



## Conferencia de consenso

# Guía de práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general



María M. Trujillo-Martín<sup>a,b</sup>, Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa<sup>c,\*</sup>, Guillermo Ruiz-Irastorza<sup>d</sup>, José María Pego-Reigosa<sup>e,f</sup>, José Mario Sabio Sánchez<sup>g</sup> y Pedro Serrano-Aguilar<sup>b,h</sup>, en nombre del Grupo Elaborador de la GPC-LES<sup>◊</sup>

<sup>a</sup> Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), La laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>b</sup> Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>d</sup> Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Meixoeiro, Vigo, España

<sup>f</sup> IRIDIS (Investigation in Rheumatology and Immuno-Mediated Diseases) Group, Instituto de Investigación Biomédica (IBI) de Vigo, Pontevedra y Ourense, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>h</sup> Servicio de Evaluación y Planificación (SESCS), Servicio Canario de la Salud, Santa Cruz de Tenerife, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2015

Aceptado el 21 de enero de 2016

On-line el 11 de marzo de 2016

### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Guía de práctica clínica

Consenso

## RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una compleja enfermedad reumática multisistémica de origen autoinmune con una morbilidad importante. Es una de las enfermedades autoinmunes más comunes, con una prevalencia estimada de 20-150/100.000 habitantes. El espectro clínico del LES es amplio y variable tanto en manifestaciones clínicas como en gravedad. Esto ha hecho que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad haya promovido y financiado el desarrollo de una guía de práctica clínica (GPC) sobre el LES dentro del Programa de GPC en el Sistema Nacional de Salud que coordina GuiaSalud. Esta GPC pretende ser el instrumento de referencia en el Sistema Nacional de Salud para dar soporte a la gestión clínica integral de las personas con LES por parte de todos los profesionales sanitarios implicados, independientemente de la especialidad y el nivel asistencial, contribuyendo a homogeneizar y mejorar la calidad de las decisiones clínicas en nuestro entorno con el objetivo de mejorar los resultados de salud de las personas afectadas. En el presente artículo se presentan y discuten las recomendaciones formuladas en relación con el manejo general de la enfermedad, en concreto, el seguimiento clínico, el abordaje terapéutico general, los estilos de vida saludables, la fotoprotección y la formación para los pacientes. Recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y en la discusión y consenso de grupos de expertos.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus: Recommendations for general clinical management

## ABSTRACT

### Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Clinical practice guidelines

Consensus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex rheumatic multisystemic disease of autoimmune origin with significant potential morbidity and mortality. It is one of the most common autoimmune diseases with an estimated prevalence of 20-150 cases per 100,000 inhabitants. The clinical spectrum of SLE is wide and variable both in clinical manifestations and severity. This prompted the Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality to promote and fund the development of a clinical practice guideline (CPG) for the clinical care of SLE patients within the Programme of CPG in the National Health System

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [matrumar4@gmail.com](mailto:matrumar4@gmail.com) (I. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa).

◊ Los nombres del resto de los componentes del Grupo Elaborador de la GPC-LES están relacionados en el anexo.

which coordinates GuiaSalud. This CPG is intended as the reference tool in the Spanish National Health System in order to support the comprehensive clinical management of people with SLE by all health professionals involved, regardless of specialty and level of care, helping to standardize and improve the quality of clinical decisions in our context in order to improve the health outcomes of the people affected. The purpose of this document is to present and discuss the rationale of the recommendations on the general management of SLE, specifically, clinical follow-up, general therapeutic approach, healthy lifestyles, photoprotection, and training programmes for patients. These recommendations are based on the best available scientific evidence, on discussion and the consensus of expert groups.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, multisistémica y compleja que afecta aproximadamente a medio millón de personas en Europa. La prevalencia en España ha sido estimada en valores cercanos a 9/10.000 habitantes<sup>1</sup>. Aunque el pronóstico ha mejorado en los últimos años, la calidad de vida del paciente con LES es inferior a la de la población general<sup>2</sup> y el riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor<sup>3</sup>, generando un importante impacto socioeconómico<sup>4</sup>.

La naturaleza sistémica del LES exige un abordaje asistencial cooperativo entre diferentes especialidades médicas<sup>5</sup>. A tal efecto, para contribuir a reducir las variaciones de la práctica médica y los posibles efectos no deseados de la fragmentación asistencial y, además, mejorar la gestión clínica de las personas afectadas por LES, el *European League Against Rheumatism* (EULAR) elaboró en 2008 un conjunto de 12 recomendaciones basadas en la evidencia científica disponible con el propósito de guiar las decisiones clínicas<sup>6</sup>. Otros 2 documentos de recomendaciones sobre el manejo del LES se publicaron en 2011<sup>7</sup> y 2013<sup>8</sup> en España y Chile respectivamente, con un limitado grado de participación interdisciplinar y transparencia metodológica.

El Instituto de Medicina de los EE. UU. definió en 2011 una guía de práctica clínica (GPC) como un conjunto de recomendaciones para dar soporte a las decisiones clínicas y mejorar la atención a los pacientes, basadas en la mejor evidencia científica procedente de revisiones sistemáticas de la literatura y en las que se han considerado los beneficios y riesgos de las diferentes alternativas<sup>9</sup>. GuiaSalud es el organismo del Sistema Nacional de Salud (SNS) español responsable de promover la elaboración, difusión y uso de GPC y otras herramientas y productos basados en la evidencia científica [[www.guiasalud.es](http://www.guiasalud.es)].

La complejidad que entraña el manejo clínico del LES junto al requisito del abordaje multidisciplinar, el reciente desarrollo de nuevos fármacos de alto impacto económico, el limitado espectro de preguntas clínicas abordadas previamente por las recomendaciones EULAR, y la necesidad añadida de actualizar la base científica en la que se basan estas recomendaciones<sup>6</sup>, justifican la decisión del Ministerio de Sanidad de financiar la elaboración de una GPC sobre el LES (GPC-LES). Esta actividad fue encomendada al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud como integrante de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS [BOE ordenSSI/1833/2013, de 2 de octubre].

La GPC-LES abordó la asistencia proporcionada desde atención primaria y atención especializada a las personas adultas afectadas por LES excluyéndose la enfermedad restringida a la piel (lupus cutáneo) y los pacientes con insuficiencia renal avanzada. Se dio respuesta a 60 preguntas clínicas distribuidas en 5 grandes apartados: diagnóstico, manejo general, manejo de manifestaciones clínicas específicas (renales, hematológicas, mucocutáneas, neuropsiquiátricas, articulares y síndrome antifosfolípido), salud sexual y reproductiva y, por último, comorbilidad. Este amplio número de preguntas han debido ser fraccionadas para hacer posible su difusión en revistas científicas generales en España. En el presente

artículo se presentan y discuten las recomendaciones formuladas en respuesta a las preguntas clínicas planteadas en la GPC relativas al manejo general de las personas afectadas por LES.

Las recomendaciones se sustentan en las pruebas científicas disponibles en el período de elaboración de la guía o, en su ausencia, en la discusión y consenso de grupos de expertos. Estas recomendaciones deberán ser revisadas en los próximos años en la medida que se disponga de nuevo conocimiento científico relevante.

## Métodos

Para elaborar esta GPC se siguió el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el SNS<sup>10</sup> y siguiendo los criterios de calidad establecidos en el instrumento AGREE II<sup>11</sup>. La metodología empleada está detallada en el documento completo de la guía<sup>12</sup>.

El grupo de elaboración de la guía (GEG) estuvo integrado por médicos especialistas en reumatología, medicina interna, nefrología, hematología, dermatología, inmunología, medicina familiar y comunitaria, y farmacia clínica, junto a una enfermera adscrita a una unidad hospitalaria de reumatología, un representante de los pacientes, y especialistas en metodología de GPC.

Para garantizar que esta GPC daba respuestas a las necesidades de salud más relevantes percibidas por las personas con LES, desde la fase inicial de diseño, se realizaron 2 actividades complementarias: una revisión sistemática de la literatura internacional y, posteriormente, una consulta a personas afectadas por LES en España<sup>13</sup>.

Una vez delimitado el alcance y los objetivos de la GPC-LES, para concretar su contenido, se llevó a cabo un proceso de identificación y priorización de preguntas clínicas a incluir, que serían respondidas con evidencia científica disponible, y en base a la cual, se formularían recomendaciones. En la tabla 1 se muestran las 17 preguntas correspondientes al manejo general de las personas con LES finalmente incluidas.

Las búsquedas bibliográficas se ejecutaron hasta diciembre de 2013 en las bases de datos electrónicas Medline y PreMedline vía OvidSP, Embase vía Elsevier y Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) y el Social Science Citation Index (SSCI) vía Web of Knowledge. Para identificar posibles estudios relevantes publicados posteriormente, se consultó a todo el grupo de trabajo hasta el mes de abril de 2014, fecha de cierre del primer borrador de la guía.

Los estudios considerados fueron revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios experimentales, *cuasi* experimentales y observacionales en adultos ( $\leq 18$  años) con LES, publicados en inglés y español. Se excluyeron los estudios centrados en lupus cutáneo o en pacientes con insuficiencia renal avanzada en diálisis o receptores de trasplante renal. Si la intervención del estudio se dirigía a un grupo heterogéneo de pacientes, el estudio se incluyó si los resultados para los pacientes objetivo de la GPC-LES se informaban de forma separada o si estos representaban más del 80% de la población objetivo. También se excluyeron los estudios cualitativos, los estudios con menos de 5 participantes, los resúmenes de congresos y los protocolos.

**Tabla 1**

Preguntas clínicas de la GPC-LES relativas al manejo clínico general

*Seguimiento*

- ¿Cuál es el protocolo de seguimiento clínico más recomendable para las personas con LES?
- ¿Qué pruebas complementarias deberían realizarse y con qué periodicidad, a las personas con LES, en las consultas de seguimiento y control? ¿Cuáles son los biomarcadores de actividad de la enfermedad más efectivos y coste-efectivos para el seguimiento del LES? ¿Se deberían monitorizar los niveles de 25-OH vitamina D como marcador de actividad del LES?
- ¿Son efectivas las herramientas estandarizadas disponibles para evaluar la enfermedad en la práctica clínica? ¿Se deben utilizar en la práctica clínica habitual?
- ¿Cuáles son los marcadores biológicos o analíticos predictivos de brote de enfermedad o qué factores se han asociado a un aumento de la actividad del LES?

