteinuria a < 1g/día
- 3) Enfermedad extrarrenal inactiva
- 4) Idealmente normalización de los test serológicos de lupus (componentes del complemento y anti-DNA)

CRITERIOS DE RESPUESTA DE NEFROPATIA LUPICA (ACR 2006)²

Criterios de respuesta de la función renal basados en el estimado del índice de filtración glomerular (FG) :

- 1) Mejoría 25% de incremento de la FG si el nivel basal está disminuído
- 2) Sin cambio Valores estables de la FG
- 3) Empeoramiento Disminución del 25% de la FG o enfermedad renal crónica terminal

Criterios de respuesta por sedimento urinario*

- 1) Mejoría: Cambio en el sedimento urinario activo (>5 GR x C, >5 GB x C, >= 1 cilindro) a sedimento urinario inactivo (<5 GR x C, <5 GB x C y sin cilindros celulares).
- 2) Empeoramiento: Presencia de sedimento urinario activo en un sujeto que previamente tenía sedimento urinario inactivo, excluyendo otras causas*
- 3) *Otras causas: cistitis hemorrágica, infección, cálculos renales, menstruación, hemorragia asociada a ciclofosfamida.
GRXC: glóbulos rojos por campo de alto poder
GBXC: glóbulos blancos por campo de alto poder

1. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):39-44.

2 Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb; 54(2):421-32.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Firestein GS, Budd RC, Harris Jr HD, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Saunders Ed. 8th Edition. 2008
2. Uribe AG, McGwin G Jr, Reveille JD, Alarcón GS. What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs. nurture) cohort? Where are we heading? *Autoimmun Rev*. 2004 Jun;3(4):321-9.
3. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725
4. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40.
5. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-8
6. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1993 Jul;86(7):447-58.
7. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.
8. Hay E. Systemic lupus erythematosus. *Balliere's Clin Rheumat*. 9(3): 437-470, 1995
9. Gladman D., Urowitz M. Klippel J, Pisetsky D. Systemic lupus erythematosus. En *Primer on the Rheumatic Discases* 10^o Ed. Edit Ahritis Foundation. pp 100-116, 1993.
10. Wallace D. Principles of the therapy and local measures. En *Dubois Lupus erythematosus*. 3^o Ed. Edit. Lea & Febiger. Philadelphia. pp 553-559, 1993
11. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26:1275-9.
12. Schur PH., *The clinical management of. Systemic lupus erythematosus* 2^o Ed. Lippincott-Raven publ.
13. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005; 44:145-50
14. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy. *Circulation*. 2005;112:2980-5
15. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001; 40:1038-43.
16. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646-55
17. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000953.

18. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010, epub ahead of print september 28, 2010
19. Cohen J., Harrington J., Madias N. Lupus Nephritis. *Kidney International*, 1997;52:538-558
20. Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Feb;133(2):233-48.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 103. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline 2008. www.sign.ac.uk
22. Mc Cune WJ, Golbus J, et al. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;318:1423-1431.
23. Illei GG et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 135:248-257,2001
24. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):61-4.
25. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R182.
26. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):971-80.
27. Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2559-68.
28. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1(5):925-32.
29. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2970-82
30. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R83. Epub 2006 May 5.
31. Nobuyuki Miyasaka, Shinichi Kawai, Hiroshi Hashimoto. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol* (2009) 19:606–615
32. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Dec;29(3):219-28.
33. Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):65-71.

34. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Apr;5(4):212-20.
35. ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus síndromes. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):599-608.
36. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, et al Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 620-5
37. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:2074-82.
38. Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 173-82
39. Bartolucci P, Brechignac S, Cohen P, et al Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 2007; 16: 817-22
40. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thrombocytophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487-95
41. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008; 17: 11-15
42. Boumpas DT., Bares S., Klippel JH., Balow JE. Intermittent Cyclophosphamide for treatment of Autoimmune Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112:674-677.
43. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Kamashta MJ. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009; 18: 767-76
44. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007;36:329-37
45. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. *J Rheumatol.* 1995;22:1867-71
46. Maier WP, Gordon DS, Howard RF, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1990;33:1233-9
47. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 2010; 19: 162-9
48. 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;41:643-50
49. Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* 2009;18:342-7.

50. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):514-21.
51. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
52. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306.
53. Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus.* 2003;12(7):499-503.
54. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
55. ⁵⁵ Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus.* 2008;17(1):11-5.
56. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006 Mar 1;295(9):1050-7
57. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999 Mar 25;340(12):901-7.
58. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, et al. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA.* 2005 Aug 10;294(6):706-15.
59. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci.* 2009 Dec 5;7(1):15-8.
60. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update. Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
61. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):39-44
62. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb; 54(2):421-32.
63. Ruperto N, Hanrahan L, Alarcón G, Belmont H, Brey R. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus.* 2010 Dec 10. [Epub ahead of print].