


# 1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

*G. Espinosa y R. Cervera*

## Puntos clave

- El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica.
- En general, el tratamiento se basa en la hidroxicloroquina, los glucocorticoides y los inmunodepresores.
- La expectativa de vida de estos pacientes ha mejorado de forma considerable, de manera que la enfermedad posee un patrón de mortalidad bimodal en el que las principales causas de muerte, inicialmente, son las infecciones y, tardíamente, la afectación vascular.
- El objetivo del tratamiento es conseguir mantener al paciente en una remisión clínica que le permita desarrollar sus actividades cotidianas o su trabajo habitual con la dosis de fármaco más baja posible.
- El tratamiento debe plantearse en base al tipo y gravedad de los sistemas afectados, a la actividad de la enfermedad y a la monitorización de la respuesta al tratamiento.
- Como norma general, el uso de inmunodepresores junto a los corticoides estaría indicado en aquellas manifestaciones graves de la enfermedad o en aquellos pacientes que requieran dosis moderadas (por encima de 7,5-10 mg/día) de corticoides para controlar la actividad clínica de la enfermedad.
- El tipo de tratamiento inmunodepresor de la nefropatía lúpica depende del tipo histológico y de su gravedad. El inicio del tratamiento debe ser lo más precoz posible, dado que el retraso en su administración es un factor pronóstico de mala respuesta renal.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. 

Sus manifestaciones pueden ser muy variadas y afectar prácticamente a todos los tejidos y órganos. Además, se ha podido comprobar la existencia de distintos subgrupos clínico-biológicos dentro de la misma enfermedad, que dependen de la edad de inicio, del sexo de los pacientes, del número de órganos y del grado de afectación, de la presencia de una enfermedad autoinmune asociada y del patrón de los diferentes autoanticuerpos.

Actualmente no existe ningún tratamiento etiológico para esta enfermedad. Además, su curso variable, los diferentes grados de afectación or-

gánica y el hecho de que un porcentaje de pacientes presente remisiones clínicas espontáneas hacen que sea difícil establecer unas guías uniformes de tratamiento.

En general, la terapéutica se basa en la hidroxicloroquina, los glucocorticoides y los inmunodepresores.

La expectativa de vida de estos pacientes ha mejorado considerablemente en los últimos años.

Actualmente, la enfermedad posee un patrón de mortalidad bimodal en el que las principales causas de muerte, inicialmente, son las infecciones y, tardíamente, la afectación vascular (cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular).

## DIAGNÓSTICO

Para que un paciente sea clasificado como afectado por el LES deberá cumplir, en cualquier momento de la evolución de su enfermedad, cuatro o más de los criterios aceptados por el *American College of Rheumatology* (ACR) (Tabla 1-1A).

Se incluyen también los nuevos criterios del grupo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*) (Tabla 1-1B).

Ante la sospecha diagnóstica de un LES, deben realizarse en todos los pacientes:

- Antecedentes clínicos y exploración física completa por aparatos que hagan hincapié en los síntomas y signos característicos de la enfermedad (Tabla 1-1A y 1-1B).
- Análítica general: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), hemograma completo, bioquímica (glucosa, creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), ácido úrico, colesterol, triglicéridos, aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT),  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina, lactato-deshidrogenasa (LDH), creatina-cinasa (CPK), proteínas, albúmina, proteinograma, sodio, potasio, calcio y fósforo), cálculo del filtrado renal glomerular, coagulación (tiempo de protrombina y tiempo de cefalina), perfil básico de orina (hematíes, leucocitos y cilindros) y proteinuria, y cociente proteína creatinina en orina reciente (si es patológico, debe realizarse una proteinuria en orina de 24 horas).
- Estudio inmunológico básico: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anti-ENA (Sm, RNP, Ro, La), fracciones C1q,

Tabla 1-1A. Criterios clasificatorios para LES propuestos por el *American College of Rheumatology* en 1997<sup>a</sup> (cuatro o más criterios, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, confieren una especificidad y una sensibilidad del 96%)

I	<b>Exantema malar</b> Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales
II	<b>Lupus discoide</b> Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas
III	<b>Fotosensibilidad</b> Exantema cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico
IV	<b>Úlceras orales o nasofaríngeas</b> Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
V	<b>Artritis</b> No erosiva, en dos o más articulaciones periféricas. Caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón y derrame articular
VI	<b>Serositis</b> a) Pleuritis: antecedentes de dolor pleurítico, o roce pleural, o derrame pleural b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce pericárdico o derrame pericárdico
VII	<b>Afectación renal</b> a) Proteinuria persistente > 500 mg/24 horas o > de tres cruces, o b) Cilindros celulares: integrados por hematies o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto
VIII	<b>Afectación neurológica</b> a) Convulsiones que no puedan ser explicadas por otras causas, o b) Psicosis que no pueda ser explicada por otras causas
IX	<b>Afectación hematológica</b> a) Anemia hemolítica, o b) Leucopenia < $4 \times 10^9/L$ en al menos dos determinaciones, o c) Linfopenia < $1,5 \times 10^9/L$ en al menos dos determinaciones, o d) Trombopenia < $100 \times 10^9/L$ en ausencia de fármacos inductores
X	<b>Alteración inmunológica</b> a) Anticuerpos anti-DNA <sup>n</sup> positivos a títulos elevados, o b) Anticuerpos anti-Sm positivos, o c) Anticuerpos antifosfolípidicos: anticuerpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positiva durante > 6 meses, confirmada por la prueba de inmovilización del <i>Treponema pallidum</i> o de la absorción del anticuerpo treponémico por fluorescencia
XI	<b>Anticuerpos antinucleares</b> Positivos a títulos elevados, en cualquier momento de la enfermedad y en ausencia de fármacos conocidos como causantes de lupus inducido o pseudolupus

(<sup>a</sup>) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 Sep;40(9):1725.

LES: lupus eritematoso sistémico; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*.

**Tabla 1-1B. Criterios clasificatorios para LES propuestos por el grupo SLICC<sup>a</sup>**  
*(Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus)*

<i>Criterios clínicos</i>
1. <b>Lupus cutáneo agudo</b> , incluyendo eritema malar, lupus buloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica, eritema maculopapular y eritema fotosensible, todo ello en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo
2. <b>Lupus cutáneo crónico</b> , incluyendo eritema discoide clásico, localizado, generalizado, lupus verrucoso hipertrófico, paniculitis lúpica, lupus de mucosas, <i>lupus tumidus</i> , <i>chilblains</i> lupus y lupus discoide/liquen plano overlap
3. <b>Úlceras orales</b> (paladar, bucal, lengua) o <b>úlceras nasales</b> (en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behçet, infecciones por herpesvirus, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas)
4. <b>Alopecia no cicatricial</b> , en ausencia de otras causas, como alopecia areata, fármacos, ferropenia o alopecia androgénica
5. Sinovitis que afecta a dos o más articulaciones
6. Serositis en forma de: △ Pleuritis típica durante más de un día, o derrame pleural, o roce pleural △ Pericarditis típica, o derrame pericárdico, o roce pericárdico, o pericarditis por electrocardiograma En ausencia de otras causas como infecciones, uremia o síndrome de Dressler
7. <b>Renal</b> : cociente proteína/creatinina (o proteinuria de 24 horas) de más de 500 mg/24 horas, o cilindros celulares hemáticos
8. <b>Neurológico</b> : convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas, como vasculitis), mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas, como vasculitis, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas tóxicas/metabólicas, uremia, fármacos)
9. <b>Anemia hemolítica</b>
10. <b>Leucopenia</b> ( $\leq 4.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas, como síndrome de Felty, fármacos, hipertensión portal o <b>Linfopenia</b> ( $\leq 1.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas, como corticosteroides, fármacos e infección
11. <b>Trombocitopenia</b> ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión, en ausencia de otras causas, como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica-trombótica)
<i>Criterios inmunológicos</i>
1. <b>ANA positivos</b>
2. <b>Anti-ADN positivos</b> ( $\geq$ dos veces el rango de referencia, si son determinados por la prueba de Elisa)
3. <b>Anti-Sm positivos</b>
4. <b>AAF positivos</b> : anticoagulante lúpico presente, títulos medios-altos de anticuerpos anticardiolipina (isotipos IgA, IgG, o IgM) o positividad para anti- $\beta_2$ -glicoproteína I (isotipos IgA, IgG, o IgM)
5. <b>Hipocomplementemia</b> (C3, C4, CH50)
6. <b>Prueba de Coombs directa</b> , en ausencia de anemia hemolítica

(<sup>a</sup>) El paciente debe cumplir al menos cuatro criterios, incluyendo un criterio clínico y un criterio inmunológico o presentar una nefropatía lúpica en la biopsia renal con ANA o anti-ADN positivos.

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; ANA: anticuerpos antinucleares.

C3, C4 y CH50 del complemento y determinación del factor reumatoide. Anticuerpos antifosfolípidicos (AAF): anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina (AAC IgG e IgM) y anti- $\beta_2$ -glicoproteína-I ( $\alpha\beta_2$ GPI) IgG e IgM.

- Serologías virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).
- Hormonas tiroideas (TSH, T4) y anticuerpos antitiroideos.
- Radiografía simple posteroanterior y lateral de tórax.
- Electrocardiograma.

## Exploraciones complementarias en función del órgano afectado

### Riñón

La realización de la biopsia renal tiene como objetivos diagnosticar la afectación renal en el LES (Tabla 1-2) de forma temprana, determinar su grado de actividad o cronicidad (Tabla 1-3), establecer el pronóstico y adecuar el tratamiento a cada tipo histológico.

#### a) Indicaciones de la biopsia renal:

- Proteinuria superior a 500 mg/24 horas mantenida en dos o más ocasiones. En un paciente con proteinuria previa, se requiere un aumento comprobado de la proteinuria de más de 1 g/24 horas entre dos determinaciones.
- Alteración del sedimento urinario: hematuria o presencia de cilindros granulosos (mantenido y tras descartar otras causas como infección urinaria).
- Alteración de la función renal (creatinina superior a 1,5 mg/dL) demostrada en dos o más ocasiones. Si existe insuficiencia renal previa, cuando aparezca un deterioro rápido (de forma orientativa: aumento de la creatinina superior a 1 mg/mL/mes durante dos meses).

**Nota:** en pacientes sin evidencia biológica de afectación renal, con títulos elevados de anticuerpos anti-ADNn e hipocomplementemia de forma mantenida, se llevará a cabo un control estricto y periódico de la función renal, proteinuria y sedimento urinario, pero no está indicada la biopsia renal.

#### b) Contraindicaciones de la biopsia renal (Tabla 1-4): son relativas y, por tanto, la decisión se tomará de forma individualizada para cada paciente.

### Sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LES puede ser muy variada y, en algunos casos, inespecífica (Tabla 1-5).

Tabla 1-2. Clasificación de la nefropatía lúpica (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)\**)

Tipo	Subtipo	Microscopía óptica	Inmunofluorescencia
Tipo I Mesangial mínima		Glomérulo normal	Depósitos inmunes mesangiales
Tipo II Mesangial proliferativa		Hipercelularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial	Depósitos inmunes mesangiales. Pueden existir depósitos subendoteliales o subepiteliales aislados visibles por IFI o por microscopía electrónica pero no por microscopía óptica
Tipo III Focal <sup>a</sup>		GMN focal activa o inactiva, segmentaria o global, endocapilar o extracapilar, que afecta a < 50% de todos los glomérulos	Depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales
	A	Lesiones activas: proliferación focal	
	A/C	Lesiones activas y crónicas: proliferación focal y esclerosis	
	C	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: esclerosis focal	
Tipo IV Difusa <sup>b</sup>		GMN difusa, activa o inactiva, segmentaria o global, endocapilar o extracapilar que afecta ≥ 50% de todos los glomérulos	Depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales
	IV-S (A)	Lesiones activas: proliferación segmentaria	
	IV-G (A)	Lesiones activas: proliferación global	

Tabla 1-2. Clasificación de la nefropatía lúpica (*International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/RPS)\* (continuación)*)

Tipo	Subtipo	Microscopía óptica	Inmunofluorescencia
Tipo IV Difusa <sup>b</sup>	IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: proliferación segmentaria y esclerosis	Depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales
	IV-G (A/C)	Lesiones activas y crónicas: proliferación global y esclerosis	
	IV-S (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: esclerosis segmentaria	
	IV-G (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: esclerosis global	
Tipo V Membranosa		Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas, con o sin sin alteraciones mesangiales, tanto por microscopía óptica como por microscopía electrónica o IFI. Puede combinarse con los tipos III y IV	
Tipo VI Esclerosis avanzada		Esclerosis global superior al 90% de los glomérulos, con o sin actividad residual	

(\*) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004 Feb;15(2):241-50.

(\*) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. 2004 Feb;65(2):521-30.

(<sup>a</sup>) Señalar la proporción de glomérulo con lesiones activas y escleróticas.

(<sup>b</sup>) Señalar la proporción del glomérulo con necrosis fibrinoide o semilunas. Indicar y graduar (leve, moderada, grave) la atrofia tubular, la inflamación intersticial y fibrosis, gravedad de arteriosclerosis u otras lesiones vasculares.

(IV-S): lesión glomerular que afecta a menos de la mitad del glomérulo. Estos tipos incluyen casos con depósitos difusos en «asas de alambre», pero con poca o ninguna proliferación glomerular; (IV-G): lesión glomerular que afecta a más de la mitad del glomérulo.

GMN: glomerulonefritis; IFI: inmunofluorescencia indirecta.

Por ello, cuando se sospeche esta afectación, es importante, en primer lugar, asegurar el diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

En segundo lugar, la valoración clínica y la exploración física detalladas son esenciales para excluir otras patologías sistémicas o efectos secundarios de alguna medicación concomitante.

Tabla 1-3. Índices de actividad- cronicidad de las lesiones anatomopatológicas renales

	<i>Índice de actividad (límites 0-24)</i>	<i>Índice de cronicidad (límites 0-12)</i>
Lesiones glomerulares	Proliferación celular Necrosis fibrinoide-cariorrhexis Trombos hialinos Semilunas celulares Infiltración por leucocitos	Glomérulos esclerosados Semilunas fibrosas
Lesiones tubulointersticiales	Infiltración por mononucleares	Atrofia tubular Fibrosis intersticial

Las lesiones individuales reciben una puntuación de 0 a 3 (ausente, leve, moderada y grave). La necrosis-cariorrhexis y las semilunas celulares se valoran con dos puntos. Los índices están compuestos por las puntuaciones de las lesiones individuales en cada categoría de actividad o cronicidad.

El análisis general descartará alteraciones metabólicas que pueden simular manifestaciones de lupus neuropsiquiátrico.

Finalmente, según el cuadro clínico que presente el paciente, las exploraciones complementarias son:

Tabla 1-4. Contraindicaciones relativas de la biopsia renal\*

- Pacientes monorrenos
- Paciente no cooperador (p. ej., paciente psiquiátrico)
- Alteraciones de la coagulación (plaquetas < 50.000, protrombina < 50%) o fármacos que alteren la hemostasia (antiagregantes, anticoagulantes)<sup>a</sup>
- Embarazo (a partir de la semana 34)
- Hipertensión arterial moderada o grave no controlada (PAS ≥ 160 o PAD ≥ 100 mmHg)
- Atrofia renal (riñones ecográficamente < 9 cm)
- Anomalías anatómicas (p. ej., aneurisma arterial)
- Tumor renal (excepto biopsias específicas)
- Poliquistosis renal o hidronefrosis
- Infección urinaria activa
- Insuficiencia renal avanzada (creatinina > 3,4 mg/dL en varones y > 2,8 mg/dL en mujeres, o filtrado glomerular < 30 mL/min), o riñones con cortical adelgazada (< 1 cm) y aumento de ecogenicidad

(\*) Campistol JM. Protocolos del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona.