*Abordaje terapéutico general*

- ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos en las personas con LES?
- ¿Qué tratamientos inmunosupresores no biológicos son efectivos en lupus extrarrrenal?
- ¿Está indicado el uso de antipalúdicos en todas las personas con LES?
- ¿Cuál es la efectividad, coste-efectividad y seguridad de estos fármacos en la prevención de brotes? ¿Tienen otros efectos beneficiosos adicionales que justifiquen su empleo generalizado?
- ¿Cuál es la dosis de glucocorticoides recomendada para mantener controlada la enfermedad con un riesgo de efectos adversos asumible?
- ¿Qué tratamientos biológicos son efectivos y seguros en personas con LES?
- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las inmunoglobulinas en el tratamiento del LES?
- ¿Cuáles son las complicaciones y efectos adversos de los tratamientos inmunosupresores y biológicos más habituales del LES? ¿Cuáles son las pautas de monitorización más aconsejables?
- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aféresis terapéutica en el tratamiento del LES?
- ¿Qué medidas son efectivas para prevenir la reactivación del LES?
- ¿Cuáles son las opciones terapéuticas eficaces para ayudar a las personas con astenia asociada al LES?

*Medidas de estilo de vida*

- ¿Qué medidas referentes al estilo de vida deben aconsejarse en las personas con LES?

*Fotoprotección*

- ¿Está indicada la fotoprotección en todas las personas con LES? ¿Cuáles son las medidas eficaces de fotoprotección?

*Formación a pacientes*

- ¿Son efectivos los programas educativos estructurados desde enfermería dirigidos a personas con LES?

GPC-LES: guía de práctica clínica sobre el LES; LES: lupus eritematoso sistémico.

Los niveles de evidencia y los grados de las recomendaciones se establecieron de acuerdo con la clasificación propuesta por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (**tabla 2**)<sup>14</sup>. Para determinar la fuerza de las recomendaciones formuladas, se consideró no solo el nivel de evidencia disponible sino el equilibrio entre las consecuencias deseables y no deseables de llevar a cabo la recomendación. Cuando el GEG encontró aspectos prácticos importantes que consideraron necesario destacar y para los cuales no se encontró evidencia científica disponible, se formularon recomendaciones de buena práctica clínica (identificadas como ✓), que se acordaron por consenso de un grupo de expertos siguiendo una metodología tipo Delphi modificada<sup>13</sup>.

Con el objetivo de mejorar la calidad de la guía, una vez que el GEG dispuso de un borrador avanzado, se realizó una revisión externa por parte de un grupo multidisciplinar de expertos en las distintas áreas clínicas, expertos en metodología y un representante de los pacientes.

La selección de los miembros del GEG, del panel de expertos para consensuar las recomendaciones de buenas prácticas y la de los revisores externos de la guía se realizó con la colaboración de las sociedades científicas correspondientes. Todos cumplimentaron y firmaron un formulario de potenciales conflictos de intereses. No se

**Tabla 2**

Niveles de evidencia y grados de recomendación (SIGN)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	MA de alta calidad, RS de ECA, o ECA muy bien realizados con muy bajo riesgo de sesgo
1+	MA bien realizados, RS de ECA, o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo
1-	MA, RS de ECA, o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y con una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgo o azar y probabilidad significativa de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (informes de casos y series de casos)
4	Opiniones de expertos
Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un MA, RS o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios calificados como 1+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren globalmente consistencia de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren globalmente consistencia de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+

ECA: ensayo clínico aleatorizado; MA: metaanálisis; RS: revisión sistemática; SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

identificaron conflictos que limitaran la participación de ninguna de estas personas en el desarrollo de la GPC-LES.

## Resultados

A continuación se presentan las 49 recomendaciones formuladas en la GPC-LES sobre el manejo general de las personas con LES, comentándose brevemente sus fundamentos. Las recomendaciones están organizadas bajo 5 epígrafes diferentes: seguimiento clínico (**tabla 3**); abordaje terapéutico general (**tabla 4**), medidas sobre el estilo de vida, fotoprotección y formación para los pacientes (**tabla 5**). El orden de las recomendaciones no responde a su importancia o consistencia sino que se adecua a la secuencia lógica en clínica y a una jerarquía procedural. El GEG seleccionó 20 recomendaciones como clave, por su mayor relevancia clínica y especial prioridad de implantación, que son identificadas en las tablas correspondientes sobre fondo gris.

### Recomendaciones y análisis de la evidencia

#### Seguimiento clínico

*Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias.*  
1.- Se sugiere realizar una evaluación integral (clínica y analítica) en la confirmación del diagnóstico del LES (recomendación ✓)

No se han encontrado estudios originales que evalúen protocolos de seguimiento clínico en las personas con LES. Por lo tanto, esta

**Tabla 3**

Recomendaciones para el seguimiento

	Grado
<i>Protocolo de seguimiento clínico y pruebas complementarias</i>	
1.- Se sugiere realizar una evaluación integral (clínica y analítica) en la confirmación del diagnóstico del LES	✓
2.- Se sugiere monitorizar la actividad del LES, el daño orgánico, las comorbilidades (incluyendo factores de riesgo vascular) y la posible toxicidad del tratamiento farmacológico, mediante: entrevista clínica, examen físico, toma de presión arterial y analíticas básicas (hemograma, bioquímica con perfil renal y análisis de orina, complemento y anti-ADNdc)	✓
3.- En las personas con LES activo, el intervalo de seguimiento es variable, debiendo ajustarse a la gravedad clínica	✓
4.- En la remisión clínica y analítica, se sugiere un seguimiento cada 6-12 meses, dependiendo del tiempo de evolución de enfermedad y la intensidad del tratamiento	✓
5.- En pacientes clínicamente quiescentes con criterios analíticos de actividad mantenidos, se sugiere un seguimiento más estrecho, cada 3-4 meses, durante los primeros años	C
6.- Se recomienda utilizar determinaciones periódicas de C3, C4 y anti-ADNdc como marcadores de enfermedad activa y de riesgo de nefritis lúpica	B
7.- Se sugiere medir periódicamente los niveles de 25-OH vitamina D cuando existan factores de riesgo de fractura osteoporótica	D
<i>Evaluación del estado de salud de las personas con LES</i>	
8.- Se sugiere el uso de instrumentos validados para cuantificar el grado de actividad, el daño acumulado y la calidad de vida	✓
<i>Factores predictivos de brote o aumento de actividad de la enfermedad</i>	
9.- Se desaconseja el uso rutinario de anticuerpos anti-C1q y antinucleosoma como marcadores de nefritis lúpica	C

LES: lupus eritematoso sistémico.

Con fondo gris, recomendación clave.

es una recomendación de buena práctica clínica basada en la recomendación de organizaciones profesionales internacionales<sup>15-17</sup>, la experiencia clínica del GEG y en el consenso del grupo de expertos.

2.- *Se sugiere monitorizar la actividad del LES, el daño orgánico, las comorbilidades (incluyendo factores de riesgo vascular) y la posible toxicidad del tratamiento farmacológico, mediante: entrevista clínica, examen físico, toma de presión arterial y analíticas básicas (hemograma, bioquímica con perfil renal y análisis de orina, complemento y anti-ADNdc)* (recomendación ✓)

La ausencia de pruebas científicas sobre la monitorización de las personas con LES obliga a que estas se basen en la opinión y consenso entre expertos, que recomiendan evaluar al menos una vez al año los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la presencia de episodios vasculares y la actividad física<sup>18,19</sup>. Entre las pruebas complementarias, existe consenso entre los expertos para solicitar en el seguimiento un hemograma, una bioquímica con glucosa, lípidos, perfil renal y un análisis de orina, junto con otra serie de biomarcadores de actividad lúpica que se comentan más adelante<sup>15</sup>.

3.- *En las personas con LES activo, el intervalo de seguimiento es variable, debiendo ajustarse a la situación clínica* (recomendación ✓).

Esta recomendación, sin fundamento en evidencias, se basó en la experiencia clínica de los expertos y en las recomendaciones del ACR y EULAR y pretende subrayar que, dada la enorme variabilidad de la situación clínica del LES a lo largo del curso de la enfermedad, los intervalos de seguimiento deberían individualizarse<sup>20,21</sup>.

4.- *En la remisión clínica y analítica, se sugiere un seguimiento cada 6-12 meses, dependiendo del tiempo de evolución de enfermedad y la intensidad del tratamiento* (recomendación ✓).

Esta recomendación fue consensuada por el grupo de expertos a partir de las recomendaciones del ACR y EULAR, que sitúan la

frecuencia de las revisiones en pacientes estables entre 3 y 12 meses. El intervalo entre las revisiones (clínicas y de laboratorio) para detectar nuevos cambios analíticos silentes en personas con LES leve o inactivo podría estar próximo a los 3-4 meses, de acuerdo con un estudio realizado sobre la cohorte de Toronto<sup>22</sup>.

5.- *En pacientes clínicamente quiescentes con criterios analíticos de actividad mantenidos, se sugiere un seguimiento más estrecho, cada 3-4 meses, durante los primeros años* (evidencia 2+, recomendación C).

Esta recomendación está soportada por la evidencia de que los pacientes clínicamente quiescentes y serológicamente activos tienen un riesgo en torno al 50% de presentar un brote clínico en los meses siguientes<sup>23,24</sup>.

6.- *Se recomienda utilizar determinaciones periódicas de C3, C4 y anti-ADNdc como marcadores de enfermedad activa y de riesgo de nefritis lúpica* (evidencia 2++, recomendación B).

En el 6-13% de las personas con LES la enfermedad es clínicamente quiescente pero serológicamente activa. En aproximadamente un año, el 43-59% de estos casos desarrolla algún brote<sup>23,24</sup>. Esta limitada correlación entre clínica y laboratorio explica la necesidad de monitorizar los aspectos tanto clínicos como serológicos en las personas con LES<sup>25</sup>. El descenso en los niveles de C3 y C4 y/o el aumento de los títulos de anti-ADNdc se han asociado a un incremento de la actividad lúpica de manera general, existiendo evidencia aceptable sobre su capacidad de predecir brote de LES<sup>26-29</sup>. Sin embargo, su utilidad en el paciente individual es menos clara, dada la asociación inconstante con enfermedad activa. Por otro lado, estos marcadores de actividad también han mostrado una asociación con la presencia de nefritis lúpica activa<sup>30-33</sup>.

7.- *Se sugiere medir periódicamente los niveles de 25-OH vitamina D cuando existan factores de riesgo de fractura osteoporótica* (evidencia 3, recomendación D).

Esta es la principal indicación de la determinación periódica de niveles de 25-OH vitamina D, ya que su relación con la actividad del LES es poco relevante clínicamente<sup>34-36</sup>. Sin embargo, como se indica más adelante, la astenia también puede estar relacionada con hipovitaminosis D.

#### Evaluación del estado de salud.

8.- *Se sugiere el uso de instrumentos validados para cuantificar el grado de actividad, el daño acumulado y la calidad de vida* (recomendación ✓).

A pesar del acuerdo generalizado sobre la conveniencia de utilizar escalas de medida validadas para cuantificar y monitorizar la actividad clínica del LES, en la actualidad no hay ninguno sobre qué escala (índice) de actividad<sup>37</sup>, independientemente de que algunas sean más sensibles al cambio que otras<sup>38</sup>. Las versiones actualizadas de SLEDAI (SLEDAI-2K o SELENA-SLEDAI), que es un índice global numérico, breve y fácil de aplicar incluso por no expertos, podrían ser el instrumento de elección. Otros índices globales numéricos como ECLAM o SLAM-R también son válidos<sup>15,39</sup>. El SLICC/ACR DI es un instrumento validado para medir el daño acumulado en las personas con LES que tiene una relación demostrada con la supervivencia a largo plazo<sup>40,41</sup>. Los cuestionarios autoadministrados al paciente LDIQ y BILD podrían constituir una alternativa útil y fiable al SLICC/ACR DI pero faltan estudios que lo confirmen<sup>42-44</sup>.

9.- *Se desaconseja el uso rutinario de anticuerpos anti-C1q y antinucleosoma como marcadores de nefritis lúpica* (evidencia 2++, recomendación C).

Los estudios que informan que los anticuerpos antinucleosoma o los anti-C1q parecen predecir mejor los brotes de LES que los niveles de anticuerpos anti-ADNdc no tienen la validez científica suficiente<sup>45</sup>, situando aún a estas determinaciones pronósticas como meramente prometedoras.

**Tabla 4**

Recomendaciones para el abordaje terapéutico general

	Grado
<b>Objetivos terapéuticos</b>	
10.- Como objetivo terapéutico principal se recomienda controlar la actividad clínica percibida o constatable, evitando el daño irreversible debido al LES o a sus tratamientos, tratando de reducir el impacto sobre la calidad de vida y de aumentar la supervivencia de los pacientes	B
<b>Indicaciones de tratamiento</b>	
<b>Antipalúdicos</b>	
11.- Se recomienda el uso de antipalúdicos de forma indefinida (preferentemente hidroxicloroquina por su mayor seguridad) como tratamiento base de todos los pacientes con LES sin contraindicaciones para su uso	B
12.- Se sugiere la combinación de mepacrina e hidroxicloroquina en pacientes con actividad lúpica refractaria, sobre todo cutánea, al poder producir efectos sinérgicos	D
13.- En pacientes con toxicidad retiniana por antipalúdicos, se sugiere la sustitución de hidroxicloroquina o cloroquina por mepacrina	D
14.- Se sugiere vigilar la toxicidad retiniana en pacientes tratados con hidroxicloroquina o cloroquina	D
<b>Glucocorticoides</b>	
15.- Se sugiere no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en personas con nefritis lúpica. La dosis debe ser individualizada	B
16.- Se recomienda no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en el resto de manifestaciones de LES. Sin embargo, la dosis debe ser evaluada individualmente en cada paciente	✓
17.- En brotes graves, se recomienda tratamiento coadyuvante con pulsos de metil-prednisolona	B
18.- Se sugiere reducir rápidamente la dosis de glucocorticoides (prednisona) para alcanzar los 5 mg/día como muy tarde antes de los 6 meses, retirándolos completamente lo antes posible	C
19.- Si se requiere tratamiento de mantenimiento, se recomiendan dosis de prednisona no superiores a 5 mg/día	B
20.- Se sugiere utilizar pulsos de metil-prednisolona inferiores a 1.000 mg, si bien no se puede recomendar una dosis específica	✓
<b>Tratamientos inmunosupresores no biológicos</b>	
21.- Se recomienda ciclofosfamida intravenosa como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento de las manifestaciones no renales graves	B
22.- Se recomienda metotrexato como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento del LES no renal con actividad moderada, particularmente en las manifestaciones cutáneas y articulares	A
23.- Se sugiere el uso de inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina A, leflunomida o micofenolato como alternativas al tratamiento del LES no renal	✓
<b>Tratamientos biológicos</b>	
24.- Se recomienda utilizar belimumab en personas con LES activo no debido a afectación renal o neurológica, que no respondan al tratamiento estándar	A
25.- Se sugiere considerar candidatas a tratamiento con belimumab a las personas con LES activo y ausencia de respuesta tras al menos 3 meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y, al menos, un inmunosupresor a dosis adecuada; o bien, cuando se precisa prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión a pesar del uso de antipalúdicos y, al menos, un inmunosupresor; o ante la contraindicación de inmunosupresores	B
26.- Se sugiere rituximab en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica grave que no respondan al tratamiento inmunosupresor de primera línea	C
27.- A día de hoy, no existe indicación aprobada para el uso de otros agentes biológicos en el LES. Sin embargo, cuando han fracasado o no se pueden utilizar las medidas terapéuticas habituales (incluyendo belimumab y rituximab), se podría considerar: infliximab (en artritis y nefritis refractarias), etanercept (artritis y serositis), abatacept (especialmente en artritis) y tocilizumab (déficit de control de la actividad clínica)	✓
<b>Inmunoglobulinas</b>	
28.- El uso de inmunoglobulinas intravenosas está justificado en trombocitopenia inmune grave con riesgo vital por hemorragia activa o bien cuando se requiera una intervención quirúrgica o procedimiento de riesgo hemorrágico	D
29.- Se sugiere reducir el riesgo de toxicidad asociado a las inmunoglobulinas considerando, en cada caso, el balance entre riesgos y beneficios, y, además, controlando la velocidad de infusión, evitando preparados con alto contenido en sacarosa y descartando previamente el déficit de inmunoglobulina A. Se sugiere garantizar la hidratación y considerar la tromboprofilaxis con heparina ante el riesgo de trombosis. En pacientes en riesgo de fracaso renal asociado, se sugiere vigilancia de función renal en los días siguientes a la infusión	D
30.- Las inmunoglobulinas intravenosas podrán utilizarse en personas con alta actividad y compromiso de órgano mayor en presencia o sospecha de infección grave que contraindique o limite sustancialmente el tratamiento inmunosupresor, a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos. Dosis inferiores (por ejemplo, 0,5 g/kg un día) también pueden ser eficaces, salvo ante trombocitopenia	✓
31.- No se recomiendan inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento de mantenimiento de ninguna de las manifestaciones del LES al estar disponibles otras alternativas terapéuticas de mayor eficacia y menor coste	✓
<b>Pautas de monitorización de los tratamientos inmunosupresores y biológicos</b>	
32.- Para la monitorización de la toxicidad hematológica y hepática de los inmunosupresores, se recomienda realizar hemograma y bioquímica hepática en intervalos de uno a 3 meses	B
33.- En pacientes tratados con ciclofosfamida, se recomienda la vigilancia activa de cáncer vesical mediante análisis de orina con el fin de detectar microhematuria. Esta vigilancia no debería cesar tras la suspensión del tratamiento	B
34.- Se recomienda determinar la actividad de la enzima tiopurina metil-transferasa o sus polimorfismos antes del inicio del tratamiento con azatioprina	D
<b>Indicación de la aféresis terapéutica</b>	
35.- No se recomienda la aféresis como tratamiento de primera o segunda línea en personas con LES, ni de forma general ni en nefritis lúpica	A
36.- En casos graves refractarios a otros tratamientos, se sugiere considerar el uso de la plasmaférésis de manera individualizada	C
<b>Prevención de reactivación de la enfermedad</b>	
37.- Se recomienda el tratamiento prolongado con antipalúdicos, incluso durante el embarazo, para prevenir las reactivaciones del LES	A
38.- Debido al desfavorable balance entre el efecto beneficioso observado y la potencial toxicidad asociada al exceso de tratamiento con glucocorticoides, no se recomienda la administración preventiva de prednisona a pacientes con actividad serológica sin manifestaciones clínicas asociadas	A
39.- No se recomienda que los pacientes con lupus clínicamente quiescente y serológicamente activo reciban tratamiento inmunosupresor para prevenir brotes más allá de su tratamiento de base o del tratamiento de mantenimiento de remisión de una nefritis lúpica	B
40.- Aunque no se recomienda la suplementación con vitamina D con el único objetivo de prevenir brotes de actividad, se sugiere corregir el déficit de vitamina D por sus efectos desfavorables sobre la masa ósea y la astenia (únicamente hasta normalizar los niveles), no descartándose un efecto beneficioso en el control de la actividad lúpica	C
41.- Además de por su impacto nocivo sobre la salud general, se sugiere evitar el consumo de tabaco por su posible efecto sobre la actividad lúpica, especialmente a nivel cutáneo	C
<b>Tratamiento de la astenia asociada</b>	
42.- A pesar de los datos de eficacia derivados de los ECA, no se recomienda la administración de belimumab con el único objetivo de mejorar la astenia	✓
43.- Se recomiendan sesiones graduales de ejercicio físico aeróbico domiciliario supervisado en personas con LES estable, por su efecto global de mejora sobre el estado de salud percibido por los propios pacientes	B
44.- Se recomienda apoyo psicoeducativo para mejorar el conocimiento y comprensión de la enfermedad, reestructurar creencias, y mejorar el afrontamiento, la autogestión y soporte social	B

ECA: ensayo clínico aleatorizado; LES: lupus eritematoso sistémico.

Con fondo gris, recomendación clave.

**Tabla 5**

Recomendaciones para estilo de vida, fotoprotección y formación de los pacientes

Estilo de vida	Grado
Recomendación 41	
Recomendación 43	
45.- Se sugiere evitar el sobrepeso y el sedentarismo en todas las personas con LES	C
46.- Se sugiere recomendar una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3 en las personas con LES	C
<i>Fotoprotección</i>	
47.- Se recomienda el uso regular de fotoprotectores de amplio espectro con alto índice de protección solar, aplicados uniformemente en todas las áreas expuestas en cantidad de 2 mg/cm <sup>2</sup> , 15-30 min antes de la exposición y reaplicados cada 2 h y/o después de la inmersión o sudoración	A
48.- Se sugiere informar y educar sistemáticamente a las personas con LES, particularmente aquellos con lupus cutáneo o que refieren una historia de fotosensibilidad, sobre las medidas de fotoprotección y la importancia de su uso para un mejor control de su enfermedad y evitar la aparición de otros síntomas	✓
<i>Formación de los pacientes</i>	
49.- Se sugiere la realización de programas educativos estructurados desde enfermería dirigidos a personas con LES	C

LES: lupus eritematoso sistémico.

Con fondo gris, recomendación clave.

**Abordaje terapéutico general****Objetivos terapéuticos.**

10.- *Como objetivo terapéutico principal se recomienda controlar la actividad clínica percibida o constatable, evitando el daño irreversible debido al LES o a sus tratamientos, tratando de reducir el impacto sobre la calidad de vida y de aumentar la supervivencia de los pacientes* (evidencia 2++/2+, recomendación B).

El riesgo de muerte en personas con LES es 3 veces superior al de la población general debido a causas cardiovasculares, infecciosas o renales<sup>46</sup>. El daño orgánico irreversible es el principal predictor de mortalidad<sup>40,47,48</sup>, especialmente si acontece a nivel renal o neuropsiquiátrico<sup>49</sup>. Los brotes lúpicos<sup>50,51</sup>, la afección renal y neurológica<sup>50</sup>, la hipertensión<sup>52</sup>, los anticuerpos antifosfolípidicos<sup>48</sup> y el síndrome antifosfolípido<sup>53</sup> se asocian con desarrollo de daño. A su vez, el tratamiento con ciclofosfamida y azatioprina<sup>50</sup> y, sobre todo, con glucocorticoides<sup>50,54-56</sup> aumenta el riesgo de daño. Los pacientes serológicamente activos en remisión clínica prolongada presentan una evolución favorable y no precisan tratamiento farmacológico activo encaminado a mejorar los parámetros analíticos<sup>57</sup>. Por estas razones, grupos de expertos han coincidido igualmente en señalar objetivos similares en el manejo del LES<sup>58</sup>. Otros objetivos intermedios son alcanzar la respuesta clínica completa, la estabilización de la enfermedad y la suspensión del tratamiento inmunosupresor y esteroideo<sup>39</sup>.

**Indicaciones de tratamiento.****Uso de antipalúdicos**

11.- *Se recomienda el uso de antipalúdicos de forma indefinida (preferentemente hidroxicloroquina [HCQ] por su mayor seguridad) como tratamiento base de todos los pacientes con LES sin contraindicaciones para su uso* (evidencia 2++, recomendación B).

El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia en personas con LES<sup>59,60</sup>. Específicamente, su uso disminuye el riesgo de brotes<sup>59</sup>, daño orgánico irreversible<sup>59</sup>, infecciones graves<sup>60</sup>, trombosis arteriales y venosas<sup>59,61,62</sup> y síndrome metabólico en personas con LES<sup>63,64</sup>. Además, tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos<sup>59</sup>. La toxicidad de la cloroquina es superior a la de la HCQ, particularmente a nivel retiniano<sup>59</sup>.

12.- *Se sugiere la combinación de mepacrina e HCQ en pacientes con actividad lúpica refractaria, sobre todo cutánea, al poder producir efectos sinérgicos* (evidencia 3, recomendación D).

Se ha encontrado que la adición de mepacrina al tratamiento de base (incluida HCQ) en personas con LES activo a pesar del tratamiento convencional reduce la actividad de la enfermedad y la dosis de prednisona<sup>65,66</sup>.

13.- *En pacientes con toxicidad retiniana por antipalúdicos, se sugiere la sustitución de HCQ o cloroquina por mepacrina* (evidencia 3, recomendación D).

El riesgo de toxicidad retiniana por HCQ parece aumentar de forma relevante a partir de dosis acumulada de 1.000 g<sup>67</sup>. Para la mepacrina, sin embargo, no se ha descrito toxicidad retiniana<sup>68</sup>. Este fármaco no está comercializado en España pero se puede obtener a través de las farmacias hospitalarias como medicación extranjera.

14.- *Se sugiere vigilar la toxicidad retiniana en pacientes tratados con HCQ o cloroquina. Se sugiere, al menos, una exploración ocular basal durante el primer año de tratamiento y, anualmente, tras 5 años de tratamiento, si bien el control debe iniciarse más tempranamente en pacientes con maculopatía de otro origen o con factores de riesgo adicionales* (evidencia 2++/2-/4, recomendación D).

Debido al riesgo de toxicidad retiniana asociado al uso prolongado de HCQ y, sobre todo, de cloroquina<sup>59</sup>, se sugiere monitorizar periódicamente la posible afectación retiniana. La recomendación en cuanto a la periodicidad de las exploraciones oculares derivan de las recomendaciones más recientes del American College of Ophthalmology<sup>69</sup>. Entre estas recomendaciones está también el incluir entre las técnicas de cribado al menos una técnica sensible como la tomografía de coherencia óptica dominio espectral, la autofluorescencia retiniana o el electrorretinograma multifocal junto con un campo visual automatizado 10-2<sup>69</sup>.

**Uso de glucocorticoides**

15.- *Se sugiere no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en personas con nefritis lúpica. La dosis debe ser individualizada* (evidencia 1-/2+, recomendación B).

El tratamiento con dosis medias de prednisona ( $\leq 30$  mg/día) obtiene una tasa de respuestas similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con nefritis lúpica<sup>70-72</sup>, reduciendo el riesgo de episodios adversos. El pronóstico renal a largo plazo parece ser mejor en pacientes con nefritis lúpica tratados con dosis medias de prednisona ( $\leq 30$  mg/día), pulsos de metil-prednisolona, HCQ y ciclofosfamida frente a pacientes tratados con dosis altas de prednisona y ciclofosfamida<sup>71</sup>, si bien el nivel de evidencia que soporta esta afirmación es todavía bajo.

16.- *Se recomienda no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en el resto de las manifestaciones de LES. Sin embargo, la dosis debe ser evaluada individualmente en cada paciente* (recomendación ✓).

Esta recomendación fue elaborada por consenso, a partir de la evidencia de que el tratamiento con glucocorticoides aumenta el riesgo de infecciones de forma dependiente de la dosis<sup>70,73</sup> y se asocia a daño irreversible<sup>25,54-56</sup>, sin que existan datos comparativos que apoyen la mayor eficacia de las dosis altas frente a las medias-bajas.

17.- *En brotes graves, se recomienda tratamiento coadyuvante con pulsos de metil-prednisolona* (evidencia 1+/1-, recomendación B).

Los pulsos de metil-prednisolona mejoran la respuesta a corto plazo en pacientes con actividad lúpica<sup>74,75</sup>. La combinación de pulsos de metil-prednisolona y ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica mejora la eficacia de ambos fármacos por separado<sup>76</sup>.

18.- *Se sugiere reducir rápidamente la dosis de glucocorticoides (prednisona) para alcanzar los 5 mg/día como muy tarde antes de los 6 meses, retirándolos completamente lo antes posible* (evidencia 2+/2++, recomendación C).

El tratamiento con glucocorticoides se asocia a daño irreversible<sup>25,54-56</sup> y aumenta el riesgo de infecciones de forma dependiente de la dosis<sup>70,73</sup>.

**19.- Si se requiere tratamiento de mantenimiento, se recomiendan dosis de prednisona no superiores a 5 mg/día (evidencia 2+/2++, recomendación B).**

Existen datos que apoyan que dosis de prednisona inferiores a 5-6 mg/día no provocan un aumento del riesgo de sufrir daño irreversible clínicamente relevante<sup>54,56</sup>, si bien el objetivo es llegar a su suspensión total.

**20.- Se sugiere utilizar pulsos de metil-prednisolona inferiores a 1.000 mg, si bien no se puede recomendar una dosis específica (recomendación ✓).**

Los pulsos de metil-prednisolona no producen efectos adversos serios ni daño irreversible cuando se usan a dosis inferiores a 1.000 mg/día<sup>54,56</sup>. A dosis superiores se asocian a mayor riesgo de infección grave<sup>74,77</sup>. Con esta evidencia, que fue evaluada como baja (1-/2-), solo fue posible la formulación de una recomendación de buena práctica.

#### Uso de inmunosupresores no biológicos

**21.- Se recomienda ciclofosfamida intravenosa como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento de las manifestaciones no renales graves (evidencia 1+/1-, recomendación B).**

La ciclofosfamida intravenosa con prednisona o metilprednisolona es mejor que los glucocorticoides solos en el tratamiento a corto y largo plazo del LES neuropsiquiátrico y en la reducción de sus recidivas<sup>78,79</sup>. La ciclofosfamida también mejora la clase funcional de la escala New York Heart Association y reduce la presión arterial pulmonar sistólica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada al LES<sup>80</sup>. Esta recomendación está soportada también por una revisión sistemática de la evidencia<sup>81</sup>.

**22.- Se recomienda metotrexato como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento del LES no renal con actividad moderada, particularmente en las manifestaciones cutáneas y articulares (evidencia 1++, recomendación A).**

En personas con actividad lúpica extrarrenal a pesar del tratamiento convencional, la asociación de metotrexato (7,5-20 mg/semana) reduce la actividad global, articular y cutánea de la enfermedad a corto/medio plazo (6/12 meses) con un efecto ahorrador de glucocorticoides<sup>82,83</sup>.

**23.- Se sugiere el uso de inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina A, leflunomida o micofenolato como alternativas al tratamiento del LES no renal (recomendación ✓).**

La asociación de azatioprina con prednisona podría reducir la tasa de brotes en personas con LES grave<sup>84</sup>. En pacientes con actividad renal y/o no renal refractaria a glucocorticoides o dependiente de los mismos, la adición de la ciclosporina A puede reducir la actividad e inducir remisión de la enfermedad a corto plazo. El tratamiento con ciclosporina A no es menos efectivo que el de azatioprina y ambos fármacos tienen un efecto ahorrador de glucocorticoides similar a medio plazo<sup>84</sup>. La adición de ciclosporina A también ha demostrado un efecto ahorrador de glucocorticoides a largo plazo<sup>85</sup>. En pacientes con actividad leve-moderada a pesar de prednisona, la leflunomida es más efectiva que el placebo en la reducción de la actividad de la enfermedad a corto plazo<sup>86</sup>.

#### Uso de tratamientos biológicos

**24.- Se recomienda utilizar belimumab en personas con LES activo no debido a afectación renal o neurológica, que no respondan al tratamiento estándar (evidencia 1++/1+, recomendación A).**

Esta recomendación se basa en la evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que prueban que el belimumab es eficaz en personas con LES activo que no responde al tratamiento estándar<sup>87,88</sup>. El belimumab ha mostrado particular eficacia en el tratamiento de manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas del LES<sup>89</sup>.

**25.- Se sugiere considerar candidatas a tratamiento con belimumab a las personas con LES activo y ausencia de respuesta tras al menos 3 meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y, al menos, un inmunosupresor a dosis adecuada; o bien, cuando se**

precisa prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión a pesar del uso de antipalúdicos y, al menos, un inmunosupresor; o ante la contraindicación de inmunosupresores (evidencia 2++, recomendación B).

Existe evidencia suficiente para recomendar que se consideren candidatas a tratamiento con belimumab las personas con LES sin respuesta a una estrategia terapéutica integrada por antipalúdico, prednisona y, al menos, un inmunosupresor a dosis adecuada. Sin embargo, los datos son más limitados respecto al tiempo que debe transcurrir para considerar que el tratamiento estándar ha fallado. El GEG se inclina por recomendar al menos 3 meses. También pueden ser consideradas candidatas las personas que precisan prednisona (o glucocorticoide a dosis equivalente) a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión (dados el riesgo de daño asociado a dosis mantenidas por encima de este límite), a pesar de estar recibiendo de forma concomitante antipalúdicos y al menos un inmunosupresor. Finalmente, también pueden considerarse candidatos los pacientes con LES para los que existe contraindicación de uso para los inmunosupresores<sup>90</sup>.

**26.- Se sugiere rituximab en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica grave que no responda al tratamiento inmunosupresor de primera línea (evidencia 2+, recomendación C).**

En base a estudios observacionales<sup>91-94</sup>, el rituximab parece mostrar efectividad en personas con LES activo refractario al tratamiento inmunosupresor estándar, incluyendo la afectación renal y neurológica graves, a pesar de que en los 2 ECA realizados hasta ahora (en LES activo sin afectación renal o del SNC y en nefritis lúpica) no se hayan alcanzado los objetivos primarios<sup>95-97</sup>.

**27.- A día de hoy, no existe indicación aprobada para el uso de otros agentes biológicos en el LES. Sin embargo, cuando han fracasado o no se pueden utilizar las medidas terapéuticas habituales (incluyendo belimumab y rituximab), se podrían considerar: infliximab (en artritis y nefritis refractarias), etanercept (artritis y serositis), abatacept (especialmente en artritis) y tocilizumab (déficit de control de la actividad clínica) (recomendación ✓).**

El infliximab ha mostrado cierta eficacia en pacientes lúpicos con nefritis y artritis refractarias, si bien con un estrecho margen de seguridad<sup>98</sup>. El etanercept ha sido eficaz en pacientes con artritis y serositis refractarias, sin efectos adversos graves a corto plazo y sin empeoramiento de la actividad renal<sup>99</sup>. El abatacept podría ser efectivo en la artritis lúpica<sup>95</sup>. El tocilizumab ha mostrado ciertos beneficios en el control de la actividad clínica del LES<sup>100</sup>. Todos estos estudios, que evalúan estos fármacos de manera individual, presentan un riesgo muy alto de sesgo (evidencia 1-/2-/3), por lo que el GEG decidió que esta recomendación fuera de buena práctica. Esta recomendación de buena práctica va en la línea de las propuestas en el Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de tratamientos biológicos en el LES<sup>39</sup>.

#### Uso de inmunoglobulinas

**28.- El uso de inmunoglobulinas intravenosas está justificado en trombocitopenia inmune grave con riesgo vital por hemorragia activa o bien cuando se requiera una intervención quirúrgica o procedimiento de riesgo hemorrágico (evidencia 3, recomendación D).**

Las inmunoglobulinas intravenosas pueden ser eficaces en pacientes con trombocitopenia grave asociada al LES, siendo potencialmente útiles en situación de hemorragia activa por su rápido inicio de acción, si bien sus efectos son transitorios en la mayoría de los casos<sup>101</sup>.

**29.- Se sugiere reducir el riesgo de toxicidad asociado a las inmunoglobulinas considerando, en cada caso, el balance entre riesgos y beneficios, y, además, controlando la velocidad de infusión, evitando preparados con alto contenido en sacarosa y descartando previamente el déficit de inmunoglobulina A. Se sugiere garantizar la hidratación y considerar la tromboprofilaxis con heparina ante el riesgo de trombosis. En pacientes en riesgo de fracaso renal asociado, se sugiere**

vigilancia de función renal en los días siguientes a la infusión (evidencia 4, recomendación D).

Los riesgos inherentes a la indicación y administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa pueden reducirse si se consideran los factores de riesgo asociados a los potenciales efectos adversos y se aplican medidas preventivas que mejoren la seguridad de la administración intravenosa<sup>102</sup>.

**30.- Las inmunoglobulinas intravenosas podrán utilizarse en personas con alta actividad y compromiso de órgano mayor en presencia o sospecha de infección grave que contraindique o limite sustancialmente el tratamiento inmunosupresor, a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos. Dosis inferiores (por ejemplo 0,5 g/kg un día) también pueden ser eficaces, salvo ante trombocitopenia (recomendación ✓).**

El uso de inmunoglobulinas intravenosas no se asocia a un aumento de riesgo de infección aguda<sup>103,104</sup>, habiendo mostrado un aceptable perfil de seguridad cuando se utilizan en pacientes con LES activo o con complicaciones hematológicas<sup>103–105</sup>, pudiendo ser eficaces como tratamiento de mantenimiento en la nefritis lúpica<sup>106,107</sup>. Esta evidencia, sin embargo, fue evaluada como de alto riesgo de sesgos (1–/2–) lo que justificó que la recomendación fuera de buena práctica.

**31.- No se recomiendan inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento de mantenimiento de ninguna de las manifestaciones del LES al estar disponibles otras alternativas terapéuticas de mayor eficacia y menor coste (recomendación ✓).**

A pesar de que existe alguna evidencia sobre la posible eficacia de las inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento de mantenimiento en la nefritis lúpica y de constituir un tratamiento con aceptable nivel de seguridad, el grupo de expertos enfatiza que no se utilicen en el mantenimiento de ninguna de las manifestaciones del LES, al estar disponibles otras alternativas de mejor relación coste-efectividad<sup>106,107</sup>.

#### Efectos adversos y pautas de monitorización de los tratamientos inmunosupresores y biológicos.

**32.- Para la monitorización de la toxicidad hematológica y hepática de los inmunosupresores, se recomienda realizar hemograma y bioquímica hepática en intervalos de uno a 3 meses (evidencia 1++, recomendación B).**

Esta recomendación se fundamenta en una revisión sistemática de recomendaciones para la monitorización de los fármacos habitualmente utilizados en LES<sup>81</sup> que, según sus autores, se basa en opiniones de grupos de expertos.

**33.- En pacientes tratados con ciclofosfamida, se recomienda la vigilancia activa de cáncer vesical mediante análisis de orina con el fin de detectar microhematuria. Esta vigilancia no debería cesar tras la suspensión del tratamiento (evidencia 1+, recomendación B).**

Una revisión sistemática concluye que la ciclofosfamida se asocia con daño acumulado, desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial, neoplasias uroteliales y fallo ovárico<sup>108</sup>. En el tratamiento de la nefritis lúpica, el micofenolato de mofetilo tiene un mejor perfil de seguridad que la ciclofosfamida oral o intravenosa. Ante la ausencia de datos, el GEG no se posicionó sobre recomendaciones específicas de cribado de cáncer de cérvix en mujeres sometidas a tratamiento inmunosupresor, diferentes de las recomendadas en población general<sup>17,109</sup>.

**34.- Se recomienda determinar la actividad de la enzima tiopurina metil-transferasa o sus polimorfismos antes del inicio del tratamiento con azatioprina (evidencia 2+, recomendación D).**

Existe evidencia débil de que la reducción de la actividad de la enzima tiopurin metil-transferasa se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos serios en los pacientes homocigotos que reciben tratamiento con azatioprina<sup>110</sup>.

#### Indicación de la aféresis terapéutica.

**35.- No se recomienda la aféresis como tratamiento de primera o segunda línea en personas con LES, ni de forma general ni en nefritis lúpica (evidencia 1++ a 2+, recomendación A).**

Aunque el tratamiento con inmunoabsorción extracorpórea es una modalidad de aféresis segura y eficaz para la reducción de la proteinuria<sup>111</sup>, los niveles de C3, C4<sup>112</sup> y los complejos inmunes circulantes<sup>113</sup>, los estudios disponibles no muestran que la adición de otros procedimientos de plasmaféresis a los tratamientos tradicionales mejoren el curso de las personas con LES moderado<sup>113</sup> o con nefritis lúpica<sup>112,114,115</sup>. Además, otros estudios observan una mayor frecuencia de infecciones potencialmente mortales en personas con LES en tratamiento con plasmaféresis (adicional al tratamiento con prednisona más ciclofosfamida)<sup>116</sup>. Sin embargo, estos datos tampoco son consistentes en la literatura<sup>117</sup>.

**36.- En casos graves refractarios a otros tratamientos, se sugiere considerar el uso de la plasmaféresis de manera individualizada (evidencia 1+ a 2+, recomendación C).**

La aféresis terapéutica puede ser una opción adicional en el tratamiento de LES grave. La elección del tipo de tratamiento con plasmaféresis debería individualizarse en función de las condiciones del paciente, la experiencia del centro y aspectos económicos<sup>118,119</sup>. El tratamiento sincronizado con plasmaféresis podría ser útil en la inducción de remisión en pacientes con nefritis lúpica proliferativa<sup>111,120</sup> y en la disminución de la actividad clínica en el LES<sup>121–124</sup>.

#### Prevención de reactivación de la enfermedad.

**37.- Se recomienda el tratamiento prolongado con antipalúdicos, incluso durante el embarazo, para prevenir las reactivaciones del LES (evidencia 1++ a 2++, recomendación A)**

Los antipalúdicos reducen el riesgo de brotes no graves y, posiblemente, el riesgo de brotes graves en las personas con LES, incluidas las embarazadas<sup>59,125,126</sup>. Los bajos niveles sanguíneos de HCQ se asocian con una mayor probabilidad de sufrir un brote lúpico<sup>127</sup>. En opinión del GEG, esta recomendación, a pesar de ser fuerte, debería quedar sujeta a un proceso de toma de decisiones compartida entre el profesional y la mujer embarazada.

**38.- Debido al desfavorable balance entre el efecto beneficioso observado y la potencial toxicidad asociada al exceso de tratamiento con glucocorticoides, no se recomienda la administración preventiva de prednisona a pacientes con actividad serológica sin manifestaciones clínicas asociadas (evidencia 1++ a 2++, recomendación A).**

A pesar de que el tratamiento con prednisona a dosis medias previene a corto plazo los brotes asociados al aumento significativo de los anticuerpos anti-ADNdc, con una diferencia significativa incluso en brotes graves<sup>128,129</sup>, el GEG no recomienda su utilización preventiva debido a que resulta en un aumento de la dosis acumulada de prednisona, con una relación beneficio/riesgo desfavorable<sup>128,129</sup>.

**39.- No se recomienda que los pacientes con lupus clínicamente quiescente y serológicamente activo reciban tratamiento inmunosupresor para prevenir brotes más allá de su tratamiento de base o del tratamiento de mantenimiento de remisión de una nefritis lúpica (evidencia 2++, recomendación B).**

La evolución clínica de los pacientes clínicamente quiescentes y serológicamente activos suele ser benigna, lo que desaconseja el tratamiento preventivo con inmunosupresores<sup>57</sup>.

**40.- Aunque no se recomienda la suplementación con vitamina D con el único objetivo de prevenir brotes de actividad, se sugiere corregir el déficit de vitamina D por sus efectos desfavorables sobre la masa ósea y la astenia (únicamente hasta normalizar los niveles), no descartándose un efecto beneficioso en el control de la actividad lúpica (evidencia 2+, recomendación C).**

Si bien parece existir una relación entre los niveles de 25-OH vitamina D y la actividad del lupus<sup>36,130</sup>, no se ha demostrado que la suplementación con vitamina D3 a pacientes con déficit resulte en

una reducción clínicamente relevante de la actividad del LES<sup>36,131</sup>. Aunque algunas observaciones clínicas lo sugieren, no existe evidencia consistente sobre la eficacia de la vitamina D para mejorar la astenia<sup>131,132</sup>.

**41.- Además de por su impacto nocivo sobre la salud general, se sugiere evitar el consumo de tabaco por su posible efecto sobre la actividad lúpica, especialmente a nivel cutáneo (evidencia 2+ a 2-, recomendación C).**

Si bien la relación entre el consumo de tabaco y la actividad sistémica del LES no está bien establecida<sup>133,134</sup>, las pruebas científicas disponibles muestran una asociación entre consumo de tabaco y mayor actividad y gravedad de las lesiones cutáneas del lupus<sup>135</sup>. Además, el consumo de tabaco interfiere con el efecto terapéutico de los antipalúdicos sobre el lupus cutáneo<sup>135,136</sup>.

**Tratamiento de la astenia asociada al lupus eritematoso sistémico.** En este apartado, además de la recomendación 40 sobre la suplementación con vitamina D formulada en el apartado anterior de prevención de reactivación de la enfermedad, se añaden las siguientes recomendaciones:

**42.- A pesar de los datos de eficacia derivados de los ECA, no se recomienda la administración de belimumab con el único objetivo de mejorar la astenia (recomendación ✓).**

La evidencia disponible sobre belimumab junto a tratamiento estándar a dosis de 1 y 10 mg/kg frente a placebo con tratamiento estándar sugiere que el belimumab reduce marginalmente la astenia pero a expensas de un coste elevado<sup>88</sup>.

**43.- Se recomiendan sesiones graduales de ejercicio físico aeróbico domiciliario supervisado en personas con LES estable, por su efecto global de mejora sobre el estado de salud percibido por los propios pacientes (evidencia 1+ a 2++, recomendación B).**

El ejercicio aeróbico supervisado en personas con LES estable no empeora la actividad de la enfermedad y parece ayudar a mejorar la salud, la vitalidad y la capacidad física<sup>137</sup>. Para mejorar la capacidad física en las personas con LES se requiere algún grado de supervisión profesional en el diseño y ejecución de los programas de ejercicio físico<sup>138</sup>.

**44.- Se recomienda apoyo psicoeducativo para mejorar el conocimiento y comprensión de la enfermedad, reestructurar creencias, y mejorar el afrontamiento, la autogestión y soporte social (evidencia 2++, recomendación B).**

Las intervenciones psicoeducativas basadas en tratamiento cognitivo, presenciales o telefónicas, logran reducir la astenia y mejorar el soporte social entre los pacientes que reciben apoyo familiar, mejorando también la autoeficacia en el manejo de la enfermedad. Las intervenciones para mejorar el conocimiento y comprensión del LES, las creencias, los estilos de afrontamiento y el soporte social, así como los programas de gestión del estrés y las actividades de escritura expresiva produjeron resultados de salud favorables y parecen reducir, a corto-medio plazo, los niveles de astenia<sup>139</sup>.

### Estilos de vida

En este apartado, además de las recomendaciones 41 (sobre la conveniencia de cesar en el consumo de tabaco) y 43 (para el fomento del ejercicio físico aeróbico supervisado) ya incluidas en un apartado anterior, se añaden las siguientes:

**45.- Se sugiere evitar el sobrepeso y el sedentarismo en todas las personas con LES (evidencia 1+ a 3, recomendación C).**

La baja actividad física y el sedentarismo en personas con LES se asocia con aumento de aterosclerosis subclínica y de marcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular<sup>140,141</sup>. La evidencia sobre el efecto del ejercicio en la ansiedad, depresión y el dolor es contradictoria. No se ha observado efecto perjudicial en estas áreas.

**46.- Se sugiere recomendar una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3 en las personas con LES (evidencia 1+ a 3, recomendación C).**

El consumo de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA tiene un efecto positivo sobre la actividad de la enfermedad a corto plazo<sup>142-145</sup>. Los efectos sobre la enfermedad cardiovascular de pacientes con LES son desconocidos en la actualidad.

### Fotoprotección

**47.- Se recomienda el uso regular de fotoprotectores de amplio espectro con alto índice de protección solar, aplicados uniformemente en todas las áreas expuestas en cantidad de 2 mg/cm<sup>2</sup>, 15 a 30 min antes de la exposición y reaplicados cada 2 h y/o después de la inmersión o sudoración (evidencia 1++ a 3, recomendación A).**

La mayoría de las personas con LES presenta algún grado de fotosensibilidad<sup>146-148</sup>. El uso habitual de protector solar tópico se asocia a menor afectación renal, menor trombocitopenia, menos hospitalizaciones y menor necesidad de tratamiento con ciclofosfamida. Por estas razones, el uso de protector solar mejora el pronóstico del LES, reduciendo el riesgo de daño renal y la necesidad de tratamiento inmunsupresor<sup>149</sup>. Además de fotosensibilidad, después de un breve período de exposición a la luz solar, se pueden producir ciertas manifestaciones clínicas como astenia, artralgias, fiebre, etc<sup>148</sup>. Los fotoprotectores de amplio espectro muestran una alta eficacia en la prevención de lesiones de la piel en las personas con LES<sup>150</sup>.

**48.- Se sugiere informar y educar sistemáticamente a las personas con LES, particularmente a aquellas con lupus cutáneo o que refieren una historia de fotosensibilidad, sobre las medidas de fotoprotección y la importancia de su uso para un mejor control de su enfermedad y evitar la aparición de otros síntomas (recomendación ✓).**

A pesar de no existir pruebas científicas disponibles sobre la efectividad de los programas educativos específicos sobre fotoprotección, se adoptó esta recomendación de buena práctica por consenso entre el grupo de expertos, a partir de la evidencia sobre el efecto perjudicial de exacerbación de los síntomas del LES tras la exposición tanto a la luz solar como a la luz fluorescente, especialmente en aquellos pacientes que muestran fotosensibilidad y/o LES con manifestaciones cutáneas<sup>151</sup>.

### Formación para pacientes

**49.- Se sugiere la realización de programas educativos estructurados desde enfermería dirigidos a personas con LES (evidencia 1+/1-/-2-, recomendación C).**

Los programas educativos estructurados dirigidos a personas con LES son efectivos en reducir la astenia, la depresión y en mejorar las habilidades de manejo y autoeficacia en estos pacientes<sup>152,153</sup>. El estado psicológico del paciente con LES, su función física y el apoyo social podrían mejorar de forma significativa a través de intervenciones de asesoramiento telefónico centradas en el paciente<sup>154,155</sup>. La intervención psicoeducativa grupal podría mejorar los resultados de salud mental en personas con LES<sup>156</sup>.

### Discusión

Las 49 recomendaciones sobre el manejo general del LES incluidas en la GPC-LES, impulsada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS y Guia-Salud, abordan los aspectos más relevantes del manejo general y la gestión clínica habitual de las personas con LES, incluyendo recomendaciones para homogeneizar y mejorar la calidad asistencial del seguimiento clínico y del abordaje terapéutico general; acompañadas de recomendaciones educativas para mejorar la capacitación y el fortalecimiento de los pacientes sobre sus estilos

de vida. Estas recomendaciones están enmarcadas en 3 principios generales.

De acuerdo con el primero, la GPC-LES pretende ser un instrumento de referencia para dar soporte a la gestión clínica integral de las personas con LES por parte de todos los profesionales sanitarios implicados, independientemente de la especialidad y el nivel asistencial en el que se desenvuelva el profesional en España, contribuyendo a homogeneizar y mejorar la calidad de las decisiones clínicas en nuestro entorno con el objetivo de mejorar los resultados de salud de las personas afectadas.

De acuerdo con el segundo principio general, la GPC-LES es un instrumento que contribuye a la atención centrada en el paciente. Por esta razón, las personas con LES han estado representadas en todas las fases de su elaboración. La GPC-LES promueve la toma de decisiones informada y compartida entre profesionales y pacientes, especialmente en las recomendaciones sujetas a mayor incertidumbre, en las que el balance entre beneficios y riesgos no esté suficientemente claro, o cuando existen diferentes alternativas de similar efectividad y seguridad. Para favorecer este proceso de forma más efectiva, la GPC-LES incluye un material para pacientes, documento resumido redactado en términos más generales y con un lenguaje sencillo, que estará también disponible en la web de GuiaSalud ([www.guiasalud.com](http://www.guiasalud.com)) y será distribuido a todas las asociaciones de pacientes con LES a través de FELUPUS.

Por último, la GPC-LES descansa en los principios de la Medicina Basada en la Evidencia y en la metodología de consenso de expertos. Sobre este principio, la GPC-LES incluye recomendaciones tanto sobre «lo que debería hacerse» como sobre «lo que no debería hacerse». Así, 8 recomendaciones, las números 10, 28, 32, 36, 39, 40, 41 y 48, se refieren explícitamente a prácticas clínicas que no deberían tener lugar en base al conocimiento científico disponible en la actualidad. Un número apreciable de las recomendaciones están basadas en un limitado volumen de estudios publicados que, además, se caracterizan por una calidad moderada, reflejando la realidad del conocimiento actual sobre el LES y evidenciando la necesidad de más investigación y de mayor validez científica. Consecuentemente, la mayoría de las recomendaciones descansan sobre niveles de evidencia moderados, y un número apreciable de ellas fueron desarrolladas a partir del juicio de expertos. A pesar de estas limitaciones, la GPC-LES es el instrumento basado en el conocimiento científico disponible más ambicioso, integrador y actualizado en el escenario internacional<sup>6–8</sup>.

Si bien el desarrollo de la GPC-LES ha estado centrado en criterios de efectividad y seguridad debido a la limitada disponibilidad de estudios de coste-beneficio, también se han tenido en cuenta los aspectos económicos. Algunas recomendaciones han podido ser valoradas globalmente (beneficios probados/posibles riesgos/costes) teniendo en consideración tanto las necesidades de los pacientes como la sostenibilidad del Sistema Sanitario.

La preocupación del GEG por todos los aspectos relacionados con la seguridad o la toxicidad es recogida en las 11 recomendaciones específicamente centradas en este aspecto, que enfatizan tanto la utilización episódica de corticoides, como la utilización de dosis máximas de prednisona igual o por debajo de 30 mg/día (para la nefritis u otras manifestaciones del LES), junto a reducciones rápidas y dosis de mantenimiento por debajo de 5 mg/día. Del mismo modo, las recomendaciones de uso apropiado de antipaládicos, inmunosupresores e inmunoglobulinas incluyen contenidos para mejorar la seguridad de los pacientes.

El GEG señaló 20 del total de 49 recomendaciones como claves o prioritarias. La GPC-LES recomienda el uso de antipaládicos de forma indefinida (preferentemente HCQ por su mayor seguridad) como tratamiento base de todas las personas con LES (recomendación n.º 15) y limita la recomendación del uso de tratamientos biológicos al belimumab o rituximab, siempre en ausencia de respuesta a la estrategia estándar (recomendaciones 25–28).

El reto que afronta ahora esta GPC-LES es su implementación en el SNS, debiendo desarrollar para ello estrategias efectivas y costo-efectivas de difusión y disseminación<sup>157</sup>. Este reto es especialmente complejo en el caso del LES por tratarse de una enfermedad multisistémica que requiere la intervención de un amplio grupo de profesionales sanitarios y especialidades médicas. El reconocimiento del cambio de rol de los pacientes, que adoptan un papel cada vez más activo y participativo en su interacción con los profesionales sanitarios<sup>158</sup>, permitirá hacer uso de nuevas estrategias de implementación. Son conocidas, sin embargo, las dificultades para lograr un grado de implantación satisfactorio para las GPC en general<sup>159,160</sup>. Para contribuir a la implantación de la GPC-LES, parte del GEG está trabajando en su transformación en una herramienta informatizada de ayuda a las decisiones integrada en la historia clínica electrónica.

Finalmente, esta GPC-LES deberá revisarse de forma continuada y actualizarse en el plazo aproximado de 2–3 años.

## Financiación

Este trabajo ha sido realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Servicio Canario de la Salud, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con el tema o materiales discutidos en el presente manuscrito.

## Agradecimientos

Agradecemos a la documentalista Leticia Cuellar Pompa las labores de búsqueda de bibliografía así como a los 29 revisores de la bibliografía que colaboraron en el desarrollo de la GPC. También agradecemos su colaboración a los siguientes expertos que realizaron una revisión exhaustiva de todas las recomendaciones y conformaron, junto con los clínicos del grupo elaborador de la GPC, el panel para el consenso de las recomendaciones de buena práctica clínica: Loreto Carmona Otels (Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid), María Paz Carrillo Badillo (Hospital Virgen de las Nieves, Granada), Ricard Cervera Segura (Hospital Clinic, Barcelona), Antonio Fernández-Nebro (Hospital Carlos Haya, Málaga), María Galindo Izquierdo (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Juan Jiménez Alonso (Hospital Virgen de las Nieves, Granada), Francisco Javier López Longo (Hospital Gregorio Marañón, Madrid) y María Prieto Blanco (Servicio Vasco de Salud, Vitoria-Gasteiz).

## Anexo. Resto de componentes del Grupo Elaborador de la GPC-LES

Jaime Calvo Alén	Servicio de Reumatología, Hospital Sierrallana, Cantabria, España
Isidro Jarque Ramos	Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España
M. Teresa Martínez Ibáñez	Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Gran Canaria, España
Pritti M. Melwani	Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España
Noemí Martínez López de Castro	Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Meixoeiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España
M. José Cuadrado Lozano	Servicio de Reumatología, Saint Thomas Hospital, Londres

**Anexo (Continuación)**

Miguel Ángel Frutos Sanz	Servicio de Nefrología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España
M. Adoración Martín Gómez	Servicio de Nefrología, Hospital del Poniente, Almería, España
Silvia García Díaz	Servicio de Reumatología, Hospital Moisés Broggi, Barcelona, España
Inmaculada Alarcón Torres	Servicio de Análisis Clínicos, Sección de Autoinmunidad, Hospital Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España
Pilar Pazos Casal	Federación Española de Lupus (FELUPUS), Galicia, España
Tasmania M. del Pino-Sedeño	Fundación Canaria para el Avance de la Biomedicina y la Biotecnología (BIOAVANCE), Islas Canarias, España

**Bibliografía**

- Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Proyecto EPISER: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:18–25.
- Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: An update. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36:115–22.
- Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008;9:219–34.
- Cervera R, Rúa-Figueroa I, Gil-Aguado A, Sabio JM, Pallarés I, Hernández-Pastor LJ, et al. Direct cost of management and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: The LUCIE Study. *Rev Clin Esp.* 2013;213:127–37.
- Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos M, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia.* 2012;32 Suppl 1:1–45.
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074–82.
- Jiménez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C, Sabio Sánchez JM, Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Robles Marhuenda A, et al. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Lupus eritematoso sistémico 2011.
- Lupus eritematoso sistémico. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2013;1–54.
- Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. 2011;(March):1–266.
- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01.
- Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al., for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* 2010, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.090449>. Versión electrónica 5 Jul 2010.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de práctica clínica sobre lupus eritematoso sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. 2014 [consultado 1 Feb 2016]. Disponible en: portal.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns.
- Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martín MDM, Pérez de la Rosa A, Cuellar-Pompa L, Saavedra-Medina H, Linertova R, et al. Patient participation in a clinical guideline development for systemic lupus erythematosus. *Patient Educ Couns.* 2015;98:1156–63.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 A guideline developer's handbook. 2011;1–103.
- Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1269–74.
- Bertsias G, Cervera R, Boumpas D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features [Internet]. W: EULAR Textbook of Rheumatic Diseases (red. Bijlsma JW). 1st ed. London: BMJ Group; 2012. p. 476–505.
- Bertsias G, Ioannidis JP, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195–205.
- Nikpour M, Gladman DD, Ibanez D, Harvey PJ, Urowitz MB. Variability over time and correlates of cholesterol and blood pressure in systemic lupus erythematosus: A longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(R125):1–9.
- Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology.* 2004;43:7–12.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1785–95.
- Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R, et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2011;10:383–8.
- Gladman DD, Ibañez D, Ruiz I, Urowitz MB. Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in asymptomatic patients: data from an observational cohort study. *J Rheumatol.* 2013;40:630–3.
- Walz L, Gladman D, Urowitz M. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus—predictors of clinical flares. *J Rheumatol.* 1994;21:2239–41.
- Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: Frequency and outcome. *J Rheumatol.* 2010;37:1822–7.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam L-S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1955–9.
- Alarcón GS, Calvo-Alén J, McGwin G, Uribe G, Toloza SM, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1168–74.
- Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: Data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2143–53.
- Petri M, Singh S, Tesfasyone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36:2476–80.
- Zonana-Nacach A, Salas M, Sanchez M, Camargo-Coronel A, Bravo-Gatica C, Mintz G. Measurement of clinical activity of systemic lupus erythematosus and laboratory abnormalities: A 12-month prospective study. *J Rheumatol.* 1995;22:45–9.
- Förger F, Matthias T, Oppermann M, Becker H, Helmke K. Clinical significance of anti-dsDNA antibody isotypes: IgG/IgM ratio of anti-dsDNA antibodies as a prognostic marker for lupus nephritis. *Lupus.* 2004;13:36–44.
- Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: Significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:556–60.
- Heidenreich U, Mayer G, Herold M, Klotz W, Stempf AI-Jazrawi K, Lhotta K. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus.* 2009;18:1276–80.
- Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2350–7.
- Thudi A, Yin SU, Wandstrat AMYE, Li Q, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci.* 2008;355:99–104.
- Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: Its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:17–24.
- Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: Modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1865–71.
- Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario M, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin.* 2014;10:309–20.
- Fortin P, Abrahamowicz M, Clarke A, Neville C, du Berger R, Fraenkel L, et al. Do lupus disease activity measures detect clinically important change? *J Rheumatol.* 2000;27:1421–8.
- Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin.* 2013;9:281–96.
- Nived O, Jönsen A, Bengtsson A, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:1398–400.
- Rahman P, Gladman D, Urowitz M, Hallett D, Tam L. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10:93–7.
- Costenbader KH, Khamashla M, Ruiz-Garcia S, Perez-Rodriguez MT, Petri M, Elliott J, et al. Development and initial validation of a self-assessed lupus organ damage instrument. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:559–68.
- Yazdany J, Trupin L, Gansky SA, Dall'era M, Yelin EH, Criswell LA, et al. Brief index of lupus damage: A patient-reported measure of damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1170–7.
- Chehab G, Sander O, Richter J, Acar H, Vordenba S. Validation and evaluation of the German Brief Index of Lupus Damage (BILD)—a self-reported instrument to record damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22:1050–5.
- Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg D. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;55:900–4.
- Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus:

- A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:608–16.
47. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:673–5.
  48. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Martinez-Berriotxoa A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:900–5.
  49. Mak A, Cheung MW-L, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: Meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950 to 2000. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:830–9.
  50. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:352–61.
  51. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, Pastor-Asurza CA, Alfaro-Lozano JL, Cucho-Venegas JM, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74: 1019–23.
  52. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder L. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4021–8.
  53. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004;164:77–82.
  54. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina J-A, Moran M-A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014;53:1470–6.
  55. Thamer M, Hernán M, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Relationship between prednisone, lupus activity and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2013;36:560–4.
  56. Zonana-nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1801–8.
  57. Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:511–8.
  58. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:958–67.
  59. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Khamashita M. Clinical efficacy and side effects of antimarial drugs in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20–8.
  60. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: Data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62:855–62.
  61. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:863–8.
  62. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009;61:29–36.
  63. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae S-C, et al. Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: Data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;71:1–7.
  64. Sabio J, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Águila M. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*. 2008;17:849–59.
  65. Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth VP. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: A prospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:1261–7.
  66. Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSa: Clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatology*. 2001;17:403–9.
  67. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:775–84.
  68. Toubi E, Rosner I, Rozenbaum M, Kessel A, Golan T. The benefit of combining hydroxychloroquine with quinacrine in the treatment of SLE patients. *Lupus*. 2000;9:92–5.
  69. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118:415–22.
  70. Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*. 2011;20:1484–93.
  71. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, García M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: How much is enough? *Autoimmun Rev*. 2014;13:206–14.
  72. Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, Voiculescu A, Brinks R, et al. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol*. 2012;39:2111–7.
  73. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martínez-Berriotxoa A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R109.
  74. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32:370–7.
  75. Mackworth-Young C, David J, Morgan S, Hughes G. A double blind, placebo controlled trial of intravenous methylprednisolone in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:496–502.
  76. Illei GG, Iii HAA, Crane M, Collins L, Gourley MF, RN CHY. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001;135:248–57.
  77. Badsha H, Kong K, Lian T, Chan S, Edward C, Chng H. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus ares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus*. 2002;11:508–13.
  78. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olgún-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:620–5.
  79. Stojanovich L, Stojanovich R, Kostich V, Djolich E. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). *Lupus*. 2003;12:3–7.
  80. Gonzalez-Lopez L, Cardona-Munoz E, Celis A, García-de la Torre I, Orozco-Barocio G, Salazar-Paramo M. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:105–12.
  81. Schmajuk G, Yazdany J. Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:559–75.
  82. Carneiro J, Sato E. Double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26:1275–9.
  83. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1796–804.
  84. Griffiths B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, Akil M, Thompson R, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing cyclosporine vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology*. 2010;49:723–32.
  85. Dammacco F, Alberighi O, Ferraccioli G, Racanelli V, Casatta L, Bartoli E. Cyclosporine-A plus steroids versus steroids alone in the 12-month treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Exp Med*. 2000;30:67–73.
  86. Tam L, Li E, Wong C, Lam C, Szeto C. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:601–4.
  87. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918–30.
  88. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–31.
  89. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1833–8.
  90. Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashita MA. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. *Guía de práctica clínica GEAS-SEMI*. Rev Clin Esp. 2013;213:42–58.
  91. Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus—a prospective pilot study. *Rheumatology*. 2011;50:1640–4.
  92. Fernández-Nebro A, Mareno JL, Fuente D, Carrén L, Olive A. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: The LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21:1063–76.
  93. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molineros JE, Cardiel MH, Zurita L, Soroka NF, et al. The administration of low doses of rituximab followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;10:108–11.
  94. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltrán-Castillo A, Jiménez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*. 2010;19:213–9.
  95. Merrill JT, Neuweit CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–33.
  96. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215–26.
  97. Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effects of rituximab-based B-cell depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus—report of 17 cases and review of the literature. *Lupus*. 2013;22:932–9.
  98. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, Voll RE, Rath E, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with

- systemic lupus erythematosus: Long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology*. 2009;48:1451–4.
99. Cortés-Hernández J, Egri N, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Etanercept in refractory lupus arthritis: An observational study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015.
  100. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus—safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells. *Arthritis Rheum*. 2011;62:542–52.
  101. Arnal C, Piette J, Léone J, Taillan B, Hatchulla E, Roudot-thoraval F, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol*. 2002;29:75–83.
  102. Tufan F, Kamali S, Erer B, Gul A, Inanc M, Ocal L, et al. Safety of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1913–5.
  103. Camara I, Sciascia S, Simoes J, Pazzola G, Salas V, Karim Y, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A series of 52 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:41–7.
  104. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, Gelli R, Marcolongo M, Long term IV Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:163–8.
  105. Schroeder J, Zeuner R, Euler H, Löffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: Clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol*. 1996;23:71–5.
  106. Boletis JN, Ioannidis JPA, Boki KA. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet*. 1999;354:569–70.
  107. Monova D, Beloveshdov N, Altunkova I, Monov S. Intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: Clinical experience lasting 15 years. *Nephron*. 2002;90:262–6.
  108. Pego-Reigosa J, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1775–1185.
  109. Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *Tohoku J Exp Med*. 2012;227:281–8.
  110. Naughton MA, Battaglia E, Brien SO, Walport MJ, Botto M. Identification of thiopurine methyltransferase (TPMT) polymorphisms cannot predict myelosuppression in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Rheumatology*. 1999;38:640–4.
  111. Sugimoto K, Yamaji K, Yang K-S, Kanai Y, Tsuda H, Hashimoto H. Immunoabsorption plasmapheresis using a phenylalanine column as an effective treatment for lupus nephritis. *Ther Apher Dial*. 2006;10:187–92.
  112. Lewis E, Hunsicker L, Lan S, Rohde R, Lachin J. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med*. 1992;326:1373–9.
  113. Wei N, Klippel J, Huston D, Hall R, Lawley T, Balow J, et al. Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983;1:17–21.
  114. Doria A, Piccoli A, Vesco P, Vaccaro E, Marson P, de Silvestro G, et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris)*. 1993;145:307–11.
  115. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger AL, Schroeder JO, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher*. 1998;13:163–6.
  116. Aringer M, Smolen JS, Graner WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41:414–20.
  117. Pohl M, Lan S, Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 1991;114:924–9.
  118. Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, Schotte H, Perniok A, Domschke W, et al. Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 1998;11:495–501.
  119. Soerensen H, Schneidewind-Müller J-M, Lange D, Kashiwagi N, Franz M, Yokoyama T, et al. Pilot clinical study of adacolumn cytopheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2006;26:409–15.
  120. Danieli M, Plamieri C, Salvi A, Refe M, Strusi A, Danieli G. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher*. 2002;17:72–7.
  121. Bambauer R, Schwarze U, Schiel R. Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs*. 2000;24:852–6.
  122. Euler H, Guillemin L. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne*. 1994;145:296–302.
  123. Schiel R, Bambauer R, Latza R, Klinkmann J. Cyclosporine and therapeutic plasma exchange in treatment of progressive autoimmune diseases. *Artif Organs*. 1997;21:983–8.
  124. Soltész P, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Lakos G, Szegedi G, Kiss E. Plasmapheresis modulates TH1/TH2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity*. 2002;35:51–6.
  125. Meinão I, Sato E, Andrade L, Ferraz M, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5:237–41.
  126. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991;324:150–4.
  127. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3284–90.
  128. Bootsma H, Spronk P, Derkken R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1995;345:1595–9.
  129. Tseng C-E, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: Findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3623–32.
  130. Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e55275.
  131. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide M-V, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1160–5.
  132. Stockton KA, Kandiah DS, Paratz JD, Bennell KL. Fatigue, muscle strength and vitamin D status in women with systemic lupus erythematosus compared with healthy controls. *Lupus*. 2012;21:271–8.
  133. Ghassy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 2003;30:1215–21.
  134. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2014;34:341–5.
  135. Kuhn A, Sigges J, Bazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A, et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br. J. Dermatol*. 2014;171:571–9.
  136. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000;42:983–7.
  137. De Carvalho MRP, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecker RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;53:838–44.
  138. Balsamo S, Dos Santos-Neto L. Fatigue in systemic lupus erythematosus: an association with reduced physical fitness. *Autoimmun Rev*. 2011;10:514–8.
  139. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg DA, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2012;21:465–76.
  140. Volkmann ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, Fitzgerald J, Ragavendra N, et al. Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:258–65.
  141. Barnes JN, Nualnim N, Sugawara J, Sommerlad SM, Renzi CP, Tanaka H. Arterial stiffening, wave reflection, and inflammation in habitually exercising systemic lupus erythematosus patients. *Am. J. Hypertens*. 2011;24:1194–200.
  142. Wright SA, O’Prey FM, McHenry MT, Leahy WJ, Devine AB, Duffy EM, et al. A randomised interventional trial of omega-3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:841–8.
  143. Duffy E, Meenagh G, McMillan S, Strain J, Hannigan B, Bell A. The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oil and/or copper in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 2004;31:1551–6.
  144. Walton AJE, Snaith ML, Locniskar M, Cumberland AG, Morrow WJW, Isenberg DA. Dietary fish oil and the severity of symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 1991;50:463–6.
  145. Elkan A, Anania C, Gustafsson T, Jögestrand T, Hafstrom I, Frostegård J. Dite and fatty acid pattern among patients with SLE: associations with disease activity, blood lipids and atherosclerosis. *Lupus*. 2012;21:1405–11.
  146. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2001;45:86–95.
  147. Lehmann P, Hözl E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1990;22:181–7.
  148. Sanders CJG, Weelden HVAN, Kazzaz GAA, Sigurdsson V. Photobiology Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br. J. Dermatol*. 2003;149:131–7.
  149. Vilà L, Mayor A, Valentín A, Rodríguez S, Reyes M, Acosta E, et al. Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *P. R. Health Sci. J.* 1999;18:89–94.
  150. Sigges J, Bazar C, Landmann A, Ruland V, Patsinakidis N, Amler S, et al. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev*. 2013;12:694–702.
  151. Rihner M, McGrath HJ. Fluorescent Light Photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 1992;35:949–52.
  152. Karlson EW, Liang MH, Eaton H, Huang J, Fitzgerald L, Rogers MP, et al. A randomized clinical trial of a psychoeducational intervention to improve outcomes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1832–41.
  153. Sohn KY. Effects of a self-management course for patients with systemic lupus erythematosus. *Issues Innov. Nurs. Pract*. 2003;42:479–86.
  154. Maisiak R, Austin J, West S, Heck L. The effect of person-centered counseling on the psychological status of persons with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. A randomized, controlled. *Arthritis Rheum*. 1996;9:60–6.

155. Austin JS, Maisiak RS, Macrina DM, Heck LW. Health Outcome Improvements in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Using Two Telephone Counseling Interventions. *Arthritis Care Res.* 1996;9:391–9.
156. Haupt M, Millen S, Jänner M, Falagan D, Fischer-Betz R, Schneider M. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:1618–23.
157. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, Euller-Ziegler L, Guillemain F, Hirvonen J, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63:1172–6.
158. Perestelo-pérez L, Pérez-ramos J, Abt-sacks A. Promoción de la participación ciudadana en cuidados de salud a través de PyDEsalud.com. 2014;27: 466–7.
159. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Bijlsma JWJ, Burmester G, Breedveld FC, et al. Follow-up standards and treatment targets in rheumatoid arthritis: results of a questionnaire at the EULAR 2008. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69: 575–8.
160. Stoffer Ma, Smolen JS, Woolf A, Ambrozic A, Bosworth A, Carmona L, et al. Development of patient-centred standards of care for rheumatoid arthritis in Europe: the eumusc.net project. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:902–5.