

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

**TRATAMIENTO DE LAS
MANIFESTACIONES ARTICULARES DE
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
ADULTOS SEGUNDO Y TERCER NIVEL
DE ATENCIÓN**

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-752-15



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL

DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JAVIER DÁVILA TORRES

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JAIME ANTONIO ZALDÍVAR CERVERA

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL

DR. RAFAEL RODRÍGUEZ CABRERA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

MTRO. DANIEL SAUL BROID KRAUZE

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD

MTRA. LISA RAMÓN VAN HEEST

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DR. ROMEO S. RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. MANUEL DÍAZ VEGA

COORDINACIÓN DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO ANTONIO DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright Instituto Mexicano del Seguro Social “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. El personal de salud que participó en su integración han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Tratamiento de las Manifestaciones Articulares de Lupus Eritematoso Sistémico. Adultos Segundo y Tercer nivel de Atención.** México: Instituto Mexicano del Seguro Social; **2 de julio de 2015.**

Esta guía puede ser descargada de internet en:
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>

CIE- 10: (M32) LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (M32.8) OTRAS FORMAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

GPC: TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES ARTICULARES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ADULTOS SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN

COORDINACIÓN				
D en C Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
AUTORÍA				
Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar UMAE Hospital de Pediatría CMN de Occidente Guadalajara Jalisco	Consejo Mexicano de Reumatología
D en C Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Dr. Alfredo Campaña Parra	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar Hospital General Regional No. 20 Tijuana.	Consejo Mexicano de Reumatología
Dr. Roberto Peralta Juárez	Medicina Interna/Infectología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar HGZ 24 Veracruz Norte	Colegio de Medicina Interna de Mexico
Dra Silvia Sánchez Alonso	Medicina Interna Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar HGZ con UMAA N.20 Puebla	Colegio de Medicina Interna de Mexico
Dr. Antonio Sánchez González	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar UMAE HE CMN “La Raza”	Consejo Mexicano de Reumatología
Dra. Sandra Araceli Sicsik Ayala	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar UMAE Hospital de Especialidades No. 71 Torreón Coahuila.	Consejo Mexicano de Reumatología
Dra. Patricia Yáñez Sánchez	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar UMAE Hospital de Pediatría del CMN “Siglo XXI”	Consejo Mexicano de Reumatología
VALIDACIÓN				
Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Departamento Clínico. UMAE HE CMN “La Raza”	Consejo Mexicano de Reumatología
Dr. Juan Manuel Miranda Limón	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jubilado	Consejo Mexicano de Reumatología

ÍNDICE

1.	Clasificación	6
2.	Preguntas a Responder	7
3.	Aspectos Generales	8
3.1.	Justificación.....	8
3.2.	Objetivo.....	10
3.3.	Definición.....	11
4.	Evidencias y Recomendaciones	12
4.1.	Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).....	13
4.1.1.	<i>Eficacia y seguridad</i>	13
4.1.1.1.	Indicaciones	13
4.1.1.1.1.	<i>Riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal</i>	13
4.2.	Corticoesteroides	17
4.2.1.	<i>Eficacia y seguridad</i>	17
4.3.	Hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina.....	20
4.3.1.	<i>Eficacia y seguridad</i>	20
4.4.	Metotrexato.....	24
4.4.1.	<i>Eficacia y seguridad</i>	24
4.5.	Leflunomida, Azatioprina, ciclosporina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida y tacrolimus.....	26
4.5.1.	<i>Eficacia y Seguridad</i>	26
4.6.	Terapia Biológica.....	32
4.6.1.	<i>Rituximab, Belimumab, anti-TNF, abatacept, Tocilizumab</i>	32
4.6.1.1.	<i>Eficacia y Seguridad</i>	32
5.	Anexos	38
5.1.	Protocolo de Búsqueda	38
5.1.1.	<i>Estrategia de búsqueda</i>	38
5.1.1.1.	Primera Etapa.....	38
5.1.1.2.	Segunda Etapa	40
5.1.1.3.	Tercera Etapa.....	40
5.2.	Escalas de Gradación	41
5.3.	Escalas de Clasificación Clínica	47
5.4.	Diagramas de Flujo.....	50
5.5.	Listado de Recursos	51
5.5.1.	<i>Tabla de Medicamentos</i>	51
5.6.	Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica....	60
6.	Glosario.....	62
7.	Bibliografía.....	63
8.	Agradecimientos	67
9.	Comité Académico	68

1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-752-15

Profesionales de la salud	Reumatología, Medicina Interna.
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: M32) Lupus eritematoso sistémico (M32.8) Otras formas de lupus eritematoso sistémico.
Categoría de GPC	Segundo y Tercer Nivel de Atención.
Usuarios potenciales	Médicos en formación, médicos generales, médicos familiares, médicos internistas, médicos reumatólogos.
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social Hospitales que participaron: Hospital General de Zona con Unidad Médica Ambulatoria n. 48 Distrito Federal; Hospital General de Zona 24 Veracruz Norte; Hospital General de Zona con Unidad Médica Ambulatoria n. 20, Puebla; Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”, UMAE Hospital de Pediatría CMN de Occidente Guadalajara Jalisco, Hospital General Regional No. 20 Tijuana, UMAE Hospital de Especialidades No. 71 Torreón Coahuila, UMAE Hospital de Pediatría del CMN “Siglo XXI”.
Población blanco	Hombre y mujeres mayores de ≥ 18 años.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Tratamiento: Antiinflamatorios no Esteroides: celecoxib, diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam, sulindaco; esteroides: metilprednisolona, prednisona; cloroquina, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, ácido micofenólico, metotrexate, leflunomida. Biológicos: Adalimumab, Etarnecept, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab.
Impacto esperado en salud	Tratamiento oportuno, inducción y mantenimiento de la remisión, evitar recaídas y discapacidad o incapacidad física, mejoría de la calidad de vida.
Metodología¹	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 58. Guías seleccionadas: 0. Revisiones sistemáticas/meta análisis: 7 Ensayos clínicos: 16. Cohorte: 2 Retrospectivos: 3. Transversales: 3. Consenso/Recomendaciones: 10. Revisiones narrativas: 16 Reporte de casos/Editoriales: 1.
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la guía: Instituto Mexicano del Seguro Social
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-752-15
Actualización	Fecha de publicación: 2 de julio de 2015. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el tratamiento de las manifestaciones articulares del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)?
2. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los corticoesteroides en el tratamiento de la afección articular en LES?
3. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento de la afección articular de LES?
4. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad del uso de metotrexato en el tratamiento de LES articular?
5. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de leflunomida, azatioprina, ciclosporina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida y tacrolimus en el tratamiento de la afección articular de LES?
6. ¿Cuál es la evidencia disponible respecto al uso de terapia biológica (rituximab, belimumab, anti-TNF, abatacept y tocilizumab) en el tratamiento de lupus articular grave y persistente?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1. Justificación

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica, de causa desconocida y de curso clínico variable, que se caracteriza por períodos de remisión y reactivación. Es más frecuente en las mujeres y en determinadas razas y su pico de incidencia se sitúa entre los 15 y 40 años de edad. (Mosca M, 2001). De acuerdo a diversas series, la afección articular en LES, se presenta entre un 69 a 95% de los pacientes y habitualmente está presente en el momento del diagnóstico. En un estudio de cohorte multi-étnica, la prevalencia de artritis no fue diferente entre las razas europeo-americana, afro-americana e hispana. (Sestak A, 2008)

La afección articular puede involucrar casi todas las articulaciones, siendo de mayor frecuencia en las articulaciones de manos (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales) y en rodillas, mientras que es de menor frecuencia en hombros, tobillos y codos. Es habitual que también se afecten otras estructuras peri-articulares, ocasionando tendinitis o tenosinovitis y ruptura tendinosa. La presentación de la afección articular generalmente es poliarticular, simétrica y no erosiva, predominando en pequeñas articulaciones. La duración de los síntomas es variable (días, semanas o meses) y el curso puede ser persistente y crónico. (Grossman J, 2009) Otras manifestaciones clínicas presentes en el paciente con LES articular son eritema, rigidez matutina y limitación del rango de los movimientos, pero más comúnmente, se presenta dolor con mínima inflamación. Un estudio describe que los anticuerpos anti-histonas están asociados con la afectación articular. (Hoffman I, 2004/Grossman J, 2009).

La presencia de deformidades secundarias a sub-luxaciones tendinosas de carácter no erosivo, se conoce como artropatía de Jaccoud; cuya prevalencia es variable y se sitúa entre un 2.8% y 4.3%, entre los pacientes con LES. (Santiago M, 2008). Aunque tradicionalmente estas deformidades han sido descritas como reversibles, puede haber deformidades fijas y asociadas a discapacidad permanente (Ball E, 2011). El concepto tradicional de que los pacientes con LES desarrollaban una artropatía no erosiva con deformidades reductibles, ha cambiado con las nuevas técnicas de imagen (ultrasonido y resonancia magnética). En algunos pacientes que reúnen los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para LES y que cursan con manifestaciones articulares, se han encontrado cambios erosivos en radiografías y ultrasonido, más comúnmente en las manos. Esta entidad se ha denominado Rupus, que es una sobreposición de Lupus y Artritis Reumatoide (Amezcu-Guerra L, 2009), aunque no existe consenso sobre la definición y la existencia de ésta sobreposición. La prevalencia de sobreposición de LES/AR es estimada de 0.01 -2% y ha sido asociada con la presencia de anticuerpos anti péptido cíclicos citrulinados (anti-PCC) (Amezcu-Guerra L, 2006). Sin embargo, en algunos estudios, la prevalencia de éstos anti-PCC es baja (20%) y de poca utilidad diagnóstica. La artropatía erosiva ha sido asociada también con el anticuerpo anti-RA33, el cual fué inicialmente identificado en pacientes con AR. (Grossman J, 2009).

Recientemente, se ha propuesto una nueva modalidad de clasificación para la artropatía en LES, basada en hallazgos clínicos y en los nuevos estudios de imagen, que sugiere dividirla en los siguientes grupos:

- I).- Artralgia sin signos de inflamación, erosión o deformidad.
- II).- Artropatía inflamatoria, no erosiva ni deformante.
- III).- Artropatía erosiva, no deformante.
- IV).- Artropatía mecánica, erosiva y deformante.
- V).- Artropatía sinovial, deformante y erosiva.
- VI).- Artropatía deformante, no erosiva o Jaccoud clásico. (Ball E, 2011)

El objetivo del tratamiento de las manifestaciones articulares en LES, es disminuir la inflamación y el dolor, preservar la función, incrementar la calidad de vida y minimizar los efectos adversos de los fármacos. (Artifoni M, 2012/Grossman J, 2009). Dado el carácter episódico y la limitación de la función por el dolor y la inflamación articular, generalmente se emplean anti-inflamatorios no esteroideos (AINE's) durante períodos de tiempo corto. Sin embargo, es importante limitar su empleo o bien utilizar bajo estrecha vigilancia de sus efectos secundarios y adversos, con particular interés en los pacientes que cursan con afección gastrointestinal o renal, dado el riesgo de toxicidad, lo que les confiere una contraindicación relativa. Adicionalmente, los pacientes con LES pueden tener una alta incidencia de meningitis aséptica asociada a AINE's, posible hepatotoxicidad e incluso riesgo de sangrado gastro-intestinal. Finalmente, en algunos casos, los AINE's pueden causar reacciones de cutáneas, entre ellas fotosensibilidad, lo que puede ser un problema agregado en LES. (Grossman J, 2009).

El manejo terapéutico del paciente con LES, debe considerar el tipo y la gravedad de la afectación de órganos. (Ugarte-Gil M, 2014). En la actualidad, los AINE's constituyen la primera línea de tratamiento en aquellos pacientes con síntomas articulares aislados e intermitentes, mientras que en aquellos casos con síntomas graves o recurrentes, es posible emplear la combinación de dosis bajas de corticoesteroides (prednisona <10 mg/día) y antimaláricos. La inyección intra-articular de esteroides puede ser útil en caso de artritis persistente y localizada. (Artifoni M, 2012/Duru N, 2013/ Calvo-Alén J, 2013). El empleo de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), puede ser factible en aquellos pacientes con síntomas persistentes con involucro de otros órganos, de hecho es factible el empleo de metotrexato en combinación con antimaláricos en pacientes con afección articular refractarias a tratamiento o cortico-dependientes. En el caso de falla o intolerancia al tratamiento, otras alternativas incluyen ciclosporina, azatioprina o micofenolato de mofetilo. Finalmente, otras opciones de tratamiento en casos con actividad articular persistente y refractaria, requieren evaluar el riesgo- beneficio individual y la evidencia científica disponible, entre ellos destaca leflunomida, rituximab y otros biológicos. (Artifoni M, 2012)

3.2. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Tratamiento de las manifestaciones articulares de lupus eritematoso sistémico** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo y tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Conocer la eficacia y seguridad de los AINES, para el tratamiento de las manifestaciones articulares de LES.**
- **Identificar la eficacia y seguridad de los corticoesteroides para el control de las manifestaciones articulares del LES.**
- **Señalar la eficacia y seguridad de hidroxiquina y cloroquina, en el tratamiento de las manifestaciones articulares del LES.**
- **Describir la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de metotrexato (MTX) en el tratamiento de LES articular.**
- **Identificar la eficacia y seguridad de leflunomida, azatioprina, ciclosporina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida y tacrolimus en el tratamiento de la afección articular de LES.**
- **Conocer la evidencia científica disponible respecto al uso de terapia biológica (rituximab, belimumab, anti-TNF, tocilizumab y abatacept) en el manejo de lupus articular grave y persistente.**

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3. Definición

La enfermedad articular en Lupus Eritematoso sistémico (LES), está compuesta por la presencia de artralgias, afección periarticular (lesiones ligamentarias, tenosinovitis, tendinitis.) y artritis. La artralgia se define como dolor articular, que puede ser de tipo persistente, transitorio o migratorio, sin la presencia objetiva de sinovitis. Esta es la manifestación más frecuente del LES.

Artritis se define como inflamación articular clínicamente objetiva, caracterizada por aumento de volumen a expensas de tejidos blandos y líquido sinovial intra-articular, pudiendo presentarse proliferación sinovial.

Tenosinovitis se define como inflamación del revestimiento de las vainas tendinosas que rodean a los tendones.

Tendinitis se define como la inflamación de los tendones, que puede manifestarse como hiperlaxitud, luxación y subluxación.

La afección articular en LES abarca tres entidades clínicas: artritis clásica, artropatía de Jaccoud y artritis leve, deformante.

Artritis clásica: Es aquella tradicionalmente definida como artritis no erosiva, con deformidades reductibles, cuyo concepto está siendo sujeto a modificaciones en la actualidad, con base en los hallazgos en las nuevas técnicas de imagen, de la presencia de erosiones y tendinitis.

Artropatía de Jaccoud: Se define como aquella caracterizada por la desviación cubital de las articulaciones metacarporfalángeas (MCF), ausencia de erosiones en radiografías, velocidad de sedimentación globular normal y Factor Reumatoide (FR) negativo. Las deformidades articulares son reductibles. (Definición clásica, 1986).

Se propuso recientemente una definición para artropatía de Jaccoud, que requiere la presencia de 5 puntos que conforman el índice de artropatía de Jaccoud (IAJ) y que a continuación se describen:

- 1.-Desviación cubital de MCF.
- 2.-Deformidad de dedos en cuello de cisne.
- 3.-Deformidad del pulgar en zeta.
- 4.-Deformidad de dedos en botonero.
- 5.-Limitación a la extensión de las MCF.

Artropatía leve deformante: Se define como deformidad articular objetiva sin erosiones, en pacientes que no cumplen los cinco puntos del IAJ. (Ball, 2011; Grossman, 2009; Pipili, 2008).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, se recomienda el uso de las escala(s): **NICE, SIGN, OXFORD y EULAR.**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:



En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de "BRADEN" tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	1++ NICE <i><Primer apellido Inicial primer nombre, Año></i>

4.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

4.1.1. Eficacia y seguridad

4.1.1.1. Indicaciones

4.1.1.1.1. Riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El objetivo del tratamiento de los síntomas articulares en LES es la disminución de la inflamación, el dolor y preservar la función. Las recaídas articulares en muchos pacientes con LES son de naturaleza limitada, episódicas y pueden mejorar con los AINE.	4 NICE <i>Artifoni M, 2012.</i> <i>Grossman J, 2009.</i>
	El manejo del paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) debe basarse en decisiones compartidas entre el paciente informado y su médico.	4 NICE <i>Ugarte-Gil M, 2014.</i> <i>Grossman J, 2009.</i>
	La principal indicación para el empleo de los AINE es la disminución del dolor.	3 SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
	En pacientes con LES, que presentan síntomas articulares intermitentes y aislados, se sugiere el uso de ciclos cortos de AINE como primera línea de tratamiento.	D NICE <i>Artifoni M, 2012.</i> <i>Grossman J, 2009.</i>
	Los AINE producen una mejoría en la calidad de vida de los enfermos con enfermedad reumática aguda o crónica.	1+ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
	Ningún AINE ha demostrado ser superior a otro, y la eficacia de los AINE tradicionales es semejante a la de los inhibidores de las enzimas ciclooxigenasa 2 (COXIB).	3 SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>

E	Existe limitada evidencia procedente de ensayos clínicos controlados aleatorizados, respecto a la eficacia de los AINE en pacientes con LES, por lo que no están disponibles recomendaciones específicas a favor de un AINE en particular.	4 NICE <i>Grossman J, 2009.</i>
E	Los pacientes con lupus que emplean AINE pueden tener una mayor incidencia de transaminasemia, sensibilidad solar, erupción cutánea inducida por exposición solar, retención hídrica, hipertensión arterial, úlceras gastrointestinales y meningitis aséptica.	4 NICE <i>Grossman J, 2009.</i>
E	El riesgo de complicaciones gastrointestinales aumenta si se usan dosis altas de AINE de forma mantenida.	2+ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
E	El riesgo de complicaciones gastrointestinales es constante durante todo el tiempo que se mantiene el tratamiento con AINE.	2- SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	Se recomienda prescribir AINE en la dosis mínima eficaz y durante el tiempo menor posible.	D SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	No se recomienda usar 2 o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio sí aumenta la toxicidad.	B SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
E	La administración de AINE se asocia a un incremento de riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo u otros episodios cardiovasculares de carácter aterotrombótico (enfermedad vascular cerebral y problemas arteriales periféricos).	1++ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
E	El incremento del riesgo cardiovascular varía dependiendo del tipo de AINE utilizado. El naproxeno es uno de los AINE más seguros en cuanto a riesgo cardiovascular.	1++ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
E	Diclofenaco, indometacina y etoricoxib son los AINE con mayor riesgo cardiovascular.	1+ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>

R	En todos los pacientes que tomen AINE de forma crónica debe realizarse una estimación del riesgo cardiovascular.	B SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	La estimación del riesgo cardiovascular debe realizarse de forma sistemática en todos los pacientes que usen AINE de forma crónica, al menos una vez al año.	D SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
E	En pacientes que toman ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas, la asociación con ibuprofeno y naproxeno interfiere con el efecto antiagregante del AAS, por lo que se debe evitar usarlos conjuntamente.	1+ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	Se debe evitar el uso de AINE, incluso a corto plazo, en pacientes con infarto agudo de miocardio previo, que toman AAS.	B SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	La coadministración de AAS y paracetamol no parece incrementar el daño mucoso gastroduodenal con respecto al uso de AAS solo, por lo que, en caso necesario, pueden ser utilizados conjuntamente.	B SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
E	El uso de un COXIB reduce las complicaciones en el tracto gastrointestinal alto y bajo.	1+ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	Se debe evitar la combinación de anticoagulantes y AINE. En caso de ser absolutamente necesario, los COXIB parecen asociarse a menor riesgo de complicaciones hemorrágicas.	C SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	En los pacientes que toman AAS para prevenir episodios cardiovasculares y que requieren tratamiento crónico con AINE, los COXIB son una opción terapéutica a considerar.	C SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	Los COXIB son superiores a la combinación de un AINE clásico con inhibidor de la bomba de protones en la prevención de lesiones del tracto gastrointestinal bajo.	A SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>

E	La edad > 60 años es factor de riesgo, por si solo, para la aparición de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman AINE, y este riesgo aumenta de forma progresiva con la edad.	2++ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
E	El uso crónico de AINE se asocia con aumento del riesgo de lesiones y complicaciones del tracto gastrointestinal alto y bajo.	1+ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
E	La presencia de antecedentes de úlcera péptica gastroduodenal, complicada o no complicada, es factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman AINE.	1+ SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	Se debe realizar una evaluación personalizada del riesgo gastrointestinal basal de cada paciente y del AINE a utilizar.	D SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	En los enfermos reumáticos crónicos que reciben AINE deberá evaluarse la función renal al menos una vez al año.	C SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	En pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3, o con comorbilidad renal y/o cardiovascular asociada, no se recomienda el empleo de AINE, salvo en situaciones especiales y con estricta vigilancia clínica.	C SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	En pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 el empleo de AINE está contraindicado.	C SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>
R	El uso de AAS a dosis bajas aumenta de 2 a 4 el riesgo de complicaciones gastrointestinales, por lo que se recomienda prescribir gastroprotección a los pacientes con factores de riesgo gastrointestinal.	A SIGN <i>Lanas A, 2014.</i>

4.2. Corticoesteroides

4.2.1. Eficacia y seguridad

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los glucocorticoides (GC) en dosis bajas han sido un pilar en el tratamiento de LES. No existe evidencia suficiente procedente de ensayos clínicos aleatorizados, respecto al uso de GC para el tratamiento de las manifestaciones articulares en LES, de hecho su eficacia se infiere a través de los resultados positivos descritos en ensayos clínicos en los que se incluyen pacientes con nefritis lúpica.	4 NICE <i>Grossman J, 2009.</i>
	Las dosis bajas de corticoesteroides se utilizan en artritis que no responden a AINE y como terapia puente para acompañar el periodo de latencia de otros inmunosupresores.	4 NICE <i>Grossman J, 2009.</i>
	La dosis que habitualmente se recomienda en el tratamiento de las manifestaciones articulares de LES es de 10 mg/día o menor, idealmente por el menor tiempo posible, para reducir las complicaciones asociadas (osteoporosis, catarata, infección, necrosis avascular, entre otros).	D NICE <i>Grossman, J, 2009.</i>
	En el paciente con lupus articular que no responde al uso de AINE, se recomienda emplear dosis bajas de corticoesteroides (≤ 10 mg/día) y agregar antimaláricos, cuando los síntomas articulares son más graves o recurrentes.	D NICE <i>Artifoni, M, 2012</i>
	Las infiltraciones con corticoesteroides pueden ser utilizados ocasionalmente, en casos de artritis localizada persistente.	D NICE <i>Artifoni, M, 2012</i>
	En aquellos pacientes que persisten los síntomas articulares, las modificaciones al tratamiento dependerán de la presencia de otros órganos afectados y documentar afectación articular refractaria o corticodependiente. Entre las opciones de tratamiento, se debe considerar el uso de metotrexato en combinación con antimaláricos.	D NICE <i>Artifoni, M, 2012</i>

E	Una dosis ≥ 5 mg/día de prednisolona o su equivalente, durante tres o seis meses, disminuye la densidad mineral ósea incrementa el riesgo de fractura durante el período de tratamiento.	1++ NICE <i>van Staa T, 2002.</i>
E	La administración oral de glucocorticoides, se asocia con un incremento significativo en el riesgo de fractura de cadera y columna lumbar.	1++ NICE <i>van Staa T, 2002.</i>
E	En la población que emplea glucocorticoide oral, en dosis ≥ 7.5 mg/día de prednisolona o su equivalente, el riesgo de fractura de cadera es de 2,01 (IC95% 1,74 – 2,29), mientras que el riesgo de fractura vertebral es de 2,86 (IC95% 2,56 – 3,16).	1++ NICE <i>van Staa T, 2002.</i>
E	El uso de glucocorticoides (GC) provoca la pérdida de masa ósea, especialmente en el hueso trabecular (predominantemente en los cuerpos vertebrales). La pérdida de hueso trabecular, es del 20 al 30% durante los primeros seis meses de uso de GC, posteriormente, la pérdida es de 2% por año. Con relación al hueso cortical (predominantemente los huesos largos), la pérdida es del 2 a 3% en el primer año de tratamiento y se mantiene una pérdida lenta pero continua.	1++ NICE <i>van Staa T, 2002.</i>
E	El riesgo de fractura por GC, aumenta rápidamente posterior al inicio de tratamiento, principalmente entre los tres y seis meses y disminuye al interrumpir el fármaco. El riesgo es independiente de la enfermedad subyacente, la edad y el género.	1++ NICE <i>van Staa T, 2002.</i>
E	El riesgo de fractura vertebral es cinco veces mayor en la población que emplea glucocorticoide en comparación a aquellos que no los utilizan (RR 5.67, IC95% 2.57 – 12.54).	2+ NICE <i>van Staa T, 2003.</i>
R	En pacientes que reciben glucocorticoides en dosis ≥ 5 mg/día y especialmente en aquellos con riesgo elevado de fractura, se recomienda el uso de medidas de prevención primaria en forma paralela al inicio de los esteroides, con el objetivo de limitar el desarrollo de osteoporosis inducida por GC.	A NICE <i>van Staa T, 2002.</i>

R	Entre las medidas generales para el manejo del paciente con osteoporosis inducida por GC se recomienda emplear la dosis mínima eficaz de GC para el control de la enfermedad, emplear durante el menor tiempo posible y considerar el uso de fármaco ahorrador de esteroide.	A NICE <i>van Staa T, 2002.</i>
R	Ante el paciente que inicia la administración de GC en cualquier dosis con una duración prevista > 3 meses, se recomienda modificar estilos de vida, específicamente suspender el tabaquismo, evitar el consumo excesivo de alcohol (>2 bebidas al día), asesoramiento nutricional en la ingesta de calcio y vitamina D; así como evaluar el riesgo de caída, conocer el estado basal de la densitometría ósea, tener registro basal de la estatura y considerar la realización de radiografía de columna vertebral para investigar fractura.	B/C NICE <i>Pereira R, 2012.</i> <i>Grossman J; 2010.</i>
E	Los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mientras se ingiere glucocorticoides incluyen alteraciones en la tolerancia de la glucosa antes de iniciar esteroides, historia familiar de diabetes mellitus o una historia de diabetes gestacional.	2++ NICE <i>Schmajuk G, 2011</i>
R	Se recomienda realizar búsqueda de diabetes con determinación de glucosa sérica en ayuno o realización de hemoglobina A1C, con valores de 126 mg/dl o 6.5% respectivamente, ambos son muy sensibles para hiperglucemia.	B NICE <i>Schmajuk G, 2011</i>
E	No se conoce si la dosis o duración de la terapia esta relacionada con el desarrollo de hipertensión pero los pacientes con terapias de días alternos tiene índices más bajos de presión arterial incrementada y después de retirar los glucocorticoides la hipertensión usualmente se resuelve.	2++ NICE <i>Schmajuk G, 2011</i>
R	Los esteroides deberían ser retirados tan pronto como sea posible para evitar las complicaciones infecciosas o realizar una reducción por debajo de 10 mg al día será un objetivo de la terapia inmunosupresora.	D NICE <i>Aringer M, 2012</i>

4.3. Hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina

4.3.1. Eficacia y seguridad

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Existen tres agentes antimaláricos (AMs): Cloroquina (CQ), Hidroxicloroquina (HCQ) y Quinacrina (QC), que han sido utilizados en el tratamiento de las manifestaciones leves y moderadas de Lupus Eritematoso Sistémico (LES).	4 NICE <i>Abarientos C, 2011.</i> <i>Grossman J. 2009.</i> <i>Jiménez Palop M, 2006</i>
	Son varios los mecanismos de acción a los que se ha atribuido la eficacia de la terapia con AMs, entre ellos: la alteración en el pH lisosomal, inhibiendo la endocitosis mediada por receptores, que afecta la presentación de antígenos, inhiben la producción de citocinas IL 1,2, IL6 y TNF, inhiben la producción de anticuerpos, la activación y proliferación de linfocitos T citotóxicos y, la formación de inmunocomplejos. Regulan la apoptosis y disminuyen la actividad de células NK, inhiben la actividad de la Fosfolipasa A2 y tienen acción antioxidante por inhibición de la superóxido dismutasa, altera la absorción de luz UV, la acción de los receptores Toll-like 9, 8, 7 y 3 y la modificación post-transcripcional de proteínas y disminuyen los reactantes de fase aguda.	4 NICE <i>Abarientos C, 2011</i> <i>Grossman j, 2009.</i> <i>Jiménez Palop M, 2006</i>
	Los antipalúdicos tienen diversas utilidades tanto en sus acciones dermoprotectoras, fotoprotectoras, hipolipemiantes, hipoglucemiante y antitrombótica.	4 NICE <i>Jiménez Palop M, 2006</i>
	A pesar del amplio uso de antimaláricos en LES, son pocos los ensayos clínicos, controlados aleatorizados, respecto a su eficacia y seguridad. Evidencia de alta calidad demuestra que los AMs previene la exacerbación e incrementa la sobrevida de pacientes con LES.	2++ NICE <i>Ruiz-Irastorza G, 2010.</i>
	Existe evidencia de que los AMs posterior a 12 semanas, reducen significativamente los episodios de afección articular y permiten reducir la dosis de prednisona hasta en 82% de los pacientes tratados con CQ en comparación al 25% en el grupo placebo ($p < 0.01$).	2++ NICE <i>Ruiz-Irastorza G, 2010.</i>

	<p>Las indicaciones de los AMs en lupus son: tratamiento de lupus cutáneo, tratamiento de LES leve o moderado, como tratamiento de fondo para prevenir los brotes, posible prevención de la afectación a órgano mayor, prevención de la morbilidad por aterosclerosis y tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAF) asociado a LES</p>	<p>4 NICE <i>Jiménez Palop M, 2006</i></p>
	<p>La dosis de hidroxiquina (HCQ) es <6.5 mg/kg/día con máximo de 400 mg diarios y la dosis de cloroquina (CQ) es de 250 mg/día.</p>	<p>4 NICE <i>Abarientos C, 2011. Grossman J, 2009.</i></p>
	<p>La dosis de HCQ considerada tóxica es >6.5mg/kg/día y para CQ es > 3mg/kg/día.</p>	<p>2+ NICE <i>Nika M. 2014.</i></p>
	<p>Se recomienda suspender la terapia con AMs en pacientes con cambios oftalmológicos iniciales de toxicidad, para evitar daño irreversible. Debe incrementarse la vigilancia en aquellos en que se encuentre córnea verticillata.</p>	<p>D NICE <i>Abarientos C, 2011. Marmor M, 2011.</i></p>
	<p>No debe excederse la dosis diaria de 400 mg de HCQ y de 300 mg de CQ (Cloroquina base), en pacientes con LES, para reducir el riesgo de toxicidad ocular.</p>	<p>B NICE <i>Ruiz-Irastorza G, 2010.</i></p>
	<p>Es importante considerar a pacientes de corta estatura ya que en ellos deberá indicarse la dosis de acuerdo con su peso ideal. Las dosis consideradas aceptables son 400mg para HCQ o 150mg de CLQ.</p>	<p>4 NICE <i>Marmor M, 2011. Artifoni M, 2012.</i></p>
	<p>Se recomienda mantener el tratamiento con AMs en pacientes con LES articular, aún aquellos en remisión o con actividad leve de la enfermedad, para evitar el riesgo de activación o recaída.</p>	<p>B NICE <i>Ruiz-Irastorza G, 2010.</i></p>
	<p>En términos generales, la toxicidad relacionada con AMs es infrecuente, leve y usualmente reversible. Hidroxiquina tiene un mejor perfil de seguridad.</p>	<p>2++ NICE <i>Ruiz-Irastorza G, 2010.</i></p>
	<p>El riesgo de toxicidad aumenta hasta 1% después de 5 a 7 años de utilizar AMs o una dosis acumulada de 1,000 g, de HCQ. El riesgo aumenta más con el uso prolongado de la droga.</p>	<p>4 NICE <i>Marmor M, 2011.</i></p>

	<p>Los efectos tóxicos de los antipalúdicos incluyen: gastrointestinales (anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, pirosis, náusea, vómitos), cutáneas (alopecia, cambios de pigmentación, sequedad, prurito, exantema, exfoliativo, maculopapular, urticarial, liquenoide), neurológicas (convulsiones, insomnio, psicosis, hiperexcitabilidad, confusión mental, tinnitus, vértigo, cefaleas, sordera), neuromusculares (neuromiopatía, reacción miasténica), cardíacas (bloqueos, cardiomiopatía restrictiva e insuficiencia cardíaca) y oculares.</p>	<p>4 NICE <i>Jiménez Palop M, 2006.</i></p>
	<p>Las manifestaciones oculares producidas por los antimaláricos son: a) defectos visuales de acomodación, que son reversibles, b) depósitos corneales (90% con CQ y 5% con HCQ) que son asintomáticos o producen ciertos halos luminosos, no tienen relación con la toxicidad retiniana y c) toxicidad retiniana.</p>	<p>4 NICE <i>Jiménez Palop M, 2006.</i></p>
	<p>La primera manifestación de daño retiniano por AMs, es la pre-maculopatía reversible, que se manifiesta con cambios en la agudeza visual y en la fundoscopia, sin pérdida de la visión. Con el uso persistente, se presenta una zona de despigmentación alrededor de la mácula, rodeada por un área de pigmento: “ojo de buey”. La presencia de retinopatía, es una contraindicación absoluta para la continuación de la terapia con AMs.</p>	<p>4 NICE <i>Abarientos C, 2011. Marmor M, 2011.</i></p>
	<p>Puede haber un estadio de pérdida funcional temprana, en el que la suspensión de la droga puede revertir la toxicidad. Los casos con visible maculopatía en “ojo de buey” no muestran recuperación significativa y continúa el daño y pérdida funcional, un año después de suspendida la droga. En los casos avanzados se encuentra pigmento del epitelio retiniano diseminado, atrofia de la retina y pérdida de la agudeza visual, la visión periférica y la visión nocturna.</p>	<p>4 NICE <i>Marmor M, 2011.</i></p>
	<p>La CQ y en menor grado la HCQ pueden causar depósitos espirales intraepiteliales en la córnea (córnea verticillata). Estos cambios no son marcadores directos de daño retiniano, pero sugieren retención de la droga y refuerzan la necesidad de evaluación regular.</p>	<p>4 NICE <i>Marmor M, 2011.</i></p>
	<p>La retinopatía es uno de los efectos adversos graves de los antimaláricos. Un estudio que incluyó a 3,995 pacientes con Artritis Reumatoide (AR) y Lupus eritematoso sistémico (LES) de los cuales 1,538 pacientes tomaban de manera frecuente Hidroxicloroquina (HCQ), mostró que la toxicidad retiniana tuvo una tasa de 6.5 casos por cada 1,000 usuarios de HCQ (95% de IC 3.1-9.3) y posible toxicidad en 10.4 casos por cada 1,000 (95% de IC 5.4 a 15.5) en los pacientes con seis años de uso de antimaláricos.</p>	<p>2 ++ NICE <i>Wolfe F. 2010.</i></p>

	<p>La tasa de toxicidad fue de menos de 3 casos por cada 1,000 entre los primeros 5 años de uso del medicamento, pero cerca de 20 casos por cada 1,000 en usuarios entre 10 y 15 años de uso continuo, por lo que se establece que el daño esta relacionado con la dosis, la duración del tratamiento, el hábito constitucional, la edad y la función hepatorenal.</p>	<p>2 ++ NICE <i>Wolfe F. 2010.</i></p>
	<p>Existe evidencia de que en mujeres embarazadas con LES, los AMS, especialmente HCQ disminuye la actividad de la enfermedad y no produce teratogenicidad, ni riesgo durante el embarazo.</p>	<p>2++ NICE <i>Ruiz-Irastorza G, 2010.</i></p>
	<p>Los antimaláricos están contraindicados en pacientes con historia de hipersensibilidad al fármaco y en pacientes con diagnóstico previo de retinopatía, así como en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato debido a que puede condicionar hemólisis.</p>	<p>4 NICE <i>Abarientos C, 2011</i></p>
	<p>Se recomienda un examen oftalmológico basal en pacientes que inician AMs, el cual sirve como punto de referencia y para descartar maculopatía, lo que podría ser una contraindicación para su uso.</p>	<p>D NICE <i>Marmor M, 2011.</i></p>
	<p>La revisión oftalmológica basal de los pacientes que inician terapia con AMs, incluye campimetría y fondo de ojo. Esta evaluación debe repetirse de manera anual. Si se detecta toxicidad retiniana, se recomienda realizar electroretinografía multifocal y fundoscopia con dilatación para detectar cambios pigmentarios que puedan confundirse con toxicidad, con atención a los cambios tempranos de maculopatía en “ojo de buey”.</p>	<p>D NICE <i>Marmor M, 2011. Abarientos C, 2011.</i></p>
	<p>Los factores que incrementan el riesgo de retinopatía por CQ o HCQ son una duración de tratamiento de mayor de 5 años, dosis acumulada de HCQ >1000 g (total) y de CQ >460g (total), dosis diaria de HCQ >400mg/día o > 6.5 mg/kg de peso ideal para individuos de talla baja; dosis de CQ >250 mg/día o > 3 mg/kg de peso ideal/día, para pacientes de talla baja; edad avanzada, falla renal o hepática y maculopatía o retinopatía de otro origen.</p>	<p>4 NICE <i>Marmor M, 2011.</i></p>
	<p>Las recomendaciones para la revisión oftalmológica en pacientes con bajo riesgo son: <40 años (1-2 veces en 5 años), 40 a 60 años (2-4 veces en 5 años) y en pacientes con alto riesgo, una vez al año.</p>	<p>D NICE <i>Marmor M, 2011</i></p>

	La CLQ y la HCQ tienen importantes interacciones por lo que no se recomienda indicarlas en pacientes bajo tratamiento con D-penicilamina, digoxina o metoprolol.	D NICE <i>Abarientos C, 2011</i>
	La HCQ debe usarse con precaución en pacientes con falla renal o hepática, en pacientes con epilepsia, en aquellos tratados con digoxina, ciclosporina y MTX porque aumenta las concentraciones séricas de éstos. Por otra parte, no debe administrarse junto con antiácidos y está contraindicada durante la lactancia, en presencia de maculopatía pre-existente o en pacientes tratados con amiodarona y moxifloxacino. Se debe hacer una evaluación basal pretratamiento con biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y renal.	D NICE <i>Marmor M, 2011</i>
	Debe recordarse que CQ se comercializa como Fosfato de Cloroquina, tabletas de 250 mg, equivalente a 150 mg de Cloroquina base.	Punto de buena práctica

4.4. Metotrexato

4.4.1. Eficacia y seguridad

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	Con base en los hallazgos de una revisión sistemática que incluyó tres ensayos clínicos controlados aleatorizados y seis estudios observacionales, se concluyó que metotrexato (MTX) es una intervención eficaz para disminuir la actividad de la enfermedad ($p= 0.001$, OR 0.444, IC95% 0.279 a 0.707) y, conferir un efecto ahorrador de esteroide ($p= 0.001$, OR 0.335, IC95% 0.202 a 0.558) en comparación al grupo control. Todos los estudios incluidos en la revisión, incluían predominantemente pacientes con manifestaciones cutáneas o artritis activa.	2++ NICE <i>Sakthiswary R, 2014.</i>
	Cabe destacar, que la revisión sistemática de Sakthiswary R y cols., tiene limitaciones metodológicas, entre las que destacan inclusión de pocos ensayos clínicos, limitado tamaño de muestra en los estudios, pobre seguimiento para evaluar los desenlaces, así como el empleo de distintas dosis de MTX entre los estudios.	2++ NICE <i>Sakthiswary R, 2014.</i>

	<p>MTX constituye una intervención farmacológica efectiva para disminuir la actividad de las manifestaciones articulares y conferir un efecto ahorrador de esteroide en pacientes con LES.</p>	<p>B NICE <i>Sakthiswary R, 2014.</i></p>
	<p>En un estudio prospectivo abierto se comparó la eficacia y seguridad de MTX (n=15) en dosis de 10 mg/semana en comparación a CQ (n= 26) en dosis de 150 mg/día para mejorar las manifestaciones cutáneas y articulares de pacientes con LES durante 24 semanas. MTX mostró superioridad solamente en la rigidez matutina (p=0.05) y CQ en la reducción de la velocidad de sedimentación globular (p<0.01). El estudio concluye que bajas dosis de MTX parecen ser tan eficaces como CQ en el tratamiento de pacientes con LES que tienen manifestaciones cutáneas y articulares, ambos con un perfil de seguridad aceptable.</p>	<p>1- NICE <i>Islam N, 2012.</i></p>
	<p>En un ensayo clínico doble ciego placebo controlado en el que se evaluó la eficacia y seguridad de metrotexate (n:41) versus placebo (n:45) durante 12 meses, en pacientes con actividad moderada de LES (SLAM-R ≥ 8) y daño limitado (SLICC-DI≤ 15), concluyó que si bien no hubo diferencias en la mejoría de la actividad de la enfermedad medida por el índice de actividad de LES (SLAM-R), la administración metrotexato (7.5 mg/semana inicial hasta 20 mg/semana como máximo) permite la reducción de prednisona diaria en promedio 1.33 mg/día.</p>	<p>1+ NICE <i>Fortin PR, 2008.</i></p>
	<p>Aunque el MTX parece ser tan eficaz como los antimaláricos en el tratamiento de la afección articular por LES, debido a su alta frecuencia de eventos adversos, se recomienda su uso sólo en pacientes con LES moderadamente activo o refractario, en aquellos con contraindicación a antimaláricos o como ahorrador de esteroides.</p>	<p>A/B NICE <i>Pego-Reigosa J, 2013. Fortin PR, 2008.</i></p>
	<p>Se recomienda el uso de MTX, en LES cutáneo y articular, a dosis bajas (10-15 mg/semana) y suplementado con ácido fólico 1 mg/día o 5 mg semanales, preferentemente el día después de la administración de MTX.</p>	<p>D NICE <i>Chakravarty K, 2008. Wong J, 2005.</i></p>

	<p>Se recomienda utilizar una dosis inicial de MTX de 5-10 mg una vez por semana, incrementando 2.5 -5 mg cada 2-6 semanas, hasta lograr el control de la enfermedad. Deben considerarse dosis bajas en adulto mayor y en pacientes con falla renal. Si la dosis oral no es efectiva o causa intolerancia, debe considerarse la administración intramuscular o subcutánea, cuando la dosis sea > 20mg/semana. Debe evitarse el MTX en pacientes alcohólicos y recomendar una ingesta de alcohol restringida a todos los pacientes, al inicio del tratamiento.</p>	<p>D NICE <i>Chakravarty K, 2008. Wong J, 2005.</i></p>
	<p>MTX está contraindicado en embarazadas, mujeres lactando, pacientes con sospecha de infección local o sistémica o falla medular, con anemia y/o citopenias inexplicables.</p>	<p>D NICE <i>Chakravarty K, 2008. Wong J, 2005.</i></p>
	<p>Debido a las interacciones, MTX no debe administrarse concomitantemente con fenitoína, probenecid, penicilina, tolbutamida, co-trimoxazole y trimetoprim, éstos 2 últimos, por incremento en el riesgo de aplasia medular.</p>	<p>D NICE <i>Chakravarty K, 2008. Wong J, 2005.</i></p>
	<p>Se debe realizar evaluación pre-tratamiento con biometría hemática (BH), azoados, radiografía de tórax, función hepática (PFH). La BH, azoados y PFH deberán evaluarse cada 2 semanas al inicio y hasta alcanzar una dosis estable por 6 semanas, luego mensualmente hasta tener una dosis estable por un año. Se deberá considerar la realización de pruebas de función pulmonar en pacientes específicos.</p>	<p>D NICE <i>Chakravarty K, 2008. Wong J, 2005.</i></p>

4.5. Leflunomida, Azatioprina, ciclosporina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida y tacrolimus.

4.5.1. Eficacia y Seguridad

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Existe limitada evidencia respecto a la eficacia de leflunomida en LES. Un ensayo clínico controlado aleatorizado en el que se incluyeron 12 pacientes con enfermedad leve a moderada (6 pacientes con nefritis y 6 pacientes con artritis), mostró que posterior a 24 semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron leflunomida en comparación a placebo se observó una disminución significativa de la actividad de la enfermedad (p=0.026).</p>	<p>1- NICE <i>Tam L, 2004.</i></p>

	Leflunomida puede ocasionar lupus cutáneo, síndrome lupus-like y hepatotoxicidad.	4 NICE <i>Artifoni M, 2012.</i>
	Se debe considerar el uso de leflunomida en pacientes con actividad leve a moderada de la enfermedad, sin afección a órgano mayor, como una terapia de segunda o tercera elección, particularmente en los pacientes con intolerancia a fármacos de primera elección.	D SIGN <i>Grossman J, 2009.</i>
	Hasta el momento la evidencia científica disponible sobre la eficacia de leflunomida en pacientes con LES y actividad articular, es insuficiente y con importantes limitaciones metodológicas relacionadas con el diseño del estudio, tamaño de muestra y periodo de seguimiento.	Punto de buena práctica
	Azatioprina (AZA) es un inmunosupresor cuya forma activa es el 6-mercaptopurina, un análogo de las purinas, que inhibe la síntesis del ácido nucleico y afecta la síntesis de células T y B. Se ha utilizado para tratar el LES activo y como ahorrador de esteroides. No existe evidencia de su utilidad para tratar las manifestaciones articulares y su principal uso ha sido como terapia de mantenimiento para nefritis y en vasculitis.	4 NICE <i>Grossman J, 2009.</i>
	Azatioprina puede ser empleado como ahorrador de esteroide durante el tratamiento de pacientes con LES y síntomas articulares graves.	4 NICE <i>Artifoni M, 2012.</i>
	La dosis inicial recomendada de AZA es de 1mg/kg/día, con incremento de la dosis después de 4 a 6 semanas a 2 - 3 mg/kg/día, vía oral. Al administrarse junto con alopurinol deberá reducirse al 25% la dosis de AZA. Deberá tenerse presente que AZA inhibe el efecto anticoagulante de la warfarina y reduce la absorción de fenitoína, carbamazepina y valproato de sodio.	D NICE <i>Chakravart K, 2008.</i>
	AZA deberá usarse con precaución en pacientes con deficiencia heterocigota de tiopurina metiltransferasa, infecciones localizadas o sistémicas, incluyendo hepatitis B o C e historia de tuberculosis. Durante su administración se debe solicitar biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, azoados, y tiopurina metiltransferasa de manera basal.	C/D NICE <i>Schmajuk G, 2011. Chakravart K, 2008.</i>

R	No se recomienda utilizar AZA en pacientes sometidos a vacunación con virus vivos, durante el embarazo y la lactancia, así como en pacientes con deficiencia homocigota de Tiopurina metiltransferasa y en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan.	D NICE <i>Chakravart K, 2008.</i>
R	Se recomienda vigilar los efectos adversos de azatioprina, debido a que puede ocasionar hepatotoxicidad y aplasia medular.	D NICE <i>Ugarte-Gil M, 2014.</i>
E	La Ciclosporina (CsA) es un inmunosupresor no citotóxico con efectos en el sistema inmune, mediados por la inhibición de la producción de IL-1 e IFN- γ . Se ha utilizado para tratar empíricamente al LES a partir de 1996. Su mayor uso lo ha tenido para nefritis refractaria a ciclofosfamida, azatioprina o LES refractario a otros manejos. La dosis utilizada en todas las series es de 1 a 5 mg/kg/día.	4 NICE <i>Grossman J, 2009. Ruiz-Iraastroza G. 2000.</i>
E	En un ensayo clínico controlado aleatorizado abierto multicéntrico, se comparó la eficacia de ciclosporina en comparación a azatioprina como mejor intervención ahorradora de corticoesteroides en pacientes con LES y enfermedad grave, que tomaban al menos 15 mg de prednisolona/día. A 12 meses de seguimiento, se concluyó, que ambas intervenciones lograron disminuir la dosis de esteroide en un 50% ($p < 0.001$), No hubo diferencias al evaluar actividad de la enfermedad, falla de respuesta a los dos medicamentos o recaída.	1+ NICE <i>Griffiths B, 2010.</i>
E	Los hallazgos de un estudio observacional en el que se incluyeron 59 pacientes con LES refractarios a esteroides y otros inmunosupresores con elevados índices de actividad, muestran que ciclosporina en dosis bajas (2.5mg/kg), durante un promedio de seis meses, permitió disminuir la dosis de esteroides y los índices de actividad, con mejoría en las manifestaciones clínicas, entre ellas artritis.	2+ NICE <i>Ogawa H, 2010</i>
E	Ciclosporina permite reducir la dosis de esteroide y disminuir los índices de actividad, en pacientes con LES. Los efectos secundarios incluyen: hipertensión arterial, deterioro de la función renal, hipertricosis e hiperplasia gingival.	4 NICE <i>Grossman JM, 2009. Mosca M, 2001. Ruiz-Iraastroza G. 2000</i>
E	Se considera que la ciclosporina es útil para la proteinuria por nefritis, la artritis y la trombocitopenia	4 NICE <i>Ruiz-Iraastroza G. 2000.</i>

R	Ciclosporina puede ser una opción terapéutica para tratar artritis por LES, sólo en pacientes que no han respondido a terapias convencionales.	C/D NICE <i>Ogawa H, 2010. Chakravart K, 2008.</i>
R	Ciclosporina puede ser una opción terapéutica en pacientes que son intolerantes a la toma de azatioprina.	B NICE <i>Griffiths B, 2010.</i>
R	Se recomienda utilizar como dosis inicial de ciclosporina 2.5 mg/kg en 2 dosis divididas, durante 6 semanas, siendo posible incrementar la dosis razón de 25 mg, a intervalos de 2 -4 semanas, hasta alcanzar la dosis clínicamente efectiva de 4 mg/kg/día.	D NICE <i>Chakravart K, 2008.</i>
R	Ciclosporina se debe emplear con precaución en el embarazo, la lactancia y en pacientes con cáncer, entre ellos linfomas. Debe evitarse la uva y su jugo, una hora antes o después de la ingesta de CsA ya que incrementa su biodisponibilidad. CsA está contraindicada en pacientes con falla renal, hepática, hipertensión no controlada, en desequilibrio hidroelectrolítico: hiperkalemia y sospecha de infección sistémica o sepsis.	D NICE <i>Chakravart K, 2008.</i>
R	Se deben evaluar los pacientes previo a tratamiento con ciclosporina, se sugiere solicitar BH, azoados, PFH, perfil de lípidos y depuración de creatinina. La presión arterial (PA) basal deberá ser menor a 140/90mmHg en dos ocasiones; si es mayor, deberá normalizarse primero. En el seguimiento deberá realizarse BH, electrolitos séricos, lípidos y PFH una vez al mes hasta alcanzar una dosis estable por 3 meses y luego cada 3 meses. Es necesario tomar regularmente la PA.	D NICE <i>Chakravart K, 2008.</i>
E	En una revisión sistemática en la que se incluyeron 20 estudios (series de casos y ensayos clínicos abiertos) se analizó la evidencia disponible respecto a la eficacia de mifephenolato de mofetilo en manifestaciones no renales de LES, específicamente hematológicas, dermatológicas y neuropsiquiátricas refractarias a tratamiento convencional. Entre las conclusiones se observó que no hay suficiente evidencia que sustente una eficacia en el tratamiento de manifestaciones dermatológicas en cambio se reportaron resultados favorables en las manifestaciones hematológicas.	1- NICE <i>Mok C, 2007</i>
E	MMF es eficaz en pacientes con LES y nefropatía, en pacientes refractarios o intolerantes a terapia convencional.	1- NICE <i>Mok C, 2007</i>

	<p>Micofenolato de Mofetilo (MMF) es una pro-droga del metabolito activo del ácido micofenólico (AMF). Es un supresor de la proliferación y adhesión de las células T y B e inhibe la inosin monofosfato deshidrogenasa, que eventualmente bloquea la progresión de la síntesis y proliferación del DNA. No inhibe la producción de interleucinas. Originalmente utilizado para trasplantes, está indicado en LES y nefritis y otras enfermedades reumáticas.</p>	<p>4 NICE <i>Chakravart K, 2008.</i></p>
	<p>No se recomienda el uso de MMF como agente de primera o segunda línea para el manejo de las manifestaciones articulares aisladas de LES, pudiendo ser utilizado en caso de manifestaciones conjuntas a nivel renal, hematológica, neurológica o mucocutáneas graves.</p>	<p>D EULAR <i>Chakravart K, 2008.</i></p>
	<p>Mofetil micofenolato puede ser una intervención a emplear en pacientes con artritis lúpica que no responden a tratamiento convencional.</p>	<p>C EULAR <i>Aringer M, 2011.</i></p>
	<p>Se recomienda utilizar MMF en dosis de 1-2 g/día vía oral, con dosis inicial de 500 mg por una semana, 500 mg dos veces al día en la segunda semana, e incrementos graduales de 500 mg por semana, hasta la dosis óptima o máxima (3g/día). Debe usarse con precaución en pacientes con sospecha de enfermedad linfoproliferativa, anemia, leucopenia o trombocitopenia inexplicables y en el adulto mayor. Está contraindicado en el embarazo y la lactancia, así como en infecciones localizadas o sistémicas.</p>	<p>D NICE <i>Chakravart K, 2008.</i></p>
	<p>En pacientes tratados con MMF, se recomienda solicitar de forma basal BH, azoados, PFH y radiografía de tórax. Para el seguimiento, se recomienda BH semanal hasta tener una dosis estable por 4 semanas, luego quincenal por 2 meses y posteriormente mensual, aún después de que el paciente esté recibiendo dosis estable de MMF.</p>	<p>D NICE <i>Chakravart K, 2008.</i></p>
	<p>Los pacientes con artritis que no responden a tratamiento convencional se pueden beneficiar con el uso de mofetil micofenolato y potencialmente con ciclosporina A o leflunomida.</p>	<p>C EULAR <i>Aringer M, 2011.</i></p>

	<p>La ciclofosfamida (CFA) es un agente alquilante, que es metabolizada a 4-hidroxiciclofosfamida por las isoenzimas hepáticas de P450. La mostaza fosforamida es el componente activo y se cree, es el responsable de la alquilación y reticulación del DNA, mientras que la acroleína es responsable de la toxicidad vesical. Además de la depleción de linfocitos T y B, la CFA muestra también modulación de la respuesta de activación de los linfocitos T y de la producción de anticuerpos por las células B.</p>	<p>4 NICE <i>Takada K, 2001.</i></p>
	<p>CFA es eficaz en el manejo de nefritis lúpica proliferativa moderada a severa, así como del LES grave o refractario a tratamiento estándar (neuropsiquiátrico, pulmonar, cardiovascular y hematológico). Sin embargo, por sus efectos secundarios, no debe ser considerada un medicamento de primera elección para LES leve o moderado.</p>	<p>4 NICE <i>Takada K, 2001.</i></p>
	<p>CFA debe ser utilizada solo como una opción de tratamiento, en LES grave con afección a órgano blanco mayor.</p>	<p>D NICE <i>Takada K, 2001.</i></p>
	<p>Hasta el momento la evidencia científica disponible sobre la eficacia de ciclofosfamida con LES y actividad articular, es insuficiente y con importantes limitaciones metodológicas relacionadas con el diseño del estudio.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Tacrolimus (TAC), es un derivado de los inhibidores de calcineurina, que actúa inhibiendo IFN-γ, IL-1β, IL-2, FNTα, IL-6 e IL-10, ésta última crucial en la patogénesis del LES. TAC suprime de manera directa la células T, originando supresión de citocinas TH1 (IL-2, IL-6 e IL 10), y de manera indirecta suprime la actividad de las células B, por interferencia en la señalización del linfocito T cooperador.</p>	<p>4 NICE <i>Yoon K, 2010.</i></p>
	<p>Un estudio prospectivo abierto que evaluó la eficacia y seguridad de TAC en 21 pacientes con manifestaciones diversas de LES, entre ellas artritis durante 24 meses, concluyó que la administración de TAC en dosis de 1-3 mg/kg/día, disminuyó significativamente la actividad de la enfermedad. Se encontraron eventos adversos en 5% de los casos, principalmente hiperglucemia y alteraciones en la función renal. TAC tuvo que ser discontinuado en 8 pacientes, 6 por ineficacia y 2 por eventos adversos.</p>	<p>1- NICE <i>Suzuki K, 2011.</i></p>

	En un estudio piloto en el que se incluyeron diez pacientes con LES con artritis sin afección renal, la administración de TAC en dosis de 1 - 3 mg/kg/día, mostró mejoría significativa en la actividad de la enfermedad ($p < 0.05$) y reducción en la dosis de esteroides ($p < 0.05$). Se concluye que TAC puede ser una opción de tratamiento para LES sin afección renal.	1- NICE <i>Kusonoki Y, 2009.</i>
	Con base en la evidencia disponible, tacrolimus puede ser una opción de segunda línea en el manejo de LES sin afección renal, como ahorrador de esteroide, como terapia de inducción y mantenimiento y como agente de rescate en casos con pobre respuesta a tratamiento convencional.	D NICE <i>Yoon K, 2010.</i>
	Hasta el momento la evidencia científica disponible sobre la eficacia de TAC en pacientes con LES y actividad articular, es insuficiente y con importantes limitaciones metodológicas relacionadas con el diseño del estudio.	Punto de buena práctica

4.6. Terapia Biológica

4.6.1. Rituximab, Belimumab, anti-TNF, abatacept, Tocilizumab

4.6.1.1. Eficacia y Seguridad

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	No existen ensayos clínicos que evalúen específicamente la eficacia y seguridad de RTX en el tratamiento de la afección articular de LES.	4 OXFORD <i>Calvo-Alén J, 2013</i>
	Los hallazgos de un revisión sistemática no cochrane, en la que se incluyeron 2 ensayos clínicos y 19 estudios observacionales, evaluó la eficacia y seguridad de rituximab es pacientes adultos con LES, concluyendo que rituximab tiene efectos favorables en pacientes con lupus grave y refractario, al disminuir índices de actividad (SLEDAI, BILAG), la proteinuria y la dosis de prednisona. Es importante señalar que esta revisión sistemática tiene limitaciones metodológicas, entre ellas, la inclusión de pocos ensayos clínicos, pobre tamaño y heterogeneidad en el período de seguimiento.	2++ NICE <i>Lan L, 2012.</i>

	<p>En una revisión sistemática que evaluó la eficacia y la seguridad de las terapias biológicas en pacientes adultos con LES, se concluyó que rituximab en comparación a placebo no mostró diferencias significativas respecto a la eficacia de rituximab y el grupo placebo.</p>	<p>1+ NICE <i>Borba HH, 2014.</i></p>
	<p>Los principales efectos adversos de rituximab incluyen: infección (principalmente urinaria y respiratoria), reacción aguda durante la primer infusión y neutropenia.</p>	<p>2++/1- NICE <i>Lan L, 2012.</i> <i>Merrill J, 2010.</i></p>
	<p>En un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, fase II/III, (estudio EXPLORER) en el que se evaluó la eficacia y seguridad de rituximab (n=169) en comparación a placebo asociado a tratamiento convencional (n=88) en 257 pacientes con LES activo extrarrenal moderado a grave, quienes continuaron recibiendo su tratamiento convencional, se concluyó que la administración rituximab (2 dosis de 1 gr intravenoso separadas por 14 días) no mostró superioridad respecto a placebo en mantener respuesta clínica total o parcial a las 52 semanas. La seguridad y tolerabilidad fue similar entre los dos grupos.</p>	<p>1- NICE <i>Merrill J, 2010.</i></p>
	<p>Los datos obtenidos del registro AIR (French Autoimmunity and Rituximab) en el que se evaluaron 136 pacientes con LES, señalan que la eficacia de rituximab en monoterapia no difiere de aquellos pacientes que reciben inmunosupresor concomitante. Se observó mejoría articular, cutánea, renal y hematológica en el 72%, 70%, 74% y 88%, respectivamente. Entre los respondedores, 41% experimentó recaída de la enfermedad, con una respuesta en 91% al retratamiento con RTX.</p>	<p>2+ NICE <i>Terrier B, 2010.</i></p>
	<p>En un estudio en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de rituximab en 52 pacientes hispanos con LES refractario a tratamiento convencional, de los cuales 25 tenían manifestaciones musculoesqueléticas graves (22 con poliartritis inflamatoria sin erosiones y 3 con rhupe), se observó que posterior a 10 semanas (rango 8-16) de iniciar RTX, en 19 pacientes (76%) se logró la remisión de artritis, disminución de la velocidad de sedimentación globular (p=0.001) y disminución en el índice de actividad (p=0.004). La eficacia fue mayor en pacientes con artritis no erosiva (p=0.004). Cuatro pacientes (21%) de los que tuvieron respuesta clínica inicial recayeron después de 6 meses de la última infusión de RTX.</p>	<p>2+ NICE <i>García-Carrasco M, 2010</i></p>

	<p>Rituximab puede ser una opción de tratamiento efectiva en pacientes con LES grave y refractario a tratamiento convencional.</p>	<p>C NICE <i>Fernández-Nebro A, 2012.</i> C NICE <i>Tony H, 2011</i></p>
	<p>No se recomienda modificar el tratamiento en los pacientes clínicamente asintomáticos, basandose únicamente en la identificación de actividad serológica estable o persistente.</p>	<p>B EULAR <i>van Vollenhoven RF, 2014</i></p>
	<p>El RTX debe reservarse para pacientes con actividad moderada a grave y respuesta insuficiente, o resistentes, al tratamiento estándar con corticoides, inmunosupresores (AZA, MTX, MMF, CFM o anticalcineurinas), dependiendo de la manifestación de que se trate. La necesidad de dosis relativamente altas de glucocorticoides para mantener el control de la enfermedad también puede constituir una indicación.</p>	<p>B OXFORD <i>Calvo-Alén J, 2013</i></p>
	<p>Los hallazgos de una revisión sistemática no cochrane, en la que se evaluó la eficacia y la seguridad de belimumab en comparación a placebo, en pacientes adultos con LES, indica que belimumab (BLM) en dosis de 1 mg/kg a la semana 52 reduce los índices de actividad (SELENA, SLEDAI), normalización del C3 (< 90 mg/dl) y negativización del anti-dsDNA. Es preciso señalar, que en la revisión se demostró una elevada heterogeneidad (I²78%) entre los estudios, por lo que los hallazgos se deben interpretar con cautela.</p>	<p>1+ NICE <i>Borba HH, 2014.</i></p>
	<p>En un ensayo clínico aleatorizado, placebo-controlado, multicéntrico, fase III, en el que se incluyeron 819 pacientes con LES activo, ANA (+), DNA (+) y SELENA SLEDAI ≥ 6, se observó que la administración de BLM en dosis de 10 mg/kg (n=273) y de 1 mg (n=271) asociado al tratamiento estándar en comparación a placebo (n=275), permitió una mejoría significativa en la actividad de la enfermedad a la semana 52, la cual fue mayor en el grupo que recibió la dosis de 10 mg/kg (43.2% vs placebo 33.5%, p=0.017).</p>	<p>1+ NICE <i>Furie R, 2011</i></p>
	<p>Los principales eventos adversos de belimumab incluyen: artralgia, infección del tracto respiratorio superior, cefalea, fatiga y náusea.</p>	<p>1+ NICE <i>Merril JT, 2012</i></p>

	<p>Evidencia procedente de ensayos clínicos, sugiere que la administración de BLM mas el tratamiento estándar en comparación a placebo en pacientes con LES, permite reducir la actividad clínica y serológica de la enfermedad, así como reducir la dosis de corticoesteroides.</p>	<p>1+ NICE <i>Ginzler EM, 2014</i> <i>Navarra SV, 2011</i></p>
	<p>BLM es una opción de tratamiento en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos y un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar</p>	<p>1 OXFORD <i>Calvo-Alén J, 2013</i></p>
	<p>Actualmente, no se puede recomendar el uso de BLM en pacientes con LES y afectación grave del SNC y/o nefritis lúpica grave.</p>	<p>1 OXFORD <i>Calvo-Alén J, 2013</i></p>
	<p>Una infección activa sistémica o localizada constituye una contraindicación para el inicio de BLM.</p>	<p>2b OXFORD <i>Calvo-Alén J, 2013</i></p>
	<p>No existe suficiente evidencia con relación al uso de anti-TNF alfa, adalimumab, certolizumab y golimumab en el manejo de manifestaciones clínicas relevantes en pacientes con LES.</p>	<p>5 OXFORD <i>Calvo-Alén J, 2013</i></p>
	<p>En pacientes con LES y artritis, el empleo de agentes anti-TNF, podría plantearse solo en aquellos casos de falla al tratamiento inmunosupresor estándar, así como a otras terapias biológicas (o imposibilidad de su uso). En cualquier caso, su uso mantenido debería hacerse únicamente tras un cuidadoso análisis del balance riesgo/beneficio.</p>	<p>5 OXFORD <i>Calvo-Alén J, 2013</i></p>
	<p>En aquellos casos, en los que se indique anti-TNF, se recomienda tener precaución en pacientes con síndrome nefrótico y/o proteinuria masiva (más frecuente en la nefritis lúpica clase V) debido al riesgo potencial de desarrollar trombosis venosa profunda.</p>	<p>D OXFORD <i>Calvo-Alén J, 2013</i></p>

	<p>Los hallazgos de un ensayo clínico, aleatorizado, fase IIb, doble ciego, multicéntrico, placebo-controlado, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de abatacept en comparación a placebo, durante 12 meses, en 175 pacientes con LES y manifestaciones extrarrenales (poliartritis activa, lesiones discoides, pleuritis o pericarditis), no mostró diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes con nuevas exacerbaciones (BILAG A o B). Todos los pacientes recibieron prednisona (30 mg/día durante un mes y posteriormente reducción gradual). La proporción de nuevas recaídas BILAG A/B por 12 meses fue del 79.7%, IC 95% 72.4 - 86.9 en el grupo de abatacept y de 82.5% (IC 95%, 72.6 - 92.3) en el grupo placebo con una diferencia de tratamiento -3.5% (IC95% - 15.3 - 8.3). La frecuencia de eventos adversos fue mayor en el grupo abatacept (19,8% versus 6.8%) .</p>	<p style="text-align: center;">1+ NICE</p> <p><i>Merrill J, 2010</i></p>
	<p>La evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad de abatacept en el manejo de LES extrarrenal, es limitada. Existen escasos ensayos clínicos con importantes limitaciones metodológicas que limitan su utilización en el tratamiento de LES.</p>	<p style="text-align: center;">1+ NICE</p> <p><i>Merrill J, 2010</i></p>
	<p>No existen ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, que demuestren la eficacia y la seguridad de tocilizumab en el tratamiento de LES. Un estudio piloto, abierto, con dosis escalada de tocilizumab en el que se incluyeron 16 pacientes con LES activo moderado, en quienes se administraron infusiones quincenales de 2mg/kg (n=4), de 4 mg/kg (n=6) y de 8mg/kg (n=6) durante 12 semanas, con seguimiento posterior de 8 semanas. Entre los principales hallazgos, se observó una neutropenia relacionada con la dosis, recuperándose posterior a la suspensión del tratamiento y se documentaron once infecciones no relacionadas con la neutropenia, Hubo mejoría en el SELENA-SLEDAI en 8 de 15 pacientes, así como en la inflamación articular en los siete pacientes que la tenían desde el inicio, resolviéndose por completo en cuatro. No hubo mejoría de la proteinuria en 5 pacientes con nefropatía, mientras que los niveles de anti-DNAc e IgG, disminuyeron en el grupo de 4mg y 8 mg/kg sugiriendo una acción específica del TCZ sobre las células plasmáticas en sangre periférica.</p>	<p style="text-align: center;">1- NICE</p> <p><i>Illei GG, 2010</i></p>
	<p>Se puede considerar la utilización de TCZ en pacientes seleccionados con LES refractario a tratamiento convencional (hidroxicloroquina, cloroquina, prednisona, azatioprina, metotrexato, ciclosporina A, ciclofosfamida, mofetil micofenolato) que no respondan o no toleran RTX.</p>	<p style="text-align: center;">C OXFORD</p> <p><i>Calvo-Alén J, 2013</i></p>



Hasta el momento la evidencia científica disponible sobre la eficacia de tocilizumab y otras terapias biológicas en el tratamiento de LES, específicamente de la afección articular, es limitada. Por lo anterior, previo al inicio de este tipo de intervenciones, el paciente debe contar con la evaluación integral por el médico reumatólogo, documentar el fracaso a otras terapias farmacológicas y tomar las medidas de seguridad necesarias que requiere el uso de cada una de las terapias biológicas.

Punto de buena práctica

5. ANEXOS

5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Tratamiento de las manifestaciones articulares de lupus eritematoso sistémico**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español e inglés**.
- Documentos publicados los últimos **5 años** (rango recomendado) o, en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos **10 años** (rango extendido).
- Documentos enfocados **tratamiento**.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

5.1.1. Estrategia de búsqueda

5.1.1.1. Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Tratamiento de las manifestaciones articulares de lupus eritematoso sistémico** en PubMed. La búsqueda se limitó a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el(los) término(s) **systemic lupus erythematosus"[All Fields] AND ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 139 resultados, de los cuales se utilizaron 20 documentos para la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
"systemic lupus erythematosus"[All Fields] AND ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2010/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms]).	139

Algoritmo de búsqueda:

1. systemic lupus erythematosus [Mesh]
2. arthritis [MeSH Terms]
3. therapy [Subheading]
4. #1 AND #2
5. #4 AND #3
6. Humans"[MeSH Terms]
7. #5 AND #6
8. Clinical Trial[ptyp]
9. Comparative Study[ptyp]
10. Consensus Development Conference[ptyp]
11. Controlled Clinical Trial[ptyp]
12. Meta-Analysis[ptyp]
13. Multicenter Study[ptyp]
14. Practice Guideline[ptyp]
15. Randomized Controlled Trial[ptyp]
16. Review[ptyp]
17. systematic[sb])
18. #8 OR # 9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19. #7 AND #18
20. English[lang]
21. Spanish[lang])
22. #20 OR #21
23. #19 AND #22
24. adult"[MeSH Terms]
25. #23 AND #24
26. 2010/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]
27. #25 AND #26
28. #4 AND #3 AND #6 AND (#8 OR # 9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) AND #20 OR #21 AND #24 AND #26

Se argumenta extender la búsqueda a 14 años, por no encontrar información o de ser ésta muy escasa, obteniéndose 350 resultados de los que se utilizaron en total 58. Así mismo, se incluyó un artículo clásico del año 1997, por estar citado en múltiples estudios.

BÚSQUEDA	RESULTADO
""[All Fields] AND ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2000/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])	350

5.1.1.2. Segunda Etapa

(Aplica en caso de tener acceso a bases de datos por suscripción).

No aplica.

5.1.1.3. Tercera Etapa

(En caso de no tener acceso a base de datos y se aplica como Segunda Etapa).

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el términos **systemic lupus eruthematosus OR lupus arthritis OR lupus**. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

SITIOS WEB	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
NICE	0	0
SIGN	0	0
Guidelines International Network G-I-N	4	0
National Guildeline Clearinghouse	3	0
Total	7	0

Dado que no se encontraron guías para adaptación. No fue necesario utilizar el instrumento y el cuadro de evaluación de las GPC con AGREE II

Dominios	Guía 1	Guía 2	Guía 3	Guía 4	Guía 5
	Puntaje	Puntaje	Puntaje	Puntaje	Puntaje
Objetivo y Propósito					
Participación de los implicados					
Rigor en el desarrollo					
Claridad en la presentación					
Aplicabilidad					
Independencia editorial					

En los siguientes sitios Web no se obtuvieron resultados:

NICE, SIGN, G-I-N y National Guideline Clearinghouse.

En resumen, de 7 resultados encontrados, **ninguna** fue útil para el desarrollo de esta guía.

5.2. Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-contróles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-contróles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

*Los estudios con un nivel de evidencia **con signos “-“** no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación, Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

Grados de Recomendación	Interpretación
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D (BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

Niveles de Evidencia, para estudios de Diagnóstico Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) 2009*

Grados de Recomendación	Nivel de Evidencia	Diagnóstico
A	1a	Revisiones Sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad**, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos
	1b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico
	1c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2a	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad
	2b	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad
	3b	Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia
C	4	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente, los estándares de referencia no son objetivos, cegados o independientes, o las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes.
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en “principios fundamentales”

*Adaptado de Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Centre for Evidence Based Medicine-Levels of Evidence (March 1009). Disponible: [http:// www.cebm.net/index.aspx?oO1025](http://www.cebm.net/index.aspx?oO1025). Visitado 28 agosto 2014

**Estudios con homogeneidad : se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección

CLASIFICACION DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA SEGÚN OXFORD (OCEBM)

GRADO DE RECOMENDACION	NIVEL DE EVIDENCIA	TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, ETIOLOGÍA Y DAÑO	PRONÓSTICO E HISTORIA NATURAL	DIAGNÓSTICO	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ESTUDIOS DE PREVALENCIA	ESTUDIOS ECONOMICOS Y ANÁLISIS DE DECISIÓN
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios cohortes, con homogeneidad o sea que se incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validadas en diferentes poblaciones	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos	RS con homogeneidad de estudios cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validadas en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con un estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudio de cohortes prospectiva con buen seguimientos	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Series de casos	Análisis absoluto en términos del mayor valor o peor valor
B	2a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, con homogeneidad	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad.	RS (con homogeneidad) de estudios "b y mejores	RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2
	2b	Estudios de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC o GPC no validadas	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientemente de la prueba)	Estudios de cohortes retrospectivas o de seguimiento insuficiente	Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud		Estudios ecológicos	Auditorías o estudios de resultados en salud
	3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad		RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores
	3b	Estudios de casos y		Comparación enmascarada y		Estudio no

		controles individuales		objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia		consecutivo de cohorte o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de la sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
C	4	Series de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad	Estudio de casos y controles , con escasos o sin estándares de referencia independiente	Series de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica o basada en teoría económica o en "principios fundamentales"

Fuente: Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Centre for Evidence Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponible: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Visitado el 22 de junio de 2009.

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIO DE TRATAMIENTO CON ANÁLISIS CUANTITATIVO (SIGN)

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC o EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC o EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC o EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Grados de recomendación para estudios de tratamiento con análisis cuantitativo (SIGN)

GRADOS DE RECOMENDACION	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, RS o EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50, A guideline developer's handbook, revisited edition 2008. Disponible: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>. Visitado el 23 de junio de 2009.

Categorías de evidencia (EULAR)

CATEGORÍA	EVIDENICA
1A	A partir de meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados
1B	A partir de al menos un ensayo aleatorio controlado
2A	Desde por lo menos un estudio controlado sin aleatorización
2B	Desde por lo menos un tipo de estudio cuasi-experimental
3	A partir de estudios descriptivos, tales como estudios comparativos, de correlación estudios o estudios de casos y controles
4	A partir de los informes de los comités de expertos u opiniones y / o experiencia clínica autoridades de respetadas

Fuente: Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ 1999;318:593–596.

Grados de recomendación (EULAR)

GRADOS DE RECOMENDACION	DIRECTAMENTE BASADOS EN
A	Evidencia categoría I
B	Evidencia categoría II o extrapolada a las recomendaciones de la categoría I de evidencia
C	Evidencia categoría III o extrapolada a las recomendaciones de la categoría I o II de evidencia
D	Evidencia categoría IV o recomendaciones extrapoladas a la categoría II o III de evidencia

Fuente: van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2014;0:1–6. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206350

5.3. Escalas de Clasificación Clínica

Cuadro 1. Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para Lupus Eritematoso Sistémico, 1997.

Manifestación	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o realzado, sobre las eminencias malares, respetando surcos nasogenianos.
Lupus discoide	Parches eritematosos elevados, con zonas queratóticas adherentes y afección folicular: puede ocurrir cicatrización atrófica en lesiones antiguas.
Fotosensibilidad	Exantema cutáneo como resultado de una reacción inusual a la luz solar, mediante historia del paciente u observación del médico.
Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por un médico.
Artritis no erosiva	Afectando 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por hipersensibilidad, inflamación o derrame.
Pleuritis o pericarditis	a.- Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o frote corroborado por un médico, o evidencia de derrame pleural O: b.- Pericarditis: documentada por electrocardiograma o frote, o evidencia de derrame pericárdico.
Afección renal	a.- Proteinuria persistente >0.5 g por día ó >3+ si no se realizó lectura cuantitativa. O: b.- Cilindros: pueden ser células rojas, hemoglobina, células granulares, tubulares o mixtas.
Afección neurológica	a.- Crisis convulsivas.- En ausencia de drogas desencadenantes o de trastornos metabólicos conocidos, vgr: uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico. O: b.- Psicosis: en ausencia de drogas desencadenantes o alteraciones metabólicas conocidas, vgr: uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico.
Alteraciones hematológicas	a.- Anemia hemolítica con reticulocitosis O: b.- Leucopenia < 4,000/mm ³ en > 2 determinaciones O: c.- Linfopenia <1,500/mm ³ en > 2 determinaciones O: d.- Trombocitopenia < 100,000/mm ³ en ausencia de drogas desencadenantes.
Alteraciones inmunológicas	a.- Anti-DNA: anticuerpos antiDNA nativo en título anormal. O: b.- AntiSm: presencia de anticuerpos para el antígeno nuclear Sm. O: c.- Anticuerpos antifosfolípidos positivos, basados en: 1) un nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM, 2) una prueba positiva para anticoagulante lúpico, utilizando un método estándar, o 3) un resultado falso positivo por al menos 6 meses y confirmado por inmovilización de Treponema Pallidum o prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes para treponema.
Anticuerpos antinucleares positivos	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o una prueba equivalente en algún punto en el tiempo, en ausencia de drogas.

Fuente: Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.

Cuadro 2. Clasificación de Artropatía de Jaccoud

Deformidad	Dedos	Puntuación
Desviación o "ráfaga" cubital	De 1 a 4 dedos	2 puntos
	De 5 a 8 dedos	3 puntos
Deformidad en cuellos de cisne	De 1 a 4 dedos	2 puntos
	De 5 a 8 dedos	3 puntos
Limitación de extensión en articulaciones metacarpofalángicas	De 1 a 4 dedos	1 punto
	De 5 a 8 dedos	2 puntos
Deformidad en "ojal"	De 1 a 4 dedos	2 puntos
	De 5 a 8 dedos	3 puntos
Deformidad de los pulgares en "Z"	1 dedo	2 puntos
	2 dedos	3 puntos
Se habla de artropatía de Jaccoud cuando se cuenta con 5 o más puntos		

Fuente: Lopez Longo FJ. Artropatía de Jaccoud: algo más que Lupus. *Semin Fund Esp Reumatol* 2011; 12:36-41

Cuadro 3. Características del líquido articular en lupus eritematoso sistémico

<p>Recuento típico de Leucocitos $\leq 2,000$ pero puede estar por arriba de 18,000. Polimorfonucleares y linfocitos presentes pero usualmente predominantes los linfocitos. Aspecto claro o ligeramente turbio. Buena viscosidad. Anticuerpos antinucleares y Células LE pueden estar presentes pero clínicamente no son de utilidad.</p>

Fuente: Grossman JM. *Lupus Arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009;23:495-506

Cuadro 4. Opciones de tratamiento para LES

Tratamiento/ Indicación	Sin amenaza a órganos	Con amenaza a órganos	Inducción a nefritis	Mantenimiento en nefritis	Enfermedad refractaria
Antimaláricos	+	+	+	+	+
Esteroides	+	+	+	+	+
Micofenolato		+	+	+	+
Azatioprina		+		+	+
Metotrexato		+			+
Leflunomida		+			+
Ciclofosfamida			+		+
Ciclosporina/ tacrolimus					+
Belimumab					+
Rituximab/ otros biológicos					+
Inmunoglobulina IgG/ recambio plasmático					+
Transplante de células tallo					+

Fuente: Merrill JT. *Treatment of Systemic Lupus Erythematosus A 2012 Update. Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70:172-176

Cuadro 5. Evaluación del Riesgo Gastrointestinal.

Alto
Antecedente de úlcera péptica complicada Empleo de anticoagulantes o Combinación de ≥ 2 factores de riesgo restantes
Medio
Pacientes no anticoagulados ni con antecedentes de úlcera complicada pero que presentan algún riesgo aislado
Bajo
Pacientes sin factores de riesgo. No toma: ácido acetilsalicílico
Factores de riesgo aceptados: edad ≥ 60 años, historia de úlcera péptica complicada y no complicada. Uso concomitante de AINE o COXIB con ácido acetilsalicílico, clopidogrel, anticoagulantes, corticoides o inhibidores de la recaptación de serotonina, dosis altas de AINE o 2 AINE, comorbilidad grave.

Fuente: Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). Reumatol Clin. 2014 Mar-Apr;10(2):68-84

Cuadro 6. Estimación del daño renal.

Estadio	FG (ml/min/1.73m ²)	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FGe
3	30-59	Descenso moderado del FGe
4	15-29	Descenso grave del FGe
5	<15 o diálisis	Prediálisis/diálisis.

Fuente: Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). Reumatol Clin. 2014 Mar-Apr;10(2):68-84

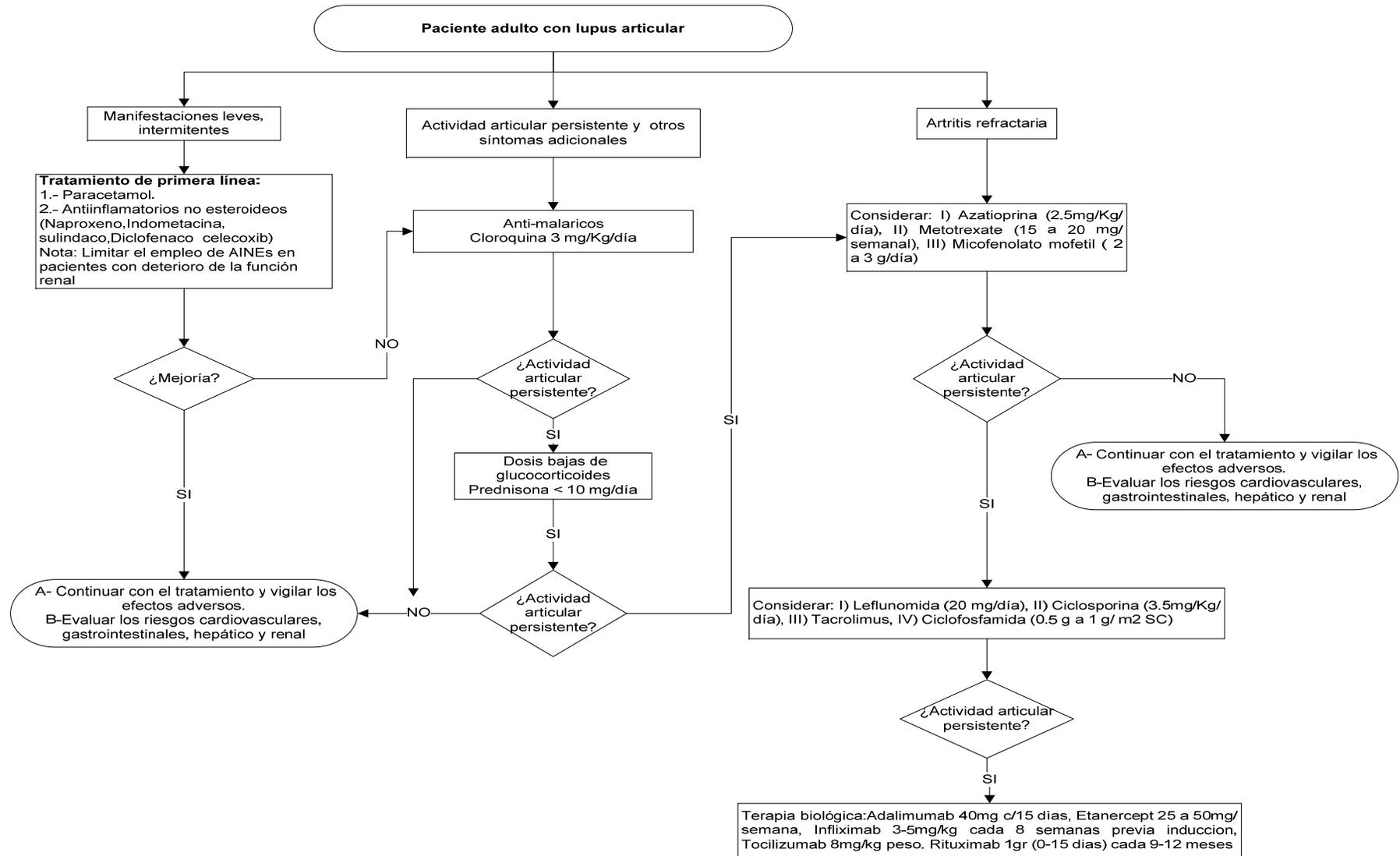
Cuadro 7. Efectos e interacción de AINE

Tipo de AINE	Daño GI alto	Daño GI bajo	Necesidad de IBP para proteger el tracto GI	Interacción con AAS o ACO	Riesgo CV
Diclofenaco	++	++	++	+	+++
Inbuprofeno	+++	+++	++	++++	++
Naproxeno	++++	++++	+++	+++	-
Celecoxib	+	+	-	+	++
Etoricoxib	+	++	+	¿?	+++

Fuente: Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. Nefrología.2008;28:273-82.

5.4. Diagramas de Flujo

Tratamiento de las manifestaciones articulares de lupus eritematoso sistémico



5.5. Listado de Recursos

5.5.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **las manifestaciones articulares de lupus eritematoso sistémico** del **Cuadro Básico de IMSS** y del **Cuadro Básico Sectorial**:

CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS

CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	TIEMPO	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.000.5306.00	Acido Micofenolico	Dosis Oral 2-3 gr / día	Envase 50 comprimidos Cada comprimido contiene: Micofenolato de Mofetilo 500mg	Durante 6 meses a un año. Considerar su retiro en caso de presentar algún evento adverso.	Temblores, insomnio, cefalea, hipertensión, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipokalemia, predispone a infecciones sistémicas, anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacciones alérgicas	Aciclovir y ganciclovir favorecen su toxicidad, con colestiramina e hidróxido de aluminio y magnesio, disminuyen su absorción. Pueden afectar la eficacia de anticonceptivos hormonales	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco
010.000.3461.00	Azatioprina	2-3 mg/kg/día	Envase con 50 tabletas Cada tableta contiene Azatioprina 50mg	Durante 6 meses a un año.	Anorexia, náusea, vómito, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad	Con el alopurinol se inhibe la biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, tratamiento previo con agentes alquilantes. Precauciones: Disfunción hepática, infecciones sistémicas
010.000.5505.00	Celecoxib	Oral	Envase con 20 cápsulas Cada Cápsula contienen	Durante 6 meses	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, náusea, dolor lumbar,	Aumenta los efectos adversos de los otros AINE's y de	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco y a los antiinflamatorios no

		Adulto: Una a dos cápsulas cada 12 ó 24 horas	celecoxib 100mg		edema, cefalea, vértigo, rinitis, faringitis y sinusitis. En menos del 2% de los pacientes se presenta melena, hipertensión anemia y reacciones alérgicas y en menos del 0.1% perforación gastrointestinal, hepatitis, arritmias y daño renal	anticoagulantes. Contrarresta el efecto de los antihipertensivos .	esteroides. Precauciones: Utilizar bajo estricta vigilancia médica y no exceder las dosis superiores recomendadas especialmente en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca y renal, antecedentes de enfermedad ácido péptica
010.000.5506.00	Celecoxib		Envase con 10 cápsulas Cada cápsula contiene 200mg de celecoxib	Durante 6 meses			
010.000.1752.00	Ciclofosfamida	Intravenosa Adultos 40 a 50 mg/kg de peso corporal en dosis única o en 2 a 5 dosis Niños	Envase con 5 ámpulas Solucion Inyectable 200mg Cada frasco ámpula contiene Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 200mg de Ciclofosfamida	Dosis mensuales durante 6 a 12 meses. De acuerdo a respuesta farmacológica, vigilar eventos adversos.	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia hepatitis.	Fenobarbital, fenitoina, hidrato de cloral, corticoide, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazina, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen efectos adversos	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco Precauciones; mielosupresión, infecciones.
010.000.1753.00	Ciclofosfamida	2 a 8 mg/kg de peso corporal o 60 a 250mg/m ² de superficie corporal/ día por 6 días	Envase con 2 ámpulas Solucion Inyectable 500mg Cada frasco ámpula contiene Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 500mg de Ciclofosfamida				
010.000.2030.00	Cloroquina	Oral	Envase con 30 tabletas Cada tableta	Durante un año, evaluar efectos	Náusea, cefalea, psicosis, dermatitis,	Los antiácidos reducen la absorción de la	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, retinopatía,

		Dosis adulto	contiene Fosfato de Cloroquina equivalente a 150mg de cloroquina	toxicos. Continuar si no hay contraindicación	leucopenia, trastornos oculares, hipotensión arterial y acúfenos	cloroquina. Con Metronidazol pueden presentarse reacciones distónicas agudas. La cloroquina disminuye la absorción de ampicilina	úlceras pépticas, psoriasis, porfiria y glaucoma
010.000.2030.01	Cloroquina	250mg/ día	Envase con 1000 tabletas Cada tableta contiene Fosfato de Cloroquina equivalente a 150mg de cloroquina				
010.000.3417.00	Diclofenaco	Oral Adultos 100mg cada 24 hrs Dosis Máxima 200mg/día	Envase con 20 cápsulas o grageas Cada gragea contiene diclofenaco sódico 100mg	Dosis de mantenimiento se debe ajustar a cada paciente máximo 6 meses	Náusea, vómito, irritación gástrica, diarrea, dermatitis, depresión, cefalea, vértigo, dificultad urinaria, hematuria.	Con ácido acetilsalicílico, otros AINE, anticoagulantes se incrementan los efectos adversos. Puede elevar el efecto tóxico del Metotrexato, litio y digoxina. Inhibe el efecto de los diuréticos e incrementa su efecto ahorrador de potasio. Altera los requerimientos de insulina e hipoglucemiantes orales	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, lactancia, trastornos de la coagulación, asma, úlcera péptica, insuficiencia hepática y renal, hemorragia gastrointestinal, enfermedad cardiovascular. Recomendaciones: en ancianos y adultos de bajo peso corporal. En tratamientos prolongados vigilar función medular, renal y hepática
010.0005501.00	Diclofenaco	Intramuscular profunda Adultos: Una ampolla de 75mg cada 12 o 24 hrs.	Envase con 2 ampollas de 3ml Cada ampolla contiene Diclofenaco Sódico 75mg	No administrar por más de 2 días			
010.000.4510.00	Etanercept	Subcutánea. Adultos:	Envase con 4 frascos ampolla, 4 jeringas con 1 ml de diluyente y 8 almohadillas	Durante 6 meses a un año. Evaluar la respuesta a fármaco y las posibles	Fiebre, prurito, urticaria, trombocitopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia, convulsiones,	Ninguna de importancia clínica	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, sepsis, infecciones, discrasias sanguíneas.
010.000.4510.01	Etanercept	25mg dos veces por	4 jeringas prellenadas con				Precauciones: en pacientes con historia

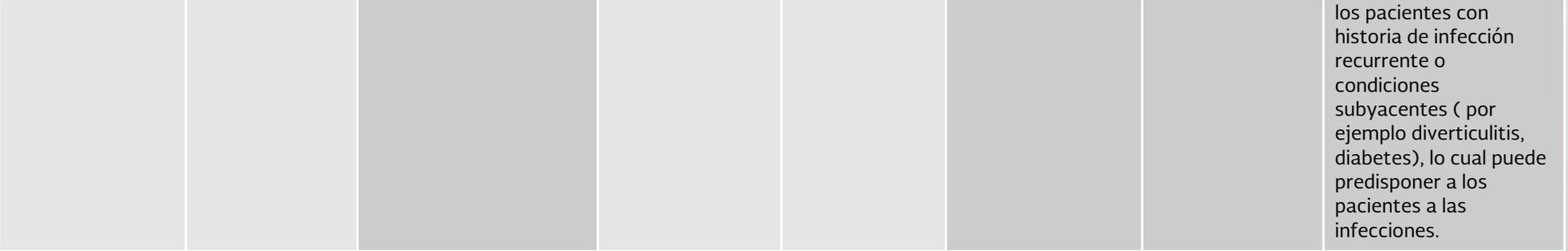
		semana	0.5ml	eventos adversos.	angioedema, anemia aplásica, eritema, prurito, dolor o inflamación en el sitio de la inyección. Formación de anticuerpos.		de discrasias sanguíneas previas, con enfermedad desmielinizante del SNC pre-existente o de inicio reciente, con insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas. NO administrar vacunas vivas concurrentemente con etanercept
010.000.4511.00	Etanercept	Niños: 0.4mg/kg peso hasta 25mg, dos veces por semana, separada cada dosis por 3 o 4 días.	Cada frasco ampula contiene Etanercept 50mg				
010.000.4511.01	Etanercept	100mg por semana los primeros 3 meses. 50mg por semana los siguientes 3 meses	Envase con 2 frascos ampula, 2 jeringas con 1 ml de diluyente y 4 almohadillas				
010.000.4511.02	Etanercept	Iniciar con 50mg dos veces por semana hasta la semana 12 y a partir de la 13ª continuar con 50mg a la semana	2 jeringas prellenadas con 1 ml				
			2 plumas prellenadas con 1 ml				
010.000.3412.00	Indometacina	Rectal	Envase con 6 supositorios	Durante 3 meses máximo	Náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, cefalea, vértigo, reacciones de hipersensibilidad, hemorragia gastrointestinal	Incrementa la toxicidad del litio, reduce los efectos de furosemida e incrementa el efecto anticoagulante e hipoglucemiantes	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco y a AINES, lactancia, hemorragia gastrointestinal, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos, asma bronquial, menores de 14 años y padecimientos ano-rectales
010.000.3412.01	Indometacina	Adultos	Cada supositorio contiene Indometacina 100mg				
		100mg dos veces al día	Envase con 15 supositorios				
			Cada supositorio contiene Indometacina 100mg				
010.000.3413.00	Indometacina	Oral	Envase con 30 cápsulas	Durante 3 meses, evaluar sus efectos adversos.			
		Adultos	Cada cápsula contiene Indometacina 25mg				
		25 a 50 mg tres veces al día					
010.000.4508.00	Infliximab	Intravenosa en infusión durante 2 horas	Envase con un frasco ampula con liofilizado e	Durante un año	Dolor abdominal, náusea y vómito son comunes.	Los corticoesteroides incrementan el	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia

		<p>Adultos: Artritis Reumatoide: dosis inicial de 3mg/kg, seguida de 3mg/kg a las 2 y 6 semanas, después cada 8 semanas. En combinación con Metotrexato.</p> <p>Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio.</p>	<p>instructivo. El frasco ampula con liofilizado contiene Infliximab 100mg</p>		<p>Reacciones de hipersensibilidad, infecciones por hongos y oportunistas, síndrome de Lupus y deterioro de la insuficiencia cardíaca</p>	<p>volúmen de distribución</p>	<p>cardíaca congestiva grave. Precauciones: Insuficiencia cardíaca leve, infección activa, tuberculosis y trastornos convulsivos.</p>
010.000.4514.00	Leflunomida	<p>Oral</p> <p>Adultos:</p> <p>Iniciar con dosis de carga de 100mg/día durante 3 días</p>	<p>Envase con 30 comprimidos . Cada comprimido contiene Leflunomida 20mg</p>	<p>Durante un año. Evaluar efectos adversos.</p>	<p>Hepatotoxicidad, sepsis, inmunosupresión, leucopenia, pncitopenia, Síndrome de Stevens-Johnson</p>	<p>La administración de Colestiramina o carbón activado reduce las concentraciones plasmáticas del M1. No se recomienda la vcunación con vacunas de organismos vivos. Cuando se esté considerando la administración de alguna vacuna viva después de haber suspendido el tratamiento con Leflunomida, debe tomarse en cuenta la prolongada vida media de ésta.</p>	<p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco y a los componentes de la fórmula, insuficiencia hepática grave, inmunodeficiencia grave (VIH/SIDA). Displasia de médula ósea. Infecciones graves o crónicas no controladas. Precauciones: Insuficiencia Renal, discracias sanguíneas, supresión de médula ósea.</p>
010.000.4515.00	Leflunomida	<p>Dosis mantenimiento: 20 mg/día</p>	<p>Envase con 3 comprimidos Cada comprimido contiene Leflunomida 100 mg</p>				
010.000.1759.00	Metotrexato	<p>Oral</p>	<p>50 Tabletas</p>	<p>Durante 6 a 12 meses evaluar</p>	<p>Anorexia, náusea, vómito, dolor</p>	<p>Antagoniza los efectos</p>	<p>Contraindicaciones:</p>

		Adultos y niños: Artritis reumatoide 7.5 a 15mg	Cada tableta contiene Metotrexato sódico 2.5mg	efectos adversos	abdominal, diarrea, ulceraciones, perforación gastrointestinal, estomatitis, depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática y renal, fibrosis pulmonar, neurotoxicidad	anticonvulsivos de fenobarbital, fenitoína y primidona	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en desnutrición, infecciones graves, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencias, nefropatías y alveolitis pulmonar.
010.000.3407.00	Naproxeno	Oral Adultos: 500 a 1500 mg en 24 horas	Envase con 30 tabletas. Cada tableta contiene naproxeno 250mg	Durante 3 a 6 meses. Evluar efectos adversos	Náusea, irritación gástrica, diarrea, vértigo, cefalalgia, hipersensibilidad cruzada con aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides	Compite con los anticoagulantes orales, sulfonilureas y anticonvulsivantes por las proteínas plasmáticas. Aumenta la acción de Insulinas e hipoglucemiantes y los antiácidos disminuyen su absorción	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, insuficiencia renal y hepática. Lactancia.
010.000.3415.00	Piroxicam	Oral Adultos: 20mg al día, dosis única tomada después del desayuno. En algunos casos la dosis de mantenimiento puede ser de 10mg al día	Envase con 20 cápsulas o tabletas. Cada cápsula o tableta contiene piroxicam 20mg	Durante 3 meses Evaluar efectos adversos principalmente los gastrointestinales	Náusea, vómito, diarrea, erupción cutánea, edema de extremidades, leucopenia, sangrado gastrointestinal, hematuria, trombocitopenia, anemia aplásica.	Aumenta el efecto de los anticoagulantes. Interactúa con otros depresores de la médula ósea, hepatotóxicos, nefrotóxicos aumentando los efectos adversos.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco o a otros antiinflamatorios no esteroides, insuficiencia renal severa, depresión de médula ósea, trastornos de la coagulación, úlcera gástrica y mayores de 65 años.
010.000.0472.00	Prednisona	Oral Adultos De 5 a 60 mg/día, dosis	Envase con 20 tabletas. Cada tableta contiene	Deberá individualizarse cada caso. Duración tres a	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco y micosis

		única o fraccionada cada 8 horas. La dosis de sostén se establece de acuerdo a la respuesta terapéutica y posteriormente se disminuye gradualmente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. Dosis Máxima 250mg/día Niños:	Prednisona 5mg	6 meses. Considerar el empleo de fármacos ahorradores de esteroide	suprarrenal, Síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento y trastornos hidroelectrolíticos	cardíacas e intoxicación digitalica. Aumenta la biotransformación de Isoniazida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemida y anfotericina B. La rifampicina, fenitoina y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal. El paracetamol incrementa el metabolito hepatotóxico.	sistémica. Precauciones: úlcera péptica, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencia hepática y renal e inmunosupresión.
010.000.0473.00	Prednisona	De 0.5 a 2mg/kg de peso corporal/día ó 25 a 60mg/m ² de superficie corporal, fraccionada cada 6 a 12 horas	Envase con 20 tabletas Cada tableta contiene Prednisona 50mg				
010.000.5433.00	Rituximab	Dosis Adulto 1gr/semana/2v/6-12 meses	Solución Inyectable Cada frasco ampola contiene Rituximab 100mg Envase con 1 frasco ampola con 10 ml	Deberá individualizarse cada caso. Emplear una vez al año o hasta cada 9 meses.	Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, exantema, broncoespasmo, angioedema, rinitis, hipotensión, rubor, arritmias cardíacas, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, trombocitopenia, neutropenia o	Con medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos adversos	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: En cardiopatía isquémica o con mielosupresión.
010.000.5433.01	Rituximab		Envase con 2 frascos ampola con 10 ml				
010.000.5445.00	Rituximab		Solución				

			Inyectable Cada frasco ámpula contiene Rituximab 500mg Envase con 1 frasco ámpula con 50 ml		anemia		
010.000.5445.01	Rituximab		Envase con dos frascos ámpula con 50 ml cada uno				
010.000.5503.00	Sulindaco	Oral Adultos: Una a dos tabletas cada 24 horas La dosis puede reducirse cuando remiten los síntomas	Envase con 20 tabletas o grageas. Cada tableta o gragea contiene Sulindaco 200 mg	Durante 6 meses evaluar efectos adversos	Náusea, vómito, diarrea, anorexia, úlceras pépticas, palpitaciones, anemia, trombocitopenia, mareo, cefalea, tinnitus, exantema	Con anticoagulantes aumenta el riesgo de sangrado. Con otros AINES se incrementa la irritación gastrointestinal.	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco y a otros AINES, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, asma, pacientes con disfunción renal o cardíaca comprometida, hipertensión arterial sistémica, lactancia.
010.000.4513.00	Tocilizumab	Intravenosa 8mg/kg (pacientes con un peso corporal >30kg) o 12 mg/kg (pacientes con un peso corporal <30Kg), administrados cada 2 semanas.	Envase con frasco ámpula con 4 ml Cada frasco ámpula contiene Tocilizumab 80mg	Durante 6 meses	Infecciones del tracto respiratorio superior, gastritis, exantema cutáneo, celulitis, Herpes simple, Herpes Zoster, Cefalea, mareos, incremento en los niveles de transaminasas hepáticas, hipertensión , leucopenia, neutropenia, hipercolesterolemia.	Ninguna de importancia clínica.	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: el tratamiento con tocilizumab no se debe iniciar en los pacientes con infecciones activas graves. La administración de tocilizumab deberá interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección sea controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren utilizar tocilizumab en
010.000.4516.00	Tocilizumab	Intravenosa. 8mg/kg (pacientes con un peso corporal >30kg) o 12 mg/kg (pacientes con un peso corporal <30Kg), administrados cada 2 semanas.	Envase con frasco ámpula con 10 ml. Cada frasco ámpula contiene Tocilizumab 200mg	Durante 6 meses			



los pacientes con historia de infección recurrente o condiciones subyacentes (por ejemplo diverticulitis, diabetes), lo cual puede predisponer a los pacientes a las infecciones.

5.6. Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Tratamiento de las manifestaciones articulares de Lupus eritematoso sistémico		
CIE-9-MC / CIE-10	(M32) LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (M32.8) OTRAS FORMAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO		
Código del CMGPC:			
TÍTULO DE LA GPC			Calificación de las recomendaciones
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Hombre y mujeres mayores de ≥ 18 años.	Médicos en formación, médicos generales, médicos familiares, médicos internistas, médicos reumatólogos	Segundo y Tercer Nivel de Atención	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO			
En pacientes con LES, que presentan síntomas articulares intermitentes y aislados, se sugiere el uso de ciclos cortos de AINE como primera línea de tratamiento.			
Se recomienda prescribir AINE en la dosis mínima eficaz y durante el tiempo menor posible.			
No se recomienda usar 2 o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio sí aumenta la toxicidad.			
En todos los pacientes que tomen AINE de forma crónica debe realizarse una estimación del riesgo cardiovascular.			
Se debe evitar la combinación de anticoagulantes y AINE. En caso de ser absolutamente necesario, los COXIB parecen asociarse a menor riesgo de complicaciones hemorrágicas.			
En los pacientes que toman AAS para prevenir episodios cardiovasculares y que requieren tratamiento crónico con AINE, los COXIB son una opción terapéutica a considerar.			
Los glucocorticoides (GC) en dosis bajas se utilizan en artritis que no responden a AINE y como terapia puente para acompañar el periodo de latencia de otros inmunosupresores.			
La dosis de GC que habitualmente se recomienda en el tratamiento de las manifestaciones articulares de LES es de 10 mg/día o menor, idealmente por el menor tiempo posible, para reducir las complicaciones asociadas (osteoporosis, catarata, infección, necrosis avascular, entre otros).			
Las infiltraciones con corticoesteroides pueden ser utilizados ocasionalmente, en casos de artritis localizada persistente.			
En aquellos pacientes que persisten los síntomas articulares, las modificaciones al tratamiento dependerán de la presencia de otros órganos afectados y documentar afectación articular refractaria o corticodependiente. Entre las opciones de tratamiento, se debe considerar el uso de metotrexato en combinación con antimalaricos.			
En pacientes que reciben glucocorticoides en dosis ≥ 5 mg/día y especialmente en aquellos con riesgo elevado de fractura, se recomienda el uso de medidas de prevención primaria en forma paralela al inicio de los esteroides, con el objetivo de limitar el desarrollo de osteoporosis inducida por GC.			
Para el tratamiento de las manifestaciones leves y moderadas de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), se puede emplear hidroxicloroquina (HCQ) en dosis <6.5 mg/kg/día con máximo de 400 mg diarios y cloroquina (CQ) en dosis de 250 mg/día.			
No debe excederse la dosis diaria de 400 mg de HCQ y de 300 mg de CQ (Cloroquina base), en pacientes con LES, para reducir el riesgo de toxicidad ocular.			
Se recomienda un examen oftalmológico basal en pacientes que inician hidroxicloroquina/cloroquina, como punto de referencia y para descartar maculopatía, lo que podría ser una contraindicación para su uso.			
Las recomendaciones para la revisión oftalmológica en pacientes con bajo riesgo son: <40 años (1-2 veces en 5 años), 40 a 60 años (2-4 veces en 5 años) y en pacientes con alto riesgo, una vez al año.			
Metotrexate (MTX) constituye una intervención farmacológica efectiva para disminuir la actividad de las manifestaciones articulares y conferir un efecto ahorrador de esteroide en pacientes con LES.			
Debido a la elevada frecuencia de eventos adversos con MTX, se recomienda su uso sólo en pacientes con LES moderadamente activo o refractario, en aquellos con contraindicación a antimaláricos o como ahorrador de esteroides.			
Se recomienda el uso de MTX, en LES cutáneo y articular, a dosis bajas (10-15 mg/semana) y suplementado con			

ácido fólico 1 mg/día o 5 mg semanales, preferentemente el día después de la administración de MTX.	
Se recomienda utilizar una dosis inicial de MTX de 5-10 mg una vez por semana, incrementando 2.5 -5 mg cada 2-6 semanas, hasta lograr el control de la enfermedad. Deben considerarse dosis bajas en adulto mayor y en pacientes con falla renal. Si la dosis oral no es efectiva o causa intolerancia, debe considerarse la administración intramuscular o subcutánea, cuando la dosis sea > 20 mg/semana.	
MTX está contraindicado en embarazadas, mujeres lactando, pacientes con sospecha de infección local o sistémica o falla medular, con anemia y/o citopenias inexplicables.	
Debido a las interacciones, MTX no debe administrarse concomitantemente con fenitoína, probenecid, penicilina, tolbutamida, co-trimoxazole y trimetoprim, estos 2 últimos, por incremento en el riesgo de aplasia medular.	
Se debe considerar el uso de leflunomida en pacientes con actividad leve a moderada de la enfermedad, sin afección a órgano mayor, como una terapia de segunda o tercera elección, particularmente en los pacientes con intolerancia a fármacos de primera elección.	
Azatioprina puede ser empleado como ahorrador de esteroide durante el tratamiento de pacientes con LES y síntomas articulares graves.	
La dosis inicial recomendada de AZA es de 1mg/kg/día, con incremento de la dosis después de 4 a 6 semanas a 2 - 3 mg/kg/día, vía oral. Al administrarse junto con alopurinol deberá reducirse al 25% la dosis de AZA. Deberá tenerse presente que AZA inhibe el efecto anticoagulante de la warfarina y reduce la absorción de fenitoína, carbamazepina y valproato de sodio.	
No se recomienda utilizar AZA en pacientes sometidos a vacunación con virus vivos, durante el embarazo y la lactancia, así como en pacientes con deficiencia homocigota de Tiopurina metiltransferasa y en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan.	
Ciclosporina puede ser una opción terapéutica para tratar artritis por LES, sólo en pacientes que no han respondido a terapias convencionales.	
Ciclosporina puede ser una opción terapéutica en pacientes que son intolerantes a la toma de azatioprina.	
Se recomienda utilizar como dosis inicial de ciclosporina 2.5 mg/kg en 2 dosis divididas, durante 6 semanas, siendo posible incrementar la dosis razón de 25 mg, a intervalos de 2 -4 semanas, hasta alcanzar la dosis clínicamente efectiva de 4 mg/kg/día.	
Ciclosporina se debe emplear con precaución en el embarazo, la lactancia y en pacientes con cáncer, entre ellos linfomas. Debe evitarse la uva y su jugo, una hora antes o después de la ingesta de CsA ya que incrementa su biodisponibilidad. CsA está contraindicada en pacientes con falla renal, hepática, hipertensión no controlada, en desequilibrio hidroelectrolítico: hiperkalemia y sospecha de infección sistémica o sepsis.	
No se recomienda el uso de Micofenolato de Mofetilo (MMF) como agente de primera o segunda línea para el manejo de las manifestaciones articulares aisladas de LES, pudiendo ser utilizado en caso de manifestaciones conjuntas a nivel renal, hematológica, neurológica o mucocutáneas graves.	
Mofetil micofenolato puede ser una intervención a emplear en pacientes con artritis lúpica que no responden a tratamiento convencional.	
Se recomienda utilizar MMF en dosis de 1-2 g/día vía oral, con dosis inicial de 500 mg por una semana, 500 mg dos veces al día en la segunda semana, e incrementos graduales de 500 mg por semana, hasta la dosis óptima o máxima (3g/día). Debe usarse con precaución en pacientes con sospecha de enfermedad linfoproliferativa, anemia, leucopenia o trombocitopