Diagnóstico y tratamiento del lupus eritematoso sistémico

Annegret Kuhn , Gisela Bonsmann , Hans-Joachim Anders , Peter Herzer , Klaus Tenbrock , y Matthias Schneider ,

Dtsch Arztebl Int . 2015 Jun; 112 (25): 423-432.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune heterogénea que puede afectar a muchos órganos diferentes y mostrar un curso clínico variable. El diagnóstico de SLE se basa en los hallazgos clínicos característicos de la piel, las articulaciones, los riñones y el sistema nervioso central, así como en los parámetros serológicos como los anticuerpos antinucleares (ANA), en particular los anticuerpos contra el dsDNA (e1). Los diversos síntomas clínicos no siempre ocurren simultáneamente y pueden desarrollarse en cualquier etapa de la enfermedad. En las primeras etapas, los médicos de diversas disciplinas a menudo proponen varios diagnósticos diferenciales, o identifican solo un aspecto de la enfermedad sin reconocer los síntomas como parte de LES (1 , e2). La fiebre, la fatiga y la artralgia son los síntomas inespecíficos que aparecen con mayor frecuencia al inicio de la enfermedad; una inflamación adicional de la articulación o un "sarpullido de mariposa", particularmente en mujeres en edad fértil, debería llevar a considerar el LES (2). El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión actualizada sobre el diagnóstico y el tratamiento del LES, sobre la base de un estudio selectivo de la literatura en PubMed y la Biblioteca Cochrane, incluidas las directrices actuales y las recomendaciones de expertos con amplia experiencia en el manejo de este enfermedad.

Epidemiología y pronóstico

La prevalencia de LES en Alemania en el año 2002 fue de 36,7 / 100 000, con una proporción de 4: 1 de mujeres a hombres (3). La prevalencia de LES de inicio pediátrico es probablemente menor en un factor de diez (e3). La enfermedad a menudo comienza en la pubertad; Si el LES se diagnostica en pacientes menores de 5 años, puede presentarse una forma monogénica rara. La tasa de supervivencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas (1955 vs. 2003: tasa de supervivencia a 5 años 5% vs. 95%; tasa de supervivencia a 10 años 0% vs. 92%), principalmente debido a un diagnóstico más temprano y una mejor gestión (4 , 5 , e4). Durante los primeros años posteriores al inicio del LES, la mortalidad aumenta principalmente debido a la actividad de la enfermedad y la infección bacteriana como resultado de la alta dosis de glucocorticoides (e5, e6), mientras que las complicaciones cardiovasculares predominan en el período que comienza 5 años después del diagnóstico inicial (e7 , e8).

Criterios de clasificacion

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), publicados por primera vez en 1982 y revisados en 1997, pueden aplicarse para la clasificación de LES (6 , 7 , e9). Cuatro de los 11 criterios deben cumplirse para un diagnóstico de LES. Como 4 de los criterios incluyen lesiones mucocutáneas, la aplicación de los criterios de ACR sin análisis de autoanticuerpos puede resultar en una sobreestimación del LES (8 , e2). Por lo tanto, el grupo de Clínicas de Colaboración Internacional Sistémica Lupus (SLICC) desarrolló un nuevo conjunto de criterios de clasificación en 2012 (Recuadro 1) (9). Actualmente, ambos conjuntos de criterios (ACR y SLICC) a menudo se aplican simultáneamente.

Box 1. Clasificación de SLE: Criterios de clasificación de las Clínicas de colaboración internacionales sistémicas de Lupus (SLICC) *

- **Criterios clinicos**
  - Lupus eritematoso cutáneo agudo (que incluye "erupción de mariposa")
  - Lupus eritematoso cutáneo crónico (p. Ej., Lupus eritematoso discoide localizado o generalizado)
  - Úlceras orales (en paladar y / o nariz)
  - Alopecia no cicatricial
  - Sinovitis (≥ 2 articulaciones) o sensibilidad en la palpación (≥ 2 articulaciones) y rigidez matutina (≥ 30 min)
  - Serositis (pleuritis o dolor pericárdico durante más de 1 día)
  - Compromiso renal (orina única: relación proteína / creatinina o proteína en orina de 24 horas,> 0.5 g)
  - Compromiso neurológico (p. Ej., Convulsiones, psicosis, mielitis)
  - Anemia hemolítica
  - Leucopenia (<4000 / µL) o linfopenia (<1000 / µL)
  - Trombocitopenia (<100 000 / µL)
- **Criterios inmunologicos**
  - Nivel ANA por encima del rango de referencia de laboratorio
  - Anticuerpos anti-dsDNA
  - Anticuerpos anti-sm
  - Anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anticuerpos anti-β 2-glucoproteína I [IgA-, IgG- o IgM-]; prueba VDRL falso positivo [Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas])
  - Complemento bajo (C3, C4 o CH50)
  - Prueba de Coombs directa (en ausencia de anemia hemolítica)

* Modificado (forma corta) después de (9).

Para la clasificación como LES, se deben cumplir cuatro criterios (al menos uno de ellos clínico y al menos uno inmunológico) o la nefritis lúpica se debe diagnosticar histológicamente en presencia de ANA o anticuerpos anti-dsDNA. Los criterios SLICC no son criterios diagnósticos.

LES, lupus eritematoso sistémico

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones cutáneas ocurren en aproximadamente el 75% de los pacientes con LES en el curso de la enfermedad, y son el primer signo en una cuarta parte de los casos (e10). En función de los criterios clínicos e histológicos, las lesiones cutáneas se dividen en manifestaciones específicas de lupus eritematoso (LE) (eTable) y no específicas de LE (e11 , e12). La manifestación específica de LE más frecuente es el lupus eritematoso cutáneo agudo (ACLE, por sus siglas en inglés), que puede ocurrir como una erupción de la mariposa o en forma de un exantema maculopapular generalizado. El lupus eritematoso discoide (DLE, por sus siglas en inglés) muestra un curso crónico, típicamente caracterizado por placas eritematosas inflamatorias con hiperqueratosis folicular y cicatrización (Figura 1a), lo que lleva a la alopecia irreversible en áreas peludas (Figura 1b). Aproximadamente el 5% de los pacientes con DLE que inicialmente no muestran compromiso sistémico de órganos desarrollarán SLE. El lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE, por sus siglas en inglés) se caracteriza por lesiones cutáneas simétricas, anulares, policíclicas y papuloescamosas / psoriasiformes sin cicatrices en las áreas expuestas al sol de la espalda, el tórax y las superficies extensoras de los brazos (Figura 1c). Las manifestaciones no específicas de LE incluyen, entre otras, lesiones vasculares de la piel (p. Ej., Teleangiectasia periungual, livedo racemosa, síndrome de Raynaud).



Figura 1

a) Lupus eritematoso discoide (DLE) en la mejilla y la oreja derechas: cicatrización con borde hiperpigmentado y actividad residual (eritema preauricular con queratosis en el lóbulo de la oreja y lesiones similares al comedón en el meato);

b) Lupus eritematoso discoide (DLE) en el cuero cabelludo: confluencia de varias lesiones con eritema, hiperqueratosis adherente plateada y alopecia cicatricial, así como DLE en la oreja;

c) Lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE) en la parte posterior y la superficie extensor de los brazos: confluencia policíclica de las lesiones eritematosas anulares con escamas en el borde interno y en el claro central;

d) Deformación articular sin erosiones radiológicas (artropatía Jaccoud).

Tabla Lupus eritematoso (LE): manifestaciones cutáneas específicas (clasificación de Duesseldorf del lupus eritematoso cutáneo) *

Subtipo	Caracteristicas
Lupus eritematoso cutáneo agudo (ACLE)	• Localizado: "erupción de mariposa" • Generalizada: exantema maculopapular. • Membrana mucosa oral: erosiones, úlceras. • Adelgazamiento difuso de la línea del cabello ("lupus del cabello")
Lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE)	• Anular y / o papuloescamoso / psoriasiforme con confluencia policíclica • Curación sin cicatrización, hipopigmentación tipo vitíligo. • Alta fotosensibilidad • 70–90% anti-Ro / SSA y en 30–50% anticuerpos anti-La / SSB • ≥ 4 criterios ACR en 50%, desarrollo de una forma leve de lupus eritematoso sistémico en 10-15% (rara vez afectación de riñones y sistema nervioso central)
Lupus eritematoso cutáneo crónico (CCLE)	
Lupus eritematoso discoide (DLE)	• Localizada (ca. 80%) o diseminada (ca. 20%) • Placas eritematosas discoides con hiperqueratosis foliculares firmemente adheridas • Curación con cicatrices (en el cuero cabelludo, alopecia cicatricial)
Chilblain lupus eritematoso (CHLE)	• Hinchazón tierno, rojo vivo, a veces con erosión / ulceración • Localización: áreas simétricas expuestas al frío de las extremidades.
Lupus eritematoso profundo / paniculitis (LEP)	• Infiltrados densos, subcutáneos, nodulares / tipo placa. • Posibles ulceraciones y calcificaciones, cicatrización con cicatrización y lipatrofia profunda.
Lupus eritematoso cutáneo intermitente (ICLE)	
Lupus eritematoso tumidus (LET)	• Placa eritematosa, similar a la urticaria, edematosa sin afectación epidérmica • Alta fotosensibilidad • Curso variable, curación sin cicatrices.

* Modificado después de (8)

El sistema musculoesquelético está involucrado en alrededor del 90% de los pacientes con LES. Además de la mialgia y la artralgia, puede ocurrir artritis de las articulaciones grandes y pequeñas (2). La tendovaginitis y la sinovitis pueden detectarse mediante ecografía y / o resonancia magnética. La artritis crónica recurrente "en particular de las articulaciones de los dedos" puede provocar una deformación articular sin signos radiológicos de erosiones. Esta enfermedad articular deformante pero no destructiva se denomina artropatía de Jaccoud (Figura 1d). Alrededor del 50% de los pacientes con LES desarrollan afectación renal (10). La nefritis lúpica es una nefritis glomerular, típicamente con proteinuria y eritrocitos (particularmente eritrocitos dismórficos), así como cilindros de eritrocitos en el sedimento urinario (Figura 2a). La proteinuria debe cuantificarse en una muestra de orina de 24 horas; Un hallazgo de> 0,5 g / día suele ser una indicación de biopsia renal. La revisión de 2003 de la clasificación histológica de la nefritis lúpica distingue seis formas (clase I a VI), que requieren una estrategia de tratamiento diferenciado (7 , 11). Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes de LES incluyen la endocarditis de Libman-Sacks, así como la pericarditis o miocarditis y arteritis coronaria. La aparición temprana de arteriosclerosis y las complicaciones asociadas son las principales causas de mortalidad en el LES (4). La forma más común de afectación pulmonar es la pleuresía seca o húmeda (40 a 60%); la neumonitis lúpica y la fibrosis pulmonar son raras (2). El sistema nervioso central se ve afectado en aproximadamente el 15 a 50% de los pacientes con LES, pero debido a la baja especificidad (p. Ej., Cefalea) y la alta variabilidad de los síntomas, su identificación como parte del LES a menudo resulta difícil (2 , 12). Además de las manifestaciones neuropsiquiátricas como deficiencias cognitivas, psicosis y depresión, se pueden presentar síndromes cerebrales orgánicos, convulsiones epilépticas y mielitis transversa, así como eventos vasculares (vasculitis, trombosis arterial / venosa en el caso de anticuerpos antifosfolípidos) y neuropatía periférica (12 , e13).

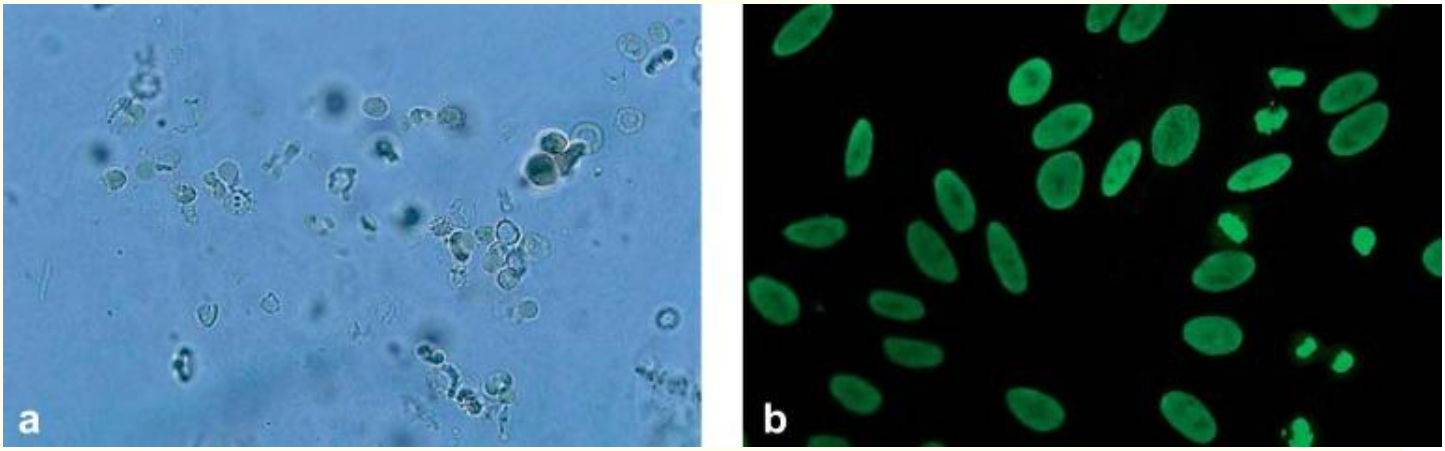


Figura 2

a) "Activo", sedimento urinario en la nefritis lúpica: si más del 5% de todos los eritrocitos en la orina muestran la aparición de los llamados acantocitos ("orejas de Micky Mouse"), es probable que se produzca una glomerulonefritis. La albuminuria simultánea apoya la sospecha;

b) Anticuerpos antinucleares (ANA; prueba de células HEp-2): patrón homogéneo con mitosis positiva

Diagnóstico de laboratorio

Si se sospecha un LES según los hallazgos clínicos, las pruebas de laboratorio pueden respaldar el diagnóstico. Al principio, se recomienda una prueba de laboratorio de detección (2 , 8 , 10 , 13) (recuadro 2). Una alta tasa de sedimentación eritrocítica es característica del SLE activo; La proteína C reactiva suele ser normal o solo ligeramente elevada. Un hemograma estándar o diferencial puede revelar citopenias como trombocitopenia y / o leucopenia y linfopenia, así como otros cambios hematológicos como la anemia hemolítica autoinmune (e13). Los parámetros renales deben incluir creatinina sérica, estado urinario y sedimento. Los anticuerpos antinucleares (ANA) deben analizarse mediante pruebas de inmunofluorescencia indirecta (células HEp-2) (Figura 2b).

Box 2. Investigaciones en caso de sospecha de lupus eritematoso sistémico (LES) y seguimiento después del diagnóstico

- **Pruebas de laboratorio de cribado** [*1]
- Velocidad de sedimentación globular
- Conteo sanguíneo, hemograma diferencial
- Creatinina
- Estado urinario y sedimento.
- Anticuerpos antinucleares (ANA) (prueba de células HEp-2 con patrón de fluorescencia)
- **Pruebas de laboratorio adicionales después de una prueba de detección positiva** [*1] **(especialmente en caso de ANA positivo)** [*1]
- Diferenciación adicional de ANA (particularmente anticuerpos anti-Sm, -Ro / SSA, -La / SSB, -U1RNP, etc.)
- Anticuerpos anti-dsDNA (ELISA; confirmación por radioinmunoensayo o prueba de inmunofluorescencia con *Crithidia luciliae*)
- Complemento C3, C4
- Anticuerpos antifosfolípidos, lupus anticoagulante
- Tasa de filtración glomerular; Orina de 24 horas (si la proteína de orina es positiva), alternativamente: relación proteína / creatinina en una sola muestra de orina; Investigación de eritrocitos dismórficos en sedimento.
- Enzimas del hígado; lactato deshidrogenasa; Creatina quinasa en presencia de síntomas musculares.
- Otras pruebas de laboratorio en función de los síntomas clínicos.
- Detección de comorbilidades
- Evaluación del estado de vacunación (recomendaciones de vacunación [en alemán] en http://dgrh.de/impfempfehlung.html)
- **Seguimiento (LES: cada 3 a 6 meses según el curso de la enfermedad; nefritis lúpica: inicialmente cada 2 a 4 semanas durante los primeros 2 a 4 meses)** [*2]
- Historial médico (incluyendo nuevos síntomas, comedicación, infecciones), examen físico
- Evaluar la actividad de la enfermedad con puntaje estandarizado.
- Evaluar el daño de acuerdo con el puntaje estandarizado (1 × / año)
- Repetir la detección de comorbilidades (al menos 1 × / año)
- La exploración ocular en pacientes que toman hidroxicloroquina o cloroquina: línea de base, y luego cada 6 meses (actualmente siendo revisadas por la Sociedad Alemana de Reumatología a la luz de las recomendaciones de los EE.UU.) (E30 , E31)
- Pruebas de laboratorio
- Velocidad de sedimentación globular
- Proteína C reactiva (en caso de sospecha de infección o pleuritis)
- Conteo sanguíneo, hemograma diferencial
- Creatinina
- Enzimas del hígado
- Estado urinario (relación proteína / creatinina, orina de 24 horas y examen microscópico del sedimento urinario, según sea necesario)
- Complemento C3, C4
- Anticuerpos anti-dsDNA
- Diagnóstico basado en instrumentos según sea necesario

[*1] Modificado después de (2, 8), [*2] modificado después de (2 , 8 , 10 , 13 , 21)

En pacientes con ANA positivo y un patrón de fluorescencia homogéneo es útil para determinar anticuerpos anti-dsDNA. Los hallazgos de ELISA (alta sensibilidad, baja especificidad) deben confirmarse mediante radioinmunoensayo (RIA, también conocido como ensayo de Farr; alta especificidad, adecuado para monitoreo) (14 , e14). Una alternativa al RIA, que no está disponible en todos los laboratorios debido a su requerimiento de material radioactivo, es la prueba de inmunofluorescencia de *Crithidia luciliae* (alta especificidad, baja sensibilidad). Además de los anticuerpos anti-dsDNA (prevalencia de 70 a 98%), los anticuerpos anti-Sm (prevalencia de 14 a 40%) son anticuerpos marcadores específicos de LES (14 , 15 , e10).). C3 y C4 deben determinarse como indicadores de consumo de complemento o deficiencia.

El curso del LES se caracteriza por exacerbaciones y remisiones; sin embargo, el título de ANA no se correlaciona con la actividad de la enfermedad. En contraste, los anticuerpos anti-dsDNA a menudo aumentan varios meses antes de un brote de la enfermedad, en paralelo con una disminución de los factores del complemento (16 , 17). Como consecuencia, la actividad de la enfermedad debe ser monitoreada de cerca "particularmente con respecto a la afectación renal.

Diagnóstico adicional

Las investigaciones de diagnóstico adicionales dependen de los síntomas de LES y deben llevarse a cabo en cooperación con médicos especialistas de las disciplinas apropiadas. En el caso de manifestaciones cutáneas, se debe consultar a un dermatólogo para realizar una biopsia de la piel y / o lesiones de la membrana mucosa oral (histología / inmunofluorescencia) con fines de diagnóstico diferencial (e15). Para más investigaciones ver cuadro 3 .

Box 3. Diagnóstico específico del órgano según sea necesario

- **Piel / membrana mucosa oral**
- Biopsia: histología, inmunofluorescencia si está indicada
- **Articulaciones**
- Rayos X convencionales
- Artrosonografia
- Imágenes de resonancia magnética (MRI)
- **Músculo**
- Creatina quinasa
- Electromiografía
- Resonancia magnética
- Biopsia muscular
- **Riñón**
- Ecografia
- Biopsia renal
- **Pulmón / corazón**
- Radiografía de pecho
- Tomografía computarizada torácica de alta resolución (HR-CT)
- Prueba de función pulmonar incluyendo capacidad de difusión.
- Lavado broncoalveolar
- Ecocardiografía (transesofágica)
- Cateterización cardiaca
- Resonancia magnética cardíaca
- Gammagrafía miocárdica
- Angiografia coronaria
- **Ojo**
- Funduscopia / investigaciones especiales en pacientes con antipalúdicos.
- **Sistema nervioso central y periférico.**
- Electroencefalografía
- Principalmente IRM craneal, técnicas especiales de IRM si están indicadas.
- Tomografía computarizada
- Análisis del líquido cefalorraquídeo.
- Doppler transcraneal / angiografía
- Examen neuropsiquiátrico
- Medición de la velocidad de conducción nerviosa.

Evaluación de la actividad y el daño.

Para la determinación de la actividad de la enfermedad en el LES, se han desarrollado varios sistemas de puntuación (SLEDAI, SLAM, BILAG, ECLAM) que incluyen principalmente hallazgos clínicos y parámetros de laboratorio (18). Estos puntajes permiten la evaluación estandarizada de la actividad de la enfermedad, que es la base para cada decisión de terapia. Por lo tanto, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) recomienda el uso de un puntaje estandarizado para evaluar la actividad de la enfermedad en cada visita. Es importante distinguir la actividad y el daño, ya que el daño no se puede tratar con agentes inmunosupresores. El daño debe evaluarse anualmente utilizando el Índice de Daño de SLICC / ACR para LES (Clínicas Colaborativas Internacionales de Lupus Sistémico / Colegio Americano de Reumatología) (19). El CLASI (área de enfermedad de lupus eritematoso cutáneo y el índice de severidad) y el RCLASI (área de enfermedad de lupus eritematoso cutánea revisada y el índice de severidad) fueron desarrollados y validados para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño de las manifestaciones mucocutáneas (20 , e16).

Tratamiento

El tratamiento del LES se basa en los resultados de solo unos pocos ensayos controlados aleatorios. Además, los criterios de inclusión de estos estudios no fueron uniformes, con una gravedad de la enfermedad heterogénea y un bajo número de pacientes. No obstante, las recomendaciones consentido internacionalmente para el tratamiento de pacientes con SLE se han desarrollado (Tablas 1 *y* 2)2) (10 , 12 , 21).

tabla 1. **Recomendaciones de tratamiento para el lupus eritematoso sistémico (LES) sin manifestaciones orgánicas moderadas o leves (p. Ej., Piel, articulaciones, serositis)**

Indicación	Medicación	Nivel de evidencia	Fuerza de la declaración	Dosificación
Tratamiento de primera línea y básico.	Hidroxicloroquina *o* cloroquina Si está indicado, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos *y / o* glucocorticoidesiniciales	2 (21) - 2	A (21) D A	≤ 6.0–6.5 mg / kg peso corporal ideal / día ≤ 3.5–4.0 mg / kg peso corporal ideal / día Cálculo del peso corporal ideal: • Hombres: [Altura menos 100] menos 10% • Mujeres: [Altura menos 100] menos 15%
Si no es posible una respuesta o una reducción de los glucocorticoides ≤ 7,5 mg a largo plazo	Azatioprina o metotrexato o micofenolato mofetilo *	4 (21) 2 (21) 6 (21)	B (21) A (21) D (21)	2–3 mg / kg de peso corporal / día 15–20 mg / semana (preferiblemente sc) 2 g / día
Tratamiento complementario en el LES positivo para autoanticuerpos con alta actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar (e27)	Belimumab	-		Infusión de 10 mg / kg de peso corporal (1 h) inicialmente, luego a los 14 días y posteriormente cada 4 semanas
Observaciones: • Según la opinión de los expertos, no solo la prednisona en dosis bajas, sino también la hidroxicloroquina y la azatioprina (especialmente en la nefritis lúpica [10]) se pueden administrar durante el embarazo (e20). • En caso de comedicación con micofenolato mofetilo e inhibidores de la bomba de protones, se reduce la biodisponibilidad del micofenolato mofetilo; es recomendable un cambio al ácido micofenólico (e32). • Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir la eficacia de la hidroxicloroquina / cloroquina (e33). • En www.dgrh.de/therapieueberwachen.html puede encontrar instrucciones de tratamiento y monitoreo de la DGRh (en alemán) para los medicamentos mencionados anteriormente para uso de pacientes y médicos .				

DGRh, Sociedad Alemana de Reumatología

* En pacientes con nefritis lúpica, el micofenolato mofetilo y la ciclofosfamida iv han demostrado recientemente una eficacia comparable con respecto a la actividad total de la enfermedad no renal (39 , 40)

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento en el ejemplo de nefritis lupus proliferativa clase III-IV en lupus eritematoso sistémico con compromiso activo de órganos (ISN / RPS, Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal, 2003 Clasificación de nefritis lúpica) (11)

Indicación	Medicación	Nivel de evidencia	Fuerza de la declaración	Dosificación
Continuación del tratamiento con antimaláricos.	Hidroxicloroquina	3 (10)	C (10)	≤ 6.0–6.5 mg / kg peso corporal ideal / día
Terapia de inducción	*Combinación de*glucocorticoides *con:* micofenolato mofetilo *o* ciclofosfamida (dosis baja) iv *o* azatioprina	 1 (10) 1 (10 2 (10)	 A (10) B (10) B (10)	Comience con metilprednisolona 500–750 mg iv en 3 días consecutivos (nivel de evidencia 3, fuerza de la declaración C); luego glucocorticoides por os 0.5 mg / kg de peso corporal / día durante 4 semanas con una disminución gradual posterior (fuerza de la declaración C 3 g / día o ácido micofenólico 2.16 g / día durante 6 meses, respectivamente (especialmente con proteinuria marcada) Dosis total de 3 g (6 × 500 mg cada 2 semanas) durante 3 meses 2 mg / kg de peso corporal / día, en pacientes seleccionados sin factores de pronóstico adversos o si el micofenolato mofetilo o la ciclofosfamida están contraindicados, no se toleran o no están disponibles
Tratamiento de mantenimiento después de la respuesta a la terapia de inducción.	*Combinación de glucocorticoides en dosis bajas* *con:* micofenolato mofetilo *o* azatioprina *	 1 (10) 1 (10)	 A (10) A (10)	5.0–7.5 mg/day prednisone 2 g/day or mycophenolic acid 1.44 g/day 2 mg/kg body weight/day mycophenolate mofetil or azathioprine for 3 years, respectively (level of evidence 3, strength of statement C); then begin with slow tapering of glucocorticoids
Refractory to therapy, or contraindication	Calcineurin inhibitors (cyclosporine A, tacrolimus) Rituximab (anti-CD20)	– –		

Remarks:

- Según la opinión de los expertos, no solo la prednisona en dosis bajas, sino también la hidroxicloroquina y la azatioprina (especialmente en la nefritis lúpica [10]) se pueden administrar durante el embarazo (e20).
- En caso de comedicación con micofenolato mofetilo e inhibidores de la bomba de protones, se reduce la biodisponibilidad del micofenolato mofetilo; es recomendable un cambio al ácido micofenólico (e32).
- Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir la eficacia de la hidroxicloroquina / cloroquina (e33).
- En www.dgrh.de/therapieueberwachen.html puede encontrar instrucciones de tratamiento y monitoreo de la DGRh (en alemán) para los medicamentos mencionados anteriormente para uso de pacientes y médicos .

DGRh, Sociedad Alemana de Reumatología

* El estudio MAINTAIN muestra resultados comparables para micofenolato de mofetilo y azatioprina (solo presentado como resumen en la conferencia del Colegio Americano de Reumatología [ACR] en 2014: Tamirou F. y otros: seguimiento de 10 años de nefritis en el que se comparan azatioprina y micofenolato mofetil para la inmunosupresión a largo plazo de la nefritis lúpica (Arthritis Rheum 2014; 66: 426–7).

Agentes antimaláricos

En todos los pacientes con LES, se recomienda el tratamiento con antipalúdicos, a menos que haya contraindicaciones (21 - 23). La acción de los antimaláricos se basa, entre otros factores, en la inhibición de la activación de los receptores intracelulares de peaje (e17). La hidroxicloroquina y la cloroquina están autorizadas para el tratamiento del LES. Además de su buena eficacia contra la artritis y las lesiones cutáneas específicas de LE (8), los antimaláricos mantienen el LES en remisión, se asocian con menos brotes de la enfermedad y reducen el daño en el curso de la enfermedad (23 , e18). En la nefritis lúpica, los estudios de cohorte han demostrado efectos positivos para la hidroxicloroquina o la cloroquina administrada antes (24), y para la hidroxicloroquina como complemento del tratamiento estándar después del diagnóstico de compromiso renal (10 , 25 , e19). Además, se ha descrito el impacto positivo de los antimaláricos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, así como una reducción de los tromboembolismos con una influencia favorable en el riesgo cardiovascular en el LES, y se han analizado los efectos antineoplásicos (22 , 23). Según la experiencia de los expertos, se recomienda la continuación del tratamiento con hidroxicloroquina durante el embarazo, ya que los pacientes con LES que toman hidroxicloroquina muestran una menor actividad de la enfermedad y menos exacerbaciones y necesitan dosis más bajas de glucocorticoides en el momento del nacimiento (26 , e20). La hidroxicloroquina también puede continuarse durante la lactancia (26 , e21).

La dosis de hidroxicloroquina y cloroquina depende de la dosis diaria máxima, calculada sobre la base del peso corporal ideal (Tabla 1). Si el peso corporal real es menor que el peso corporal ideal, el peso corporal real debe utilizarse para calcular la dosis máxima diaria (27). El temido efecto secundario de la retinopatía irreversible (maculopatía del ojo de buey) se asoció, particularmente en años anteriores, con dosis diarias excesivas (28 , e22). En insuficiencia renal avanzada (TFG <30 ml / min), la dosis diaria de medicación antipalúdica debe modificarse en consecuencia; en pacientes en diálisis se debe reducir al 15% de la dosis estándar (10 , 22).

La hidroxicloroquina se usa preferentemente en el LES, pero en caso de intolerancia o falta de eficacia, se puede administrar cloroquina (8). La eficacia óptima de los antimaláricos a menudo no se observa antes de 3 a 6 meses de tratamiento. Sin embargo, las lesiones cutáneas específicas de LE pueden responder después de 4 a 6 semanas (8 , e22).

Si no se observa una mejoría de las manifestaciones cutáneas después de 3 a 6 meses de tratamiento, se puede combinar la hidroxicloroquina o la cloroquina con el agente antimalárico mepacrina (sinónimo quinacrina; sin etiqueta, sin toxicidad ocular) en una dosis de no más de 100 mg / día (8 , 28).

Se ha sugerido fumar para disminuir el efecto de los antimaláricos; por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes con LES que dejen de fumar por completo. Algunos informes de casos y nuestra propia experiencia incluso muestran que las lesiones cutáneas refractarias al tratamiento se resolvieron (e23 , e24).

Tratamiento tópico

Los glucocorticoides son el tratamiento tópico de elección para las lesiones cutáneas en el LES (nivel de evidencia III) (8). Los glucocorticoides de clase IV (p. Ej., Clobetasol) se pueden aplicar en el cuero cabelludo, las palmas y las plantas de los pies, mientras que en otras áreas solo se recomiendan los glucocorticoides de clase II (p. Ej., Aceponato de metilprednisolona) y clase III (p. Ej., Furoato de mometasona). Debido a los efectos adversos (p. Ej., Atrofia, teleangiectasia, dermatitis perioral), los glucocorticoides deben administrarse solo de manera intermitente y no a largo plazo, en particular para el exantema de la mariposa.

Una alternativa es el uso no indicado en la etiqueta de los inhibidores de calcineurina tópicos (pomada de tacrolimus [nivel de evidencia I], crema de pimecrolimus [nivel de evidencia II]). Estos agentes se pueden aplicar como tratamiento a largo plazo sin los riesgos mencionados anteriormente asociados con el uso prolongado de glucocorticoides (por ejemplo, en erupción de mariposa, lupus eritematoso tumidus, DLE inicial) (29 , e25).

Tratamiento inmunosupresor

En pacientes sin manifestaciones que amenacen los órganos (p. Ej., Lesiones cutáneas específicas de LE, artritis, pleuresía), el tratamiento prolongado con antimaláricos debería ser suficiente. Debido al inicio retardado de la acción de los antipalúdicos, la mayoría de los pacientes necesitan temporalmente medicamentos efectivos adicionales a corto plazo, generalmente antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides. Si los glucocorticoides no pueden reducirse a una dosis de 5 a 7,5 mg / día de prednisolona equivalente o suspenderse en un período de tiempo razonable, el EULAR recomienda "incluso para pacientes sin compromiso orgánico" la administración de inmunosupresores como azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetilo para glucocorticoides de repuesto (21 , 30). El metotrexato puede tener un efecto favorable en las lesiones articulares y cutáneas y en la actividad general de la enfermedad (8 , 21 , 31).

Dos estudios de fase III con un total de 1684 pacientes indican que el tratamiento con belimumab es una opción más eficaz en el LES (e26). En 2012, el belimumab fue aprobado como terapia complementaria para pacientes adultos con LES autoanticuerpos positivos que a pesar de la terapia estándar muestran una alta actividad de la enfermedad, intolerancia a otros tratamientos para el LES o una necesidad inaceptablemente alta de glucocorticoides (Tabla 1) (e27). Los efectos adversos más frecuentes

incluyen náuseas, diarrea e infecciones bacterianas y virales (p. Ej., Bronquitis, cistitis y faringitis), así como reacciones de hipersensibilidad / infusión. Los datos sobre la eficacia de belimumab en la práctica clínica de rutina son limitados (32 , e26).

El siguiente nivel de tratamiento está indicado en presencia de afectación activa de órganos, particularmente cuando los riñones y / o el sistema nervioso central están afectados. El EULAR ha publicado recientemente directrices para el tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES (12). El objetivo principal es identificar los casos de síndrome antifosfolípido, que requiere anticoagulación y no inmunosupresión. De lo contrario, el tratamiento inmunosupresor del LES con afectación de órganos se basa principalmente en la experiencia con la nefritis lúpica (10 , 33).

El micofenolato mofetil (o el ácido micofenólico en una dosis equivalente) y la ciclofosfamida intravenosa de dosis baja en combinación con glucocorticoides están disponibles como terapia de inducción para la nefritis lupus proliferativa (clase III-IV), dependiendo de la mejor relación riesgo-beneficio (Tabla 2) (10). Para los pacientes que responden al tratamiento inicial, el tratamiento de mantenimiento recomendado es una inmunosupresión más baja, ya sea con micofenolato mofetilo / ácido micofenólico o azatioprina durante al menos 3 años en combinación con prednisona en dosis bajas. Posteriormente, se puede intentar una reducción gradual de la medicación, comenzando con la disminución gradual de los glucocorticoides. Hasta hace poco, el micofenolato mofetilo o el ácido micofenólico se describían como superiores a la azatioprina para el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica, pero los datos a 10 años del estudio MAINTAIN y los metanálisis actuales no confirman los hallazgos anteriores (Tabla 2) (34) .

Aunque el LES suele ser más grave en la infancia y la adolescencia, no hay ensayos controlados aleatorios del tratamiento en este grupo de edad. El tratamiento se basa en datos de adultos y comienza con hidroxicloroquina y glucocorticoides (35). En presencia de afectación orgánica grave (riñones, sistema nervioso central), está indicada la terapia de pulso temprana con ciclofosfamida y / o glucocorticoides. El micofenolato mofetilo se está convirtiendo cada vez más en una alternativa a la ciclofosfamida. La azatioprina y la ciclosporina se pueden usar como medicamentos ahorradores de esteroides. Los pacientes que actualmente están siendo reclutados para un estudio pediátrico de tratamiento con belimumab (E28).

Tratamiento adjunto

Casi tan importante como la inmunosupresión es la comedicación, que está determinada por las comorbilidades (infecciones, arteriosclerosis, hipertensión, dislipidemia, diabetes, osteoporosis, necrosis avascular y tumores malignos, entre otros) y el daño que ya ha ocurrido (13 , 21 , 30). El control del peso y el ejercicio adecuado son otros aspectos importantes. Dependiendo de la medicación prescrita y la situación clínica, se debe considerar el uso de dosis bajas de aspirina, calcio, vitamina D, bifosfonatos, estatinas y medicamentos para la presión arterial (especialmente los inhibidores de la ECA en la proteinuria). Los pacientes inmunodeprimidos deben vacunarse (especialmente contra la influenza y los neumococos); Las vacunas con vacunas vivas atenuadas están contraindicadas (Recuadro 2) (36).

Las medidas profilácticas incluyen protección contra la luz ultravioleta (UV), abstinencia de fumar y evitar los medicamentos que se sabe que desencadenan LES (por ejemplo, antagonistas de hidralazina y TNF-alfa; el lector se remite a la literatura) (8 , 37). La protección uniforme contra la luz incluye el uso de ropa de protección solar, mantener la cabeza cubierta y el uso de bloqueadores solares con filtros UV-A / UV-B químicos y / o físicos (SPF 50+). Estos deben aplicarse de 20 a 30 minutos antes de la exposición a los rayos UV en cantidades suficientes (2 mg / cm^2) (38 , e29). Los pacientes con LES deben ser informados de que la radiación UV-A penetra en el vidrio de la ventana (incluso en los vehículos).

Conclusión

Los avances en el diagnóstico, el tratamiento optimizado (también de las comorbilidades) y el control regular de la actividad de la enfermedad y el daño han mejorado claramente el pronóstico del LES. El objetivo del tratamiento es la remisión o al menos la minimización de la actividad de la enfermedad y la prevención de los brotes. Hoy en día, los antimaláricos son el tratamiento básico para todos los pacientes con LES, mientras que los glucocorticoides solo se deben usar cuando se indica de forma aguda. Si la reducción o disminución gradual de los glucocorticoides resulta imposible, se recomienda una inmunosupresión prolongada con azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetilo. Si el paciente no responde, se puede administrar belimumab.

Aunque el micofenolato mofetilo no está aprobado oficialmente para su uso en el LES, ahora existe un consenso internacional de que su buena eficacia con baja toxicidad hace de este agente una alternativa eficaz a la administración a corto plazo de ciclofosfamida intravenosa de baja dosis en la terapia de inducción para la nefritis por lupus proliferativa.

En

Mensajes clave

- El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad heterogénea que puede afectar muchos órganos diferentes; El diagnóstico precoz evita consecuencias adversas y mejora claramente el pronóstico.
- El diagnóstico de LES se basa en los síntomas y, a menudo, requiere un enfoque interdisciplinario. Dependiendo del órgano (s) involucrado, los pacientes con LES deben ser referidos a especialistas médicos calificados con experiencia a largo plazo en el tratamiento de esta enfermedad o a un centro dedicado de LES.
- El objetivo del tratamiento es la remisión o el control de la actividad de la enfermedad y la prevención de (más) daño a los órganos con la dosis mínima posible de glucocorticoides.
- El tratamiento con los medicamentos disponibles puede mejorar claramente el pronóstico a corto y largo plazo del LES. Los antimaláricos deben usarse "a menos que estén contraindicados" en todos los pacientes con LES.
- Una estrategia de tratamiento moderna debe incluir no solo medidas preventivas, sino también el tratamiento de comorbilidades (p. Ej., Infecciones y eventos cardiovasculares).

Expresiones de gratitud

Traducido del original en alemán por David Roseveare.

Notas al pie

Declaracion de conflicto de interes

El profesor Kuhn ha recibido honorarios de consultoría de Biogen, GlaxoSmithKline (GSK), Grünenthal y Lilly. Ha recibido el reembolso de los costos de asistencia a la conferencia, los viajes y el alojamiento, así como los pagos por la preparación de reuniones científicas de Basilea, Biogen, GSK, La Roche Posay, Lilly y Spirig Pharma GmbH.
Ha recibido apoyo para la realización de estudios clínicos comisionados relacionados con el tema de este artículo de Actelion, Basilea, Biogen Idec, Centocor, La Roche Posay, Lilly y Spirig Pharma GmbH.
Ha recibido una remuneración por su propia investigación relacionada con el tema de este artículo de Actelion, Basilea, Biogen Idec, Centocor, La Roche Posay, Lilly y Spirig Pharma GmbH.
El profesor Anders ha recibido honorarios de consultoría de GSK y honorarios por la preparación de reuniones científicas de Roche y GSK.
El profesor Herzer ha recibido honorarios de consultoría de GSK.
El profesor Schneider ha recibido honorarios de consultoría de GSK, UCB, Lilly y Astra-Zeneca y honorarios por la preparación de reuniones científicas de GSK. Ha recibido una remuneración por su propia investigación de GSK y UCB.
PD El Dr. Tenbrock y el Dr. Bonsmann declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Lupus eritematoso sistémico: patrones clínicos e inmunológicos de expresión de la enfermedad en una cohorte de 1.000 pacientes. El Grupo de Trabajo Europeo sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Medicina (Baltimore) 1993; 72 : 113–124. [PubMed] [Google Scholar]

2. Fischer-Betz R, Herzer P, Schneider M. Systemischer Lupus erythematodes. [Lupus eritematoso sistémico] Dtsch Med Wochenschr. 2005; 130 : 2451–2458. [PubMed] [Google Scholar]

3. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Prevalencia específica de la edad del lupus eritematoso sistémico diagnosticado en Alemania 2002 y proyección hasta 2030. Lupus. 2014; 23 : 1407–1411. [PubMed] [Google Scholar]

4. Chehab G, Fischer-Betz R, Schneider M. Entwicklung von Mortalität und Morbidität beim systemischen lupus erythematodes. Cambios en la mortalidad y la morbilidad en el lupus eritematoso sistémico] [Z Rheumatol. 2011; 70 : 480–485. [PubMed] [Google Scholar]

5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbilidad y mortalidad en el lupus eritematoso sistémico durante un período de 10 años: una comparación de las manifestaciones tempranas y tardías en una cohorte de 1.000 pacientes. Medicina (Baltimore) 2003; 82 : 299–308. [PubMed] [Google Scholar]

6. Hochberg MC. Actualización de los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. Artritis reum. 1997; 40 [PubMed] [Google Scholar]

7. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. - Diagnosticar y Klassifikation. www.dgrh.de/kriterienassessments.html . (Último acceso el 19 de marzo de 2015)

8. Kuhn A, Aberer E, Barde C. Leitlinien Kutaner Lupus Erythematosus (Entwicklungsstufe 1): Dermatologische Qualitätssicherung. En: Korting H, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W, et al., Editores. Leitlinien und Empfehlungen. Berlín: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009. pp. 214–257. [Google Scholar]

9. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivación y validación de los criterios de clasificación de las Clínicas colaboradoras internacionales sistémicas para el lupus eritematoso sistémico. Artritis reum. 2012; 64 : 2677–2686. [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

10. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Recomendaciones de la Liga Europea Conjunta Contra el Reumatismo y la Asociación Europea de Renal-Diálisis y Trasplante de Europa (EULAR / ERA-EDTA) para el tratamiento de la nefritis lúpica pediátrica y en adultos. Ann Rheum Dis. 2012; 71 : 1771–1782. [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

11. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. La clasificación de la glomerulonefritis en el lupus eritematoso sistémico revisado. J Am Soc Nephrol. 2004; 15 : 241–250. [PubMed] [Google Scholar]

12. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. Recomendaciones de EULAR para el manejo del lupus eritematoso sistémico con manifestaciones neuropsiquiátricas: informe de un grupo de trabajo del comité permanente de asuntos clínicos de EULAR. Ann Rheum Dis. 2010; 69 : 2074-2082. [PubMed] [Google Scholar]

13. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. Recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo para el seguimiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico en la práctica clínica y en estudios observacionales. Ann Rheum Dis. 2010; 69 : 1269-1274. [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

14. Hartung K, Seelig HP. Labordiagnostik der systemischen Autoimmunerkrankungen Teil 1. Kollagenosen. Diagnóstico de laboratorio de enfermedades autoinmunes sistémicas. Parte 1. Collagenoses] Z Rheumatol. 2006; 65 : 709–722. [PubMed] [Google Scholar]

15. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serología del lupus eritematoso: correlación entre las características inmunopatológicas y los aspectos clínicos. Enfermedad autoinmune. 2014; 2014 [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

16. Pan N, Amigues I, Lyman S, et al. Un aumento en el título de anti-dsDNA predice un brote de lupus severo dentro de los seis meses. Lupus. 2014; 23 : 293–298. [PubMed] [Google Scholar]

17. ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG. Medición de los aumentos en los niveles de anticuerpos contra el ADN de doble cadena como predictor de exacerbación de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico. Un estudio prospectivo a largo plazo. Artritis reum. 1990; 33 : 634–643. [PubMed] [Google Scholar]

18. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparación de la validez y sensibilidad al cambio de 5 índices de actividad en el lupus eritematoso sistémico. J Rheumatol. 2000; 27 : 664–670. [PubMed] [Google Scholar]

19. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. El desarrollo y la validación inicial del índice de daño de Lupus eritematoso sistémico para el Lupus sistémico internacional / American College of Rheumatology. Artritis reum. 1996; 39 : 363–369. [PubMed] [Google Scholar]

20. Kuhn A, Meuth AM, Bein D, et al. Área revisada de revisión de Lupus eritematoso cutáneo e índice de gravedad (RCLASI): un instrumento de resultado modificado para el lupus eritematoso cutáneo. Br J Dermatol. 2010; 163 : 83–92. [PubMed] [Google Scholar]

21. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. Recomendaciones EULAR para el manejo del lupus eritematoso sistémico. Informe de un grupo de trabajo del Comité permanente de EULAR para estudios clínicos internacionales, incluida la terapéutica. Ann Rheum Dis. 2008; 67 : 195-205. [PubMed] [Google Scholar]

22. Fischer-Betz R, Schneider M. Antimalariamittel. ¿La terapia para el lupus paciente? [Antipalúdicos. ¿Una opción de tratamiento para todos los pacientes con lupus ?!] Z Rheumatol. 2009; 68 : 6–90. [PubMed] [Google Scholar]

23. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Hidroxicloroquina: la piedra angular de la terapia del lupus. Lupus. 2008; 17 : 271–273. [PubMed] [Google Scholar]

24. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Tratamiento antimalárico previo en pacientes diagnosticados con nefritis lúpica: influencia en los resultados y la supervivencia. Lupus. 2008; 17 : 281–288. [PubMed] [Google Scholar]

25. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, et al. Efecto protector de la hidroxicloroquina sobre el daño renal en pacientes con nefritis lúpica: LXV, datos de una cohorte estadounidense multiétnica. Artritis reum. 2009; 61 : 830–839. [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

26. Fischer-Betz R. Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft. [Enfermedades reumáticas durante el embarazo] Internista. 2012; 53 : 1047-1053. [PubMed] [Google Scholar]

27. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Hautmanifestationen des Lupus erythematodes: Klinik und Therapie. [Manifestaciones cutáneas en el lupus eritematoso: aspectos clínicos y tratamiento] Z Rheumatol. 2011; 70 : 213–226. [PubMed] [Google Scholar]

28. Ochsendorf FR. Einsatz von Antimalariamitteln in der Dermatologie. [Uso de antipalúdicos en dermatología] J Dtsch Dermatol Ges. 2010; 8 : 829-844. [PubMed] [Google Scholar]

29. Kuhn A, Gensch K, Haust M, y col. Eficacia de la pomada de tacrolimus al 01% en el lupus eritematoso cutáneo: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por vehículo. J Am Acad Dermatol. 2011; 65 : 54–64. e1-2. [PubMed] [Google Scholar]

30. Schneider M. EULAR-Empfehlungen zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes. [Recomendaciones EULAR para el manejo del lupus eritematoso sistémico] Z Rheumatol. 2009; 68 (578): 80–83. [PubMed] [Google Scholar]

31. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate en lupus eritematoso sistémico: una revisión sistemática de su eficacia. Lupus. 2014; 23 : 225–235. [PubMed] [Google Scholar]

32. Fischer-Betz R, Schneider M Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlungen zum Einsatz von Belimumab beim systemischen Lupus erythematodes. [Recomendación para el uso de belimumab para el lupus eritematoso sistémico] Z Rheumatol. 2013; 72 : 462–467. [PubMed] [Google Scholar]

33. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al. Tratamiento para la nefritis lúpica. Base de Datos Cochrane Syst Rev. 2012; 12 CD002922. [PubMed] [Google Scholar]

34. Maneiro JR, López-Canoa N, Salgado E, Gómez-Reino JJ. Tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica con micofenolato o azatioprina: revisión sistemática y metaanálisis. Reumatología (Oxford) 2014; 53 : 834–838. [PubMed] [Google Scholar]

35. Tenbrock K, Horneff G. Leitlinien Systemischer Lupus erythematodes (Entwicklungsstufe 1) Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. 2013: 1–8. [Google Scholar]

36. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. Recomendaciones de EULAR para la vacunación en pacientes adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes. Ann Rheum Dis. 2011; 70 : 414–422. [PubMed] [Google Scholar]

37. Katz U, Zandman-Goddard G. Lupus inducido por fármacos: una actualización. Autoimmun Rev. 2010; 10 : 46–50. [PubMed] [Google Scholar]

38. Faurschou A, Wulf HC. La relación entre el factor de protección solar y la cantidad de protector solar aplicado in vivo. Br J Dermatol. 2007; 156 : 716–719. [PubMed] [Google Scholar]

39. Aringer M, Fischer-Betz R, Hiepe F. Stellungnahme zum Einsatz von Mycophenolat-Mofetil beim systemischen Lupus erythematodes. [Declaración sobre el uso de micofenolato mofetilo para el lupus eritematoso sistémico]. Z Rheumatol. 2013; 72 : 575–580. [PubMed] [Google Scholar]

40. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA. Actividad de la enfermedad no renal después de micofenolato mofetilo o ciclofosfamida intravenosa como tratamiento de inducción para la nefritis lúpica: hallazgos en un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos. Artritis reum. 2010; 62 : 211–221. [PubMed] [Google Scholar]

e1. Bertsias G, Cervera R, Boumpas D. Lupus eritematoso sistémico: patogénesis y características clínicas. En: Bijlsma J, editor. EULAR libro de texto sobre enfermedades reumáticas. Londres: Grupo BMJ; 2012. pp. 476–505. [Google Scholar]

e2. Fischer-Betz R, erythematodes de Schneider M. Früher Lupus. [Lupus eritematoso temprano] Z Rheumatol. 2013; 72 : 948-953. [PubMed] [Google Scholar]

e3. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MG, Lehman TJ, Moorthy LN. Incidencia y prevalencia a nivel mundial de lupus eritematoso sistémico de inicio pediátrico. Lupus. 2011; 20 : 1187–1192. [PubMed] [Google Scholar]

e4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbilidad y mortalidad en el lupus eritematoso sistémico durante un período de 5 años. Un estudio multicéntrico prospectivo de 1.000 pacientes del Grupo de trabajo europeo sobre el lupus eritematoso sistémico. Medicina (Baltimore) 1999; 78 : 167–175. [PubMed] [Google Scholar]

e5. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Riesgo de infección en pacientes con lupus eritematoso sistémico: factores de susceptibilidad y estrategias preventivas. Lupus. 2013; 22 : 1286–1294. [PubMed] [Google Scholar]

e6 Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Factores pronósticos en el lupus eritematoso sistémico. Reumatol Int. 1991; 11 : 127–132. [PubMed] [Google Scholar]

e7 Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R. ¿Se puede mejorar la morbilidad y la mortalidad por LES? Mejor Pract Res Clin Rheumatol. 2002; 16 : 313–332. [PubMed] [Google Scholar]

e8 Urowitz MB, Gladman DD. Espectro evolutivo de la mortalidad y la morbilidad en el LES. Lupus. 1999; 8 : 253–255. [PubMed] [Google Scholar]

e9 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. Los criterios revisados de 1982 para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. Artritis reum. mil novecientos ochenta y dos; 25 : 1271–1277. [PubMed] [Google Scholar]

e10. Jiménez S, Cervera R, Ingelmo M, Font J. La epidemiología del lupus eritematoso cutáneo. En: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. Lupus eritematoso cutáneo. Berlín: Springer-Verlag; 2004. pp. 45–52. [Google Scholar]

e11. Gilliam JN, Sontheimer RD. Subconjuntos cutáneos distintivos en el espectro del lupus eritematoso. J Am Acad Dermatol. 1981; 4 : 471–475. [PubMed] [Google Scholar]

e12. Kuhn A, Ruzicka T. Clasificación del lupus eritematoso cutáneo. En: HxKuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. Lupus eritematoso cutáneo. Heidelberg, Berlín, Nueva York: Springer Verlag; 2004. pp. 53-59. [Google Scholar]

e13. Kleinert S, Feuchtenberger M, Tony HP. Eritemodos de Systemischer Lupus. Eine problemorientierte Annäherung. [Lupus eritematoso sistémico. Un enfoque basado en problemas] Internist (Berl) 2010; 51 : 1013-1026. [PubMed] [Google Scholar]

e14. Jaekell HP, Trabandt A, Grobe N, Werle E. Subtipos de anticuerpos anti-dsDNA y anticuerpos anti-C1q: hacia un diagnóstico y monitoreo más fiables del lupus eritematoso sistémico y la nefritis por lupus. Lupus. 2006; 15 : 335–345. [PubMed] [Google Scholar]

e15. Sepehr A, Wenson S, Tahan SR. Manifestaciones histopatológicas de enfermedades sistémicas: el ejemplo del lupus eritematoso cutáneo. J Cutan Pathol. 2010; 37 : 112–124. [PubMed] [Google Scholar]

e16. Albrecht J, Taylor L, Berlín JA, et al. El CLASI (área de enfermedad de lupus eritematoso cutáneo y el índice de gravedad): un instrumento de resultado para el lupus eritematoso cutáneo. J Invest Dermatol. 2005; 125 : 889-894. [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

e17. Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Agentes antimaláricos: ¿cerrando la puerta a los receptores tipo Toll? Artritis reum. 2006; 54 : 3068–3070. [PubMed] [Google Scholar]

e18. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G, et al. Lupus eritematoso sistémico en tres grupos étnicos: XVI. Asociación del uso de hidroxicloroquina con riesgo reducido de acumulación de daños. Artritis reum. 2005; 52 : 1473-1480. [PubMed] [Google Scholar]

e19. Kasitanon N, DM fino, Haas M, Magder LS, Petri M. El uso de hidroxicloroquina predice una remisión renal completa en 12 meses entre pacientes tratados con micofenolato mofetilo para la nefritis lúpica membranosa. Lupus. 2006; 15 : 366–370. [PubMed] [Google Scholar]

e20. Iozza I, Cianci S, Di Natale A, et al. Actualización sobre el lupus eritematoso sistémico del embarazo. J Prenat Med. 2010; 4 : 67–73. [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

e21. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine en el embarazo lupus. Artritis reum. 2006; 54 : 3640–3647. [PubMed] [Google Scholar]

e22. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Toxicidad retiniana en el tratamiento con hidroxicloroquina a largo plazo. Ann Rheum Dis. 1996; 55 : 187–189. [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

e23. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, et al. Influencia del hábito de fumar en la gravedad de la enfermedad y el tratamiento antipalúdico en el lupus eritematoso cutáneo: análisis de 1002 pacientes de la base de datos EUSCLE. Br J Dermatol. 2014; 171 : 571–579. [PubMed] [Google Scholar]

e24. Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: respuesta al tratamiento antipalúdico en 36 pacientes con énfasis en el hábito de fumar. Arco Dermatol. 2009; 145 : 244–248. [PubMed] [Google Scholar]

e25 Sardy M, Ruzicka T, Kuhn A. Inhibidores tópicos de la calcineurina en el lupus eritematoso cutáneo. Arch Dermatol Res. 2009; 301 : 93–98. [PubMed] [Google Scholar]

e26. Manzi S, J Sánchez-Guerrero, Merrill JT, et al. Efectos de belimumab, un inhibidor específico del estimulador de linfocitos B, sobre la actividad de la enfermedad en múltiples dominios de órganos en pacientes con lupus eritematoso sistémico: resultados combinados de dos ensayos de fase III. Ann Rheum Dis. 2012; 71 : 1833-1838. [Artículo libre de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

e27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV - Belimumab (Benlysta) Modul 1. www.g-ba.de/downloads/92-975-94/2012-01-27_Modul1_Belimumabpdf? (Último acceso el 19 de marzo de 2015). [Google Scholar]

e28. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. Una actualización sobre el lupus eritematoso sistémico de inicio en la infancia. Curr Opin Rheumatol. 2013; 25 : 616–622. [PubMed] [Google Scholar]

e29. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Lupus eritematoso cutáneo: actualización de las opciones terapéuticas parte I. J Am Acad Dermatol. 2011; 65 : e179 – e193. [PubMed] [Google Scholar]

e30. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Recomendaciones revisadas sobre la detección de la retinopatía por cloroquina e hidroxicloroquina. Oftalmología. 2011; 118 : 415–422. [PubMed] [Google Scholar]

e31. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recomendaciones sobre la detección de la retinopatía por cloroquina e hidroxicloroquina: un informe de la Academia Americana de Oftalmología. Oftalmología. 2002; 109 : 1377-1382. [PubMed] [Google Scholar]

e32. Xu L, Cai M, Shi BY, Li ZL, Li X, Jin HL. Un análisis prospectivo de los efectos del micofenolato sódico con recubrimiento entérico y el micofenolato mofetil se medicaron conjuntamente con un inhibidor de la bomba de protones en receptores de trasplante de riñón en un solo instituto en China. Transplante Proc. 2014; 46 : 1362-1365. [PubMed] [Google Scholar]

e33 Namazi MR. El impacto negativo potencial de los inhibidores de la bomba de protones sobre los efectos inmunofarmacológicos de la cloroquina y la hidroxicloroquina. Lupus. 2009; 18 : 104-105. [PubMed] [Google Scholar]