(<sup>a</sup>) Suspender AAS de cinco a siete días antes del procedimiento. En caso de tratamiento anticoagulante oral (sintrom) suspenderlo 72 horas. antes del procedimiento. Además, iniciar el tratamiento con HBPm a dosis terapéuticas (fraccionadas cada 12 horas) 48 horas antes, la última dosis deberá ser 24 horas antes de la biopsia, con administración de dosis profiláctica en las dos horas previas. (Ver cronograma detallado en las [tablas 1-8 y 1-9](#) de SAF.)

AAS: ácido acetilsalicílico; HBPm: heparina de bajo peso molecular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; SAF: síndrome antifosfolípido.



Tabla 1-5. Manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico\*

**Manifestaciones neurológicas**

*Centrales*

- Meningitis aséptica
- Enfermedad cerebrovascular:
  - Ictus isquémico
  - Ataque isquémico transitorio
  - Enfermedad multifocal crónica
  - Hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea
  - Trombosis de senos
- Síndrome desmielinizante
- Cefalea:
  - Migraña con aura
  - Migraña común
  - Cefalea tensional
  - Cefalea en acúmulos
  - Cefalea por hipertensión intracraneal
  - Cefalea intratable, inespecífica
- Trastorno del movimiento (corea)
- Mielopatía
- Crisis comiciales y epilepsia
- Estado confusional agudo
- Trastorno cognitivo

*Periféricas*

- Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda
- Disfunción autonómica de origen periférico
- Mono/multineuropatía
- Neuropatía craneal
- Plexopatía
- Polineuropatía
- Miastenia gravis

**Manifestaciones psiquiátricas**

- Trastorno por ansiedad
- Trastorno del estado de ánimo:
  - Episodio de depresión mayor
  - Trastorno del estado de ánimo con rasgos depresivos
  - Trastorno del estado de ánimo con rasgos maníacos
  - Trastorno del estado de ánimo con rasgos mixtos
- Psicosis

(\*) ACR ad Hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.

- Meningitis: punción lumbar. Si existe focalidad neurológica, se realizará antes una prueba de imagen –tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)–. Se debe descartar siempre la etiología infecciosa.
- Accidente cerebrovascular: TC y RM craneal, ecocardiograma y ecodoppler de troncos supraórticos, y estudio de coagulación (incluidos AAF).
- Convulsiones: electroencefalograma y pruebas de imagen cerebral (TC/RM).
- Neuropatía: electromiograma. Si resulta patológico, se valorará la biopsia de nervio sural. Debe considerarse la realización de una biopsia cutánea en casos de neuropatía de fibra pequeña.
- Mielopatía: RM medular (se considerará la RM cerebral para descartar lesiones encefálicas) y punción lumbar. Se tendrá en cuenta la determinación de los anticuerpos anti-NMO en casos de mielitis longitudinal o coexistencia de neuropatía óptica.
- Alteraciones cognitivas: tests psicométricos (útiles para el diagnóstico diferencial entre patología orgánica y psicósomática), RM cerebral y electroencefalograma.
- Psicosis: RM cerebral y electroencefalograma. En ocasiones, puede ser necesaria la punción lumbar para descartar otras etiologías.

Aún no existe una evidencia suficiente para aconsejar el uso en la práctica clínica diaria de otras técnicas diagnósticas de imágenes cerebrales, como la tomografía por emisión de positrones.

## Pulmón

Dependiendo de las manifestaciones clínicas (Tabla 1-6) y de los hallazgos en la radiografía simple de tórax:

**Tabla 1-6. Manifestaciones pleuropulmonares primarias del lupus eritematoso sistémico**

### Enfermedad pleural

Pleuritis, con o sin derrame  
Neumotórax

### Enfermedad parenquimatosa pulmonar

Neumonitis lúpica aguda  
Hemorragia alveolar  
Enfermedad intersticial difusa crónica  
Obstrucción de la vía aérea

### Enfermedad vascular

Hipertensión pulmonar  
Tromboembolismo pulmonar  
Hipoxemia aguda reversible

### Enfermedad muscular respiratoria (síndrome del pulmón pequeño o encogido)

### Enfermedad de vía aérea superior

- Derrame pleural: mediante la analítica se pueden descartar otras causas, como la hipoalbuminemia secundaria, la nefropatía lúpica, y con la exploración física, la insuficiencia cardíaca. Siempre debe descartarse la etiología infecciosa, principalmente la tuberculosis. En caso de duda, se realizará una toracocentesis con análisis bioquímico y microbiológico del líquido (típicamente, se trata de un exudado linfocitario con niveles de complemento bajos).
- Neumonitis lúpica: fibrobroncoscopia, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar en los casos con mala evolución.
- Hemorragia alveolar: fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar (presencia de hematíes o de macrófagos con hemosiderina), estudio funcional respiratorio (aumento de la capacidad de difusión del CO).
- Enfermedad intersticial: estudio funcional respiratorio (patrón restrictivo) y TC torácica de alta resolución. En casos de duda diagnóstica, se valorará la realización de una biopsia pulmonar.
- Síndrome del pulmón pequeño o encogido (disnea, dolor pleurítico persistente y patrón restrictivo con reducción progresiva de volúmenes pulmonares, sin evidencia de fibrosis intersticial o enfermedad pleural): estudio funcional respiratorio con la medición de las presiones inspiratorias/espiratorias (PEM y PIM).
- Hipertensión pulmonar: el abordaje diagnóstico es el clásico de esta patología (v. [capítulo 4](#)). Lo mismo es válido en el caso de tromboembolismo pulmonar.

- Es muy importante tener en cuenta que las infecciones son la causa más frecuente de afectación pulmonar en pacientes con LES, por lo que las exploraciones complementarias deben permitir descartar o confirmar su presencia.

Algunos fármacos empleados en el tratamiento del LES –metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, antiinflamatorio no esteroideo (AINE)– también pueden ocasionar un efecto tóxico sobre el pulmón.

## Aparato cardiovascular

Cualquier estructura cardíaca puede verse afectada por el LES.

En función de ello, las exploraciones complementarias serán las siguientes:

- Pericarditis: el diagnóstico se establece por los antecedentes clínicos, los datos de exploración física y de exploraciones complementarias (electrocardiograma y radiografía de tórax). En alguna ocasión puede ser necesario el ecocardiograma (en caso de sospecha de taponamiento pericárdico).
- Miocarditis: ecocardiograma y RM cardíaca para establecer el grado de afectación cardíaca.

- Endocarditis: se aconseja realizar un ecocardiograma a todos los pacientes diagnosticados de LES, con la finalidad de descartar lesiones valvulares asociadas (sobre todo en portadores de AAF). Se debe priorizar su práctica en el caso de presentar algún soplo o antecedentes embolígenos.
- Cardiopatía isquémica: se debe actuar según los protocolos establecidos (prueba de esfuerzo, coronariografía).
- Evaluación de la arteriosclerosis subclínica: ecografía carotídea con medición del grosor íntima-media y detección de placas, especialmente en pacientes con LES de larga evolución, portadores de AAF o con factores de riesgo vascular añadidos.

### **Aparato locomotor**

- Articulaciones: en caso de artritis persistente (más de seis semanas), para descartar otras entidades:
  - △ Radiología bilateral de las articulaciones afectas. En ocasiones puede ser útil la realización de ecografía articular o RM.
  - △ Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP).
  - △ En casos seleccionados, puede ser útil la determinación de serologías víricas (parvovirus B19, virus de Epstein-Barr (VEB)).
- Huesos: en caso de sospecha de osteonecrosis aséptica, está indicado un estudio radiológico convencional y, en caso de duda, RM. La gammagrafía ósea con tecnecio es útil para descartar otros focos de osteonecrosis (recordar que las localizaciones más típicas son la cabeza femoral, la cabeza humeral y los cóndilos femorales, seguidos de los huesos del carpo y los del pie).
- Músculo: en caso de mialgias o debilidad muscular:
  - △ Enzimas musculares (CPK, AST, LDH, aldolasas).
  - △ Electromiograma. Si existe alteración, habrá que valorar la realización de una biopsia muscular (puede ayudar en el diagnóstico diferencial de las miopatías inducidas por corticoides o antipalúdicos).

El diagnóstico de fatiga crónica y fibromialgia se realiza por exclusión.

### **Aparato digestivo y hepático**

Las exploraciones complementarias, en caso de afectación del aparato digestivo, serán las de los protocolos establecidos para cada situación (disfagia, vasculitis con manifestaciones clínicas de ángor o isquemia intestinal, seudoobstrucción intestinal, enteropatía pierde-proteínas, malabsorción, pancreatitis). Si existe afectación hepática (elevación de las transaminasas o colestasis), se valorará la realización de las siguientes pruebas:

- Perfil virus hepatótrofos –VHB, VHC, VHA, VEB, citomegalovirus (CMV), etcétera.
- Anticuerpos antimitocondriales, anti-LKM, antimúsculo liso.
- Ecografía abdominal.
- Biopsia hepática: puede ser necesaria para establecer un diagnóstico definitivo.

## Ojo

En caso de afectación ocular, es imperativo el examen oftalmológico exhaustivo para establecer un diagnóstico diferencial. El tipo de examen oftalmológico vendrá dado por el oftalmólogo.

Si existe sospecha clínica de síndrome seco (teniendo en cuenta la alta prevalencia de la asociación de LES con el síndrome de Sjögren), deben realizarse la prueba de Rosa de Bengala y la prueba de Schirmer. En caso de ser positivas, se aplicará el protocolo diagnóstico.

## Tiroides

Durante el curso de un brote lúpico grave, puede aparecer un hipotiroidismo subclínico, que habitualmente se resuelve con el tratamiento del brote.

En caso de sospecha de tiroiditis autoinmune, se recomienda la determinación de hormonas tiroideas (T4, TSH), anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales. En ocasiones puede ser útil la realización de una ecografía o gammagrafía tiroidea, con el fin de realizar un diagnóstico diferencial.

## Resto de órganos

Las pruebas complementarias que se deben realizar se valorarán en función del juicio clínico o de los protocolos ya existentes.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es conseguir mantener al paciente en una remisión clínica que le permita desarrollar sus actividades cotidianas o su trabajo habitual con la dosis de fármaco más baja posible. !

Por este motivo, no es preciso perseguir la normalización de los parámetros analíticos, ya que pueden persistir alterados de forma indefinida, incluso durante las fases de remisión clínica.

Antes de formular un plan terapéutico, debe procederse a una valoración del tipo y gravedad de los sistemas afectados, de la actividad de la enfermedad y de la monitorización de la respuesta al tratamiento. !

## Medidas generales

**Información:** antes de iniciar cualquier terapéutica, debe explicarse al paciente y a su familia, de forma asequible, la naturaleza y el pronóstico de la enfermedad, con la finalidad de eliminar conceptos erróneos y conseguir una buena colaboración en el tratamiento y posterior control por parte del enfermo.

**Radiación solar:** es aconsejable evitar la exposición a los rayos ultravioleta A (UVA) y rayos ultravioleta solares o artificiales (UVB), tanto directa

como indirecta (agua de la piscina o del mar, arena, nieve, aparatos de rayos UVA, tubos fluorescentes, etc.), especialmente en aquellos pacientes cuyos síntomas empeoren claramente con la exposición. Es imperativo aplicar en las partes expuestas una crema de protección solar y utilizar prendas de vestir adecuadas. Los filtros solares (factor de protección superior a 30) se deben aplicar, aproximadamente, una hora antes de una posible exposición solar y, de nuevo, tras el baño o sudoración profusa.

### Preparados hormonales:

- Terapia hormonal sustitutiva: no está contraindicada, excepto en pacientes con enfermedad activa o portadoras de AAF, por el riesgo aumentado de trombosis.
- Anticonceptivos orales: en pacientes que requieran de un método anticonceptivo efectivo (por estar recibiendo inmunodepresores citotóxicos), se pueden administrar los preparados con dosis bajas de estrógenos si la enfermedad está inactiva o estable y no hay antecedentes de trombosis, AAF u otros factores de riesgo cardiovascular. Cabe tener en cuenta que se han relacionado con un leve aumento de brotes clínicos (leves-moderados). Los dispositivos intrauterinos (DIU) que contienen progestágenos (levonorgestrel) se han mostrado también eficaces como métodos alternativos en mujeres con LES sin una contraindicación formal para su uso.

**Brote clínico:** las medidas imprescindibles son reposar, dormir suficientes horas y evitar cualquier situación de cansancio físico o psíquico. Una vez superado el brote, el paciente debe, progresivamente, reanudar una vida normal. Es conveniente prestar atención a las situaciones que puedan reactivar la enfermedad, como el embarazo, aborto, infecciones o intervenciones quirúrgicas.

**Control y supresión de los factores de riesgo cardiovascular y de otras alteraciones metabólicas:** se debe insistir en el cese del hábito tabáquico y en mantener una dieta equilibrada según el perfil metabólico del paciente. Es recomendable mantener unas cifras de presión arterial  $\leq 130/80$  y LDL-colesterol plasmático  $\leq 100$  mg/dL. Los fármacos utilizados para conseguirlos serían los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), ARA II y las estatinas. En pacientes con elevado riesgo vascular, estaría indicado el uso de ácido acetilsalicílico (AAS), (100 mg/día), (v. [capítulo 29](#)).


Si se asocia hiperuricemia, deberá recomendarse una dieta con restricción de purinas y valorarse la utilización de fármacos hipouricemiantes (alopurinol y, en caso de intolerancia o ineficacia, febuxostat).

**Vacunaciones:** mantener las vacunaciones habituales y, en caso de tratamiento con inmunosupresores o dosis de glucocorticoides por encima de 20 mg/día, son recomendables la vacuna anual de la gripe y la vacuna neumocócica cada cinco años (o cada tres en caso de evidencia de caída de títulos de los anticuerpos).

Las vacunas con gérmenes vivos atenuados deben evitarse, sobre todo en pacientes que reciben dosis superiores a 20 mg/día de prednisona o inmunodepresores.

## Terapia farmacológica

La base del tratamiento son los antipalúdicos junto a los corticoides.

Como norma general, el uso de inmunodepresores junto a los corticoides estaría indicado en aquellas manifestaciones graves de la enfermedad o en aquellos pacientes que requieran dosis moderadas (por encima de 7,5-10 mg/día) de corticoides para controlar la actividad clínica de la enfermedad. 

## Antipalúdicos

Actualmente, existen suficientes evidencias publicadas para aconsejar y mantener el tratamiento con antipalúdicos desde el diagnóstico a todos los pacientes clasificados como afectados por el LES, ya que previenen los brotes, poseen efecto antitrombótico, mejoran el perfil metabólico de los pacientes y tienen un efecto reductor de la mortalidad. Son especialmente útiles en las manifestaciones generales, cutaneomucosas y articulares.

El de elección, por su menor tasa de efectos secundarios, es la hidroxicloroquina (400 mg/día durante la primera semana y, posteriormente, 200 mg/día [6,5 mg/kg peso ideal o magro/día]). Si el paciente no lo tolera, se puede iniciar con la mitad de la dosis total o sustituirlo por cloroquina (500 mg/día durante la primera semana y, posteriormente, 250 mg/día).

## Tratamiento según el órgano afectado

El tratamiento dependerá del órgano o sistema afectado y de su gravedad. Siempre se tratará la afectación más grave.

## Manifestaciones cutáneas

Pueden distinguirse cuatro tipos de manifestaciones cutáneas:

- a) Lesiones cutáneas, en el contexto de manifestaciones sistémicas (anemia, nefropatía o serositis): suelen mejorar con el tratamiento que se establece para estas últimas.
- b) Lesiones cutáneas aisladas específicas (lupus discoide):
  - Junto a los antipalúdicos, la aplicación de corticoides tópicos (triamcinolona o fluocinolona) dos o tres veces al día. En la cara es aconsejable utilizar preparados de hidrocortisona, a fin de evitar las lesiones atróficas residuales, el acné o las telangiectasias.
  - En caso de mala respuesta a las pautas anteriores, añadir prednisona a dosis de 0,25-0,5 mg/kg/día o dosis equivalentes de deflazacort (hasta 30 mg/día) durante 15 días, para, posteriormente, reducir la dosis de forma progresiva.

## c) Lupus eritematoso cutáneo subagudo:

- Antipalúdicos junto a corticoides tópicos. Además, es importante el cese del hábito tabáquico.
- Si a las cuatro semanas no existe respuesta, se puede aumentar la dosis de hidroxicloroquina durante unos meses (400 mg/día), o añadir prednisona por vía oral a dosis de 0,25-0,5 mg/kg/día.
- Una alternativa, en caso de no respuesta a la pauta anterior, es la talidomida, a dosis de 50-100 mg/día. Es un fármaco no comercializado en nuestro país (su indicación es de uso compasivo), y los efectos secundarios más importantes son la teratogenicidad y la neuropatía periférica. Otra opción es añadir un inmunodepresor (azatioprina [100 mg/día], o micofenolato de mofetilo [1-2 g/día], o micofenolato sódico [720-1.440 mg/día]).

## d) Vasculitis:

- Vasculitis leucocitoclástica: tratamiento sintomático. Si no hay respuesta, se puede administrar prednisona 0,25-0,5 mg/kg/día (v. [capítulo 18](#)).
- Vasculitis tipo poliarteritis nudosa (PAN): véase [capítulo 9](#).

## Manifestaciones del aparato locomotor

Las manifestaciones más habituales en el aparato locomotor son:

## a) Artritis aguda:

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en las dosis habituales para cada uno de ellos, junto a antipalúdicos.

Si no existe respuesta en dos o tres semanas, se pueden asociar prednisona (dosis de hasta 10 mg/día) o dosis equivalentes de deflazacort (por debajo de 15 mg/día).

## b) Artritis persistente:

Definida como aquélla de más de seis semanas de duración con escasa respuesta al tratamiento anterior. En estos casos, se debe descartar previamente la posibilidad de una necrosis aséptica o de una artritis séptica. Si la afección articular es la manifestación predominante, se puede añadir metotrexato (iniciar a dosis de 15 mg semanales, preferiblemente por vía subcutánea, con aumento progresivo hasta conseguir el control de los síntomas o alcanzar dosis máximas de 25 mg semanales) junto a ácido fólico.

## c) Miositis:

- Prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día en pauta descendente. En ocasiones es difícil diferenciar la miopatía del LES de la producida por el tratamiento con corticoides o antipalúdicos. El dolor a la palpación de las masas musculares, junto a una elevación enzimática, es frecuente en la miositis del LES y poco habitual en la miopatía esteroidea, que se trata mediante descenso de la dosis.



- En caso de respuesta parcial o de requerir dosis de corticoides superiores a 7,5 mg/día, se debe asociar algún inmunodepresor (metotrexato a las dosis indicadas o azatioprina [2 mg/kg/día]).

## Manifestaciones neuropsiquiátricas

Ante una sospecha de afectación del sistema nervioso central en un paciente con LES, es obligado descartar, en primer lugar, las causas secundarias (infección, metabólica, fármacos, hipertensiva o síndrome antifosfolípido [SAF]).

### a) Cefalea:

Si no coincide con manifestaciones sistémicas o actividad de la enfermedad, es suficiente la administración de analgésicos convencionales. Si coexiste con un brote de actividad, el tratamiento será el del brote.

### b) Alteraciones moderadas:

- Alteraciones de la conducta, trastornos psicológicos o depresivos moderados. En estos casos, es necesario un tratamiento psiquiátrico específico, en cuya elección debe intervenir el psiquiatra, sin necesidad de corticoides. Dentro del diagnóstico diferencial de las alteraciones de conducta en los pacientes con tratamiento esteroideo, debe incluirse la psicosis corticoidea, que requiere tratamiento psiquiátrico específico y disminución rápida de los corticoides. En ocasiones, puede ser útil sustituir prednisona por deflazacort.
- Episodios psicóticos moderados: prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día. En estos casos, siempre debe asociarse medicación complementaria específica (antipsicótico) a las dosis habituales para estas situaciones.
- En casos de mononeuritis y de polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica, es aconsejable el uso de prednisona (0,5-1 mg/kg/día). En casos de síndrome de Guillain-Barré o neuropatías periféricas agudas, es necesario plantear el recambio plasmático e inmunoglobulinas intravenosas.

### c) Alteraciones graves:

- Cuadros convulsivos repetidos, alteraciones de la conciencia con psicosis o catatonía, focalidades neurológicas, mielitis transversa o neuromielitis óptica: pulsos de metilprednisolona (de hasta 1g/día durante tres a cinco días) y continuar con prednisona a 1 mg/kg/día hasta cumplir tres semanas, junto a pulsos de ciclofosfamida (v. apartado de *nefropatía lúpica*).

En casos refractarios o con intolerancia al tratamiento inmunodepresor, puede plantearse el recambio plasmático (la periodicidad de su realización dependerá de la respuesta clínica) y el rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> semanales durante cuatro semanas). Siempre debe asociarse medicación anticromicidal o antipsicótica específica (a las dosis habituales para estas situaciones).

En casos de mielitis en pacientes con LES y AAF, se debe valorar la anticoagulación.

- Crisis convulsivas aisladas (no secundarias al SAF): este tipo de crisis suele ser autolimitado, y se resuelven sin tratamiento corticoideo. Si las crisis se presentan en el contexto de actividad lúpica: se puede administrar prednisona (0,5-1 mg/kg/día).
- Accidente cerebrovascular isquémico (ACV), trombosis venosa cerebral: el tratamiento será el de la causa (trombótica o embólica) que haya producido el ictus, y se basa fundamentalmente en la antiagregación plaquetaria o anticoagulación. Si el paciente es portador de AAF, la anticoagulación es imperativa (v. [capítulo 2](#)). En caso de sospecha de vasculitis cerebral, se puede administrar prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, junto a pulsos de ciclofosfamida.

## Manifestaciones cardiopulmonares

Antes de iniciar el tratamiento, es recomendable descartar la infección respiratoria concomitante, incluyendo gérmenes oportunistas. En caso de duda, se puede añadir antibioticoterapia empírica de amplio espectro al tratamiento inicial.

### a) Serositis (pleuritis y pericarditis):

- El tratamiento de elección son los AINE. Si no hay respuesta en 48-72 horas, se puede añadir prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, en función de la gravedad. En caso de respuesta parcial o de requerir dosis de corticoides superiores a 7,5 mg/día, se debe asociar algún inmunodepresor (metotrexato, azatioprina o micofenolato a las dosis indicadas). En casos recidivantes, puede ser útil el uso de colchicina (1 mg/8-12 horas, en función de la tolerancia gastrointestinal).
- En caso de taponamiento pericárdico y compromiso hemodinámico, es necesaria la pericardiocentesis.

### b) Afección pulmonar:

- Neumonitis lúpica aguda (patología intersticial): prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, asociada a pulsos de ciclofosfamida. Si la situación clínica del paciente es crítica, se puede iniciar con pulsos de metilprednisolona. Pueden ser necesarios el soporte ventilatorio y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.
- Hemorragia pulmonar: iniciar el tratamiento con pulsos de metilprednisolona y seguir con prednisona a dosis de 2 mg/kg/día, junto a pulsos de ciclofosfamida. El recambio plasmático y/o rituximab podría ser útil en los casos que no respondan al tratamiento anterior.
- Pulmón pequeño o encogido: prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día junto a agonistas  $\beta$ -adrenérgicos de liberación retardada (salmeterol o formoterol).
- Hipertensión pulmonar: en este caso, se debe descartar previamente la causa tromboembólica secundaria a un posible SAF. Para tratamiento específico véase [capítulo 4](#).

- Tromboembolismo pulmonar: anticoagulación (a la dosis y duración habituales). Hay que recordar que, en el caso de ser un paciente portador de AAF, el rango de anticoagulación debería mantener un índice internacional normalizado (INR) de entre 2-3, y la duración indefinida.

c) Afección cardíaca:

- Miocarditis lúpica: se debe administrar prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día durante dos a tres semanas y, después, reducirla progresivamente. En casos graves, o en ausencia de respuesta rápida, se administrarán pulsos de metilprednisolona asociados a pulsos de ciclofosfamida.
- Valvulopatía lúpica: en primer lugar, se deben descartar la etiología infecciosa o la presencia de un SAF asociado (v. [capítulo 2](#)). En caso de engrosamiento valvular, la antiagregación plaquetaria con AAS (100 mg/día) puede prevenir los fenómenos trombóticos. Si se detecta un nódulo o vegetación valvular (endocarditis trombótica no bacteriana o endocarditis de Libman-Sacks), la anticoagulación es imperativa para impedir los fenómenos embolígenos. En cualquiera de los casos, es recomendable un control ecocardiográfico cada 6-12 meses y, en caso de disfunción valvular o elevado riesgo embolígeno, se deberá valorar el recambio valvular quirúrgico.

## Manifestaciones hematológicas

a) Anemia:

- Anemia secundaria a trastorno crónico e insuficiencia renal: manejo de los trastornos de base. Se debe valorar el tratamiento con hierro (oral o parenteral), transfusiones y eritropoyetina.
- Anemia hemolítica autoinmune:

Sin compromiso vital: prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, durante un período de dos a cuatro semanas. En caso de respuesta, se reduce la dosis de forma progresiva. Si la respuesta inicial es parcial, se pueden administrar pulsos de metilprednisolona. Si aparece un rebrote durante la pauta descendente, se pueden añadir azatioprina, micofenolato de mofetilo o micofenolato sódico.

Con compromiso vital o no respuesta a la anterior: pulsos de metilprednisolona asociados a pulsos de ciclofosfamida. Si no hay respuesta en 24-48 horas, se valorará la realización de recambios plasmáticos con inmunoglobulinas intravenosas y rituximab. Si a pesar de este tratamiento persiste la hemólisis, se deberá plantear una esplenectomía urgente. Si, por el contrario, existe respuesta, se seguirá con las dosis de prednisona del apartado anterior.

- Anemia hemolítica microangiopática: en primer lugar, se deben descartar otras causas, como una hipertensión arterial (HTA) acelerada o maligna, fármacos o un SAF catastrófico. El tratamiento se basa en los recambios plasmáticos, junto a inmunoglobulinas intravenosas y rituximab.

- Eritroblastopenia autoinmune: normalmente, el tratamiento será el de las manifestaciones sistémicas acompañantes. En los raros casos de eritroblastopenia aislada, está indicada la prednisona (1 mg/kg/día), con reducción lenta en caso de respuesta. Si es refractaria, habrá que valorar pulsos de ciclofosfamida, inmunoglobulinas y recambios plasmáticos.

b) Trombocitopenia:

- Superior a  $50 \times 10^9/L$ : seguimiento clínico.
- Entre  $30$  y  $50 \times 10^9/L$ : prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día. Si no hay respuesta, subir la dosis a 1 mg/kg/día. Y si tampoco hay respuesta, actuar como en el apartado siguiente.
- Inferior a  $30 \times 10^9/L$ : prednisona a 1 mg/kg/día; si en 1-2 semanas no hay respuesta, añadir inmunoglobulinas intravenosas o rituximab. En ausencia de respuesta, se deberá plantear la realización de una esplenectomía. En el seguimiento, descenso progresivo de corticoterapia. En caso de rebrote durante el seguimiento, habrá que actuar como al inicio y añadir, de entrada, un inmunodepresor (azatioprina o micofenolato de mofetilo o micofenolato sódico). En pacientes que requieran dosis de corticoides superiores a 7,5 mg/día, se debe añadir azatioprina o micofenolato (en cualquiera de las dos presentaciones).
- Trombocitopenia sintomática o riesgo elevado de sangrado: se debe administrar 2 mg/kg/día de prednisona. En casos de compromiso vital, se debe iniciar el tratamiento con pulsos de metilprednisolona. Si no hay respuesta en 48 horas, añadir inmunoglobulinas intravenosas. Si a pesar de estos tratamientos no hay respuesta, se puede emplear rituximab, asociado o no a recambios plasmáticos. Finalmente, si persiste la trombocitopenia, se debe plantear una esplenectomía urgente. Si la trombocitopenia es refractaria a todos estos tratamientos, valorar el uso de los agonistas de receptores de trombopoyetina (romiplostim o eltrombopag).

c) Neutropenia:

Neutropenia grave ( $< 500$  neutrófilos): se debe administrar 1 mg/kg/día de prednisona. Si no existe respuesta en una semana, se añadirán inmunoglobulinas intravenosas. También conviene valorar la administración de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF).

d) Síndrome antifosfolípido asociado al LES:

Anticoagulación (v. [capítulo 2](#)). Los corticoides y los inmunodepresores sólo deben utilizarse para el tratamiento de los otros síntomas lúpicos, pero no para reducir los niveles de AAF.

## Manifestaciones renales (nefropatía lúpica)

El tipo de tratamiento inmunodepresor depende del patrón anatómico-patológico ([Tabla 1-2](#)) y de la gravedad ([Tablas 1-3](#) y [1-7](#)) de la afección renal. El inicio del tratamiento debe ser lo más precoz posible, dado que el retraso en su administración es un factor pronóstico de mala respuesta renal.

El tratamiento se debe dividir en dos fases. La primera, o de inducción de la respuesta, debe tener como objetivo la remisión precoz del brote renal, que normalmente se consigue entre los tres y seis meses, y evitar la evolución a la cronicidad. La segunda, o de mantenimiento de la respuesta, debe evitar el desarrollo de nuevos brotes renales durante la evolución. Además, es importante que todo ello se consiga con los mínimos efectos secundarios.

Por otra parte, la valoración de la respuesta al tratamiento se realiza de acuerdo a criterios clínicos y analíticos, sin que exista, hasta el momento, un consenso generalizado (Tabla 1-7). En la práctica clínica diaria, los criterios de respuesta que podemos usar son los siguientes:

Criterios de respuesta renal al tratamiento de inducción	
Respuesta completa	Descenso de la proteinuria < 0,5 g/día o cociente proteínas/creatinina orina < 0,2 + albúmina plasmática normal + sedimento urinario inactivo + mejoría o función renal estable + (situación ideal) negativización de los anti-ADNn y normalización del complemento
Respuesta parcial	Mejoría respecto al nivel inicial de actividad de los parámetros anteriores, pero sin alcanzar la totalidad de los objetivos

a) Tratamiento inmunodepresor de la nefropatía lúpica  
Las pautas de tratamiento inmunodepresor en las fases de inducción y mantenimiento de la respuesta están especificadas en la [tabla 1-8](#).

b) Tratamiento no inmunodepresor de la nefropatía lúpica

Es tan importante como el anterior, y persigue evitar o retrasar el deterioro de la función renal. Se basa en el control estricto de los factores de riesgo vascular (v. [capítulo 29](#)).

Factor de riesgo vascular	Objetivo	Tratamiento
Tensión arterial y proteinuria	Tensión arterial $\leq$ 130/80 mmHg, proteinuria < 0,5-1 g/dL	IECA o ARA II, por sus efectos antihipertensivos y antiproteínúricos. Se pueden asociar diuréticos de asa, antagonistas del calcio o $\beta$ -bloqueantes
Dislipemia	Objetivo LDL $\leq$ 80-100 mg/dL	Estatinas (a las dosis habituales)
Diabetes mellitus	HbA1c $\leq$ 7%	Consultar guías especializadas
Hábito tabáquico	Supresión	En algunos casos, valoración por parte de las unidades especializadas

Tabla 1-7. Criterios de respuesta de la nefropatía lúpica y definición de respuesta completa<sup>1</sup>

<i>Criterios de respuesta basados en el filtrado renal glomerular (FRG) calculado<sup>a</sup></i>	
<i>Función renal</i>	<i>FRG estimado</i>
Mejoría <sup>b</sup>	Aumento del 25% si el FGR basal estimado no es normal
No cambio	Valores estables para el FGR calculado
Empeoramiento <sup>b</sup>	Descenso del 25% del FGR estimado o enfermedad renal terminal
<i>Criterios de respuesta según los valores de proteinuria<sup>c</sup></i>	
	<i>Proteinuria</i>
Mejoría	Reducción de al menos el 50% en el cociente proteinuria/creatinina urinaria
Respuesta parcial	Cumple criterios de mejoría y el cociente proteinuria/creatinina urinaria es 0,2-2,0
Respuesta completa	Cumple criterios de mejoría y el cociente proteinuria/creatinina urinaria es < 0,2
No cambio	Sin cambios
Empeoramiento	Aumento del 100% del cociente proteinuria/creatinina urinaria
<i>Criterios de respuesta según el sedimento urinario<sup>d</sup></i>	
	<i>Sedimento urinario</i>
Mejoría	Cambio de sedimento activo (> 5 hematíes/campo y > 5 leucocitos/campo o ≥ 1 cilindro) a sedimento inactivo (≤ 5 hematíes/campo y ≤ 5 leucocitos/campo y ausencia de cilindros)
Empeoramiento	Presencia de sedimento activo en paciente cuyo sedimento era previamente inactivo y en el que se descarta otra etiología
<i>Respuesta renal completa definida por</i>	
FRG estimado > 90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> + cociente proteinuria/creatinina urinaria < 0,2 + sedimento urinario inactivo	

(<sup>a</sup>) Filtrado glomerular estimado por métodos directos o indirectos (Cockcroft-Gault o MDRD).

(<sup>b</sup>) Relativo al «mejor» valor de FGR en un mes de diferencia.

(<sup>c</sup>) Los niveles de proteinuria medidos en una muestra de orina y calculada como el nivel de proteínas urinarias (g/dL) dividida entre el nivel de creatinina urinaria (mg/dL), son recomendados para su uso en ensayos clínicos.

(<sup>d</sup>) Es esencial la reproducibilidad demostrada. Se deben descartar otras etiologías para el sedimento activo (cistitis hemorrágica, hematuria asociada a ciclofosfamida, menstruación, infección, cálculos renales). Los cilindros celulares representan cilindros de hematíes o de leucocitos.

(<sup>1</sup>) Adaptado de 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.

FRG: filtrado renal glomerular.

En pacientes con nefropatía lúpica y presencia de algún factor de riesgo vascular, antecedente de trombosis arterial o AAF, se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico (100 mg/día).

Es importante mantener la hidroxicloroquina durante los brotes, ya que su administración ha demostrado mejor respuesta al tratamiento y menor número de recaídas.

A pesar del tratamiento inmunodepresor, existen pacientes que acaban en una situación de insuficiencia renal crónica terminal y requieren tratamiento sustitutivo con diálisis y trasplante renal. Actualmente, los resultados de este tratamiento son similares a las de otros grupos de pacientes (p.ej., diabéticos), por lo que la recomendación es realizar el trasplante lo antes posible. Los mejores resultados, como en los otros tipos de pacientes, se dan en los casos de trasplante de donante vivo. En la mayoría de los casos, la inmunodepresión para evitar el rechazo será suficiente para controlar la actividad de la enfermedad. La frecuencia de nuevos brotes de nefropatía lúpica en el injerto es baja.

### Pacientes con LES con actividad moderada de forma persistente, a pesar de recibir tratamiento inmunodepresor

Para este grupo de pacientes, se puede valorar el tratamiento con belimumab, fármaco con indicación de LES en la ficha técnica. De forma general, los pacientes susceptibles de recibir este tratamiento tendrían que cumplir las siguientes características:

- Pacientes con LES y positividad mantenida a ANA, preferiblemente con positividad a anti-ADN o hipocomplementemia.
- Ausencia de respuesta al tratamiento habitual que incluya antipalúdicos, prednisona y, al menos, un inmunodepresor oral.
- Necesidad de prednisona a dosis de mantenimiento superior a 7,5-15 mg/día para mantener la remisión, a pesar de los antipalúdicos y, al menos, de un inmunodepresor.
- Imposibilidad de utilización de inmunodepresores, indicados clínicamente por intolerancia, toxicidad o superación de la dosis acumulada recomendada.

Se debe recordar que este tratamiento se añade al existente y no lo sustituye. En general, se recomienda un plazo de seis meses para evaluar la respuesta. Si en este período no se obtiene, la recomendación es suspender el belimumab. La nefropatía lúpica y la afectación del SNC no son indicación de tratamiento con belimumab.

## SEGUIMIENTO


La periodicidad de las visitas dependerá, básicamente, de la actividad clínica de la enfermedad. 

Tabla 1-8. Tratamiento inmunodepresor de la nefropatía lúpica

Tipo	Inducción de respuesta	Mantenimiento de respuesta
Tipo I	Dado que su diagnóstico es únicamente histológico y no se acompaña de alteraciones clínicas ni analíticas, no se debería administrar tratamiento inmunodepresor. El tratamiento de estos pacientes debería ser guiado por sus manifestaciones extrarrenales. La aparición de proteinuria significativa, síndrome nefrótico o hematuria macroscópica, obliga a descartar, con una nueva biopsia renal, procesos glomerulares asociados o evolución a otras clases de nefropatía lúpica	
Tipo II <sup>a</sup>	PDN < 0,5 mg/kg/día (x 2 semanas) ± AZA, MM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta completa: reducción progresiva</li> <li>• Respuesta parcial (valorada a las cuatro semanas) o no respuesta: aumentar a 1 mg/kg/día x 4 semanas, con reducción progresiva si la respuesta posterior es buena</li> <li>• Brote resistente al tratamiento: asegurar el diagnóstico y tratar como tipo III</li> </ul>
Tipo III-IV <sup>b</sup>	Bolo de metilprednisolona (250-750 mg)/día durante 3 días seguido de PDN 0,5-1 mg/kg/día (x 3-4 semanas) + pulsos de CFM (750 mg/m <sup>2</sup> /mes x 6 meses) o (500 mg/15 días x 3 meses) o MM 2-3 g/día	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta completa: reducción progresiva de la dosis de PDN (&lt; 10 mg/día a los tres-seis meses) y, a partir de los seis meses, reducción de la dosis de MM a 2 g/día o sustituido por AZA (2 mg/kg/día). Mantener este tratamiento durante al menos tres años</li> <li>• Respuesta parcial: sustituir CFM por MM, o viceversa</li> <li>• Brote resistente al tratamiento (a los 3-6 meses): valorar tacrolimus o rituximab</li> </ul>
Tipo V <sup>c</sup>	Bolo de metilprednisolona (250-750 mg)/día durante 3 días seguido de PDN 0,5 mg/kg/día (x 3-4 semanas) + MM (2 g/día), o CFM (igual que tipo IV), o AZA (2 mg/kg/día) o CyA (2-6 mg/kg/día) o tacrolimus (0,05 mg/kg/día)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta completa: reducción progresiva de PDN (&lt; 10 mg/día a los seis meses). Respecto a los inmunodepresores, seguir con el mismo que se ha administrado en la pauta de inducción y mantenerlo durante al menos tres años</li> <li>• Respuesta parcial o no respuesta: sustituir el inmunodepresor por pulsos de CFM u otro de la lista con diferente mecanismo de acción</li> <li>• Brote resistente al tratamiento: sustituir el inmunodepresor por pulsos de CFM u otro de la lista con diferente mecanismo de acción. En caso de no respuesta, plantear tacrolimus o rituximab</li> </ul>
Tipo VI	Tratamiento de las manifestaciones extrarrenales con control estricto de los FRV Si aparece deterioro progresivo de la función renal, valorar el inicio de diálisis y trasplante renal	



**Abreviaturas:** AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CYA: ciclosporina A; FRV: factores de riesgo vascular; MM: micofenolato de mofetilo (en estas situaciones, también se puede utilizar micofenolato sódico (1 440-2 160 mg/día); PDN: prednisona.

#### Comentarios:

En cualquier tipo histológico, la presencia de proliferación extracápsular obliga a iniciar el tratamiento con pulsos de metilprednisolona.

En algunas guías la recomendación es tratar inicialmente a todos los pacientes con tipos histológicos III, IV y V con pulsos de metilprednisolona (500-750 mg/día por tres días) y seguir con prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día (con el fin de reducir la dosis acumulada de corticoides).

¶ **NL tipo II:** el tratamiento inmunodepresor no estaría indicado, de entrada, en pacientes con nefritis lúpica clase II. El tratamiento en estos pacientes debería ser guiado por las manifestaciones extrarrenales.

En presencia de proteinuria significativa (> 1-2 g/día, a pesar de tratamiento renoprotector), o deterioro de función renal no atribuible a factores funcionales, podría estar indicado el tratamiento de inducción de respuesta.

¶ **NL tipo III-IV:** la elección entre pulsos de CFM y micofenolato (cualquiera de las dos presentaciones) puede obedecer a aspectos concretos de cada paciente e, incluso, a la elección por parte de éste. En mujeres en edad fértil, puede ser mejor el micofenolato, para evitar la posible toxicidad ovárica de CFM. En casos de dudas acerca de la adherencia al tratamiento, puede ser mejor la opción de los pulsos de CFM. La elección entre las dos pautas de administración de pulsos de CFM responde a aspectos particulares de cada paciente. En enfermos de origen caucásico, sin alteración de la función renal, la pauta corta es una buena opción. Asimismo, ésta no requiere de hidratación previa, se administra en 30 minutos y el riesgo de amenorrea secundaria es prácticamente inexistente.

En casos seleccionados (sin criterios clínicos ni histológicos de gravedad o con intolerancia o toxicidad por CFM o micofenolato), se puede considerar el uso de azatioprina. Sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de recurrencia.

¶ **NL tipo V:** si coexiste con el tipo IV, tratar como tipo IV.

Recordar que, aparte del tratamiento inmunodepresor, se debe iniciar el tratamiento antiproteínúrico con IECA ± ARA II (a las dosis máximas, si es preciso, y según la tolerancia de los pacientes). Además, es fundamental el control de los FRV (v. [capítulo 29](#)). En pacientes con FRV, se ha de valorar la posibilidad de añadir tratamiento antiagregante o anticoagulante profiláctico.

De forma orientativa, se puede establecer que:

- En pacientes con enfermedad inactiva, en tratamiento sólo con hidroxicloroquina o sin tratamiento, las visitas pueden ser semestrales o anuales.
- En pacientes con enfermedad estable, en tratamiento con dosis bajas de corticoides, las visitas se realizarán cada cuatro o seis meses.
- En pacientes con enfermedad activa, los controles se deben llevar a cabo con mayor periodicidad, y depende del tipo de afectación orgánica que presenten (mensuales, quincenales o semanales, si la enfermedad afecta a un órgano mayor).

De forma general, en la visita de seguimiento, se deben llevar a cabo un interrogatorio y una exploración física dirigidos a los síntomas y signos que pueden hacer pensar en actividad lúpica, así como a factores desencadenantes, presencia de comorbilidades y efectos secundarios del tratamiento.

Deberán realizarse:

- Analítica general que incluya VSG, PCR, hemograma, creatinina, filtrado glomerular, perfil hepático, sedimento urinario y cociente proteinuria/creatinina orina reciente. Si estos últimos son patológicos, y en pacientes con antecedentes de nefropatía lúpica, habrá que incluir también proteinuria de 24 horas.
- Anticuerpos anti-DNA, factores, C3, C4 y CH50 del complemento, para monitorizar la actividad inmunológica de la enfermedad.
- De forma anual, AAF (si previamente son negativos), o ante la sospecha de un SAF asociado. Además, la persistencia de AL o de niveles elevados de AAC IgG se ha relacionado con mayor riesgo trombótico en pacientes con LES. Los anticuerpos anti-ENA no deben repetirse si cuando se realiza el diagnóstico son positivos. En caso de negatividad, y dependiendo de las manifestaciones clínicas, puede repetirse su determinación en el seguimiento (p.ej., manifestaciones cutáneas y anti-Ro).
- Control oftalmológico periódico (se recomienda al inicio del tratamiento con hidroxycloroquina y posteriormente cada dos o cinco años, y control anual en pacientes tratados durante más de 10 años).

En pacientes con nefropatía lúpica, cada brote renal acumula lesiones crónicas e irreversibles, que se pueden traducir en un deterioro progresivo de la función renal y un aumento de la proteinuria (habitualmente por debajo de 2 g/día), sin que ello signifique que exista necesariamente actividad lúpica renal. En esta situación, y ante la sospecha de recidiva, se debe valorar la necesidad de repetir la biopsia renal, para determinar el tipo de afección presente en ese momento y para poder ajustar el tratamiento en función del sustrato anatomopatológico.

Indicaciones de rebiopsia renal durante el seguimiento:

- a) Pacientes con nefritis lúpica tratada y estable que presentan deterioro de la función renal, incremento comprobado de proteinuria (> 2 g/24 horas)

o mejoría de la función renal, pero persistencia de la proteinuria. En estos casos, el resultado de la biopsia puede ayudar a decidir la terapéutica que se debe seguir (suspender o no el tratamiento inmunodepresor).

- b) Casos de nefritis lúpica grave (proliferativa) al finalizar el tratamiento de mantenimiento (a los tres años). En estos casos, serviría para conocer el pronóstico y el tratamiento futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

- BERTSIAS GK, IOANNIDIS JP, BOLETIS J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008 Feb;67(2):195-205.
- 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 Dec;69(12):2074-82.
- BERTSIAS GK, TEKTONIDOU M, AMOURA Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Nov;71(11):1771-82.
- HAHN BH, McMAHON MA, WILKINSON A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 Jun;64(6):797-808.
- MOSCA M, TANI C, ARINGER M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010 Jul; 69(7):1269-74.
- PEGO-REIGOSA JM, COBO-IBÁÑEZ T, CALVO-ALÉN J, et al. Efficacy and safety of non-biologic immunosuppressants in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1775-85.
- PETRI M, ORBAI AM, ALARCÓN GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012 Aug;64(8):2677-86.
- RUIZ-IRASTORZA G, RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P, KHAMASHTA MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010 Jun;69(1):20-8.
- RUIZ-IRASTORZA G, ESPINOSA G, FRUTOS MA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2012;32(Suppl.1):1-31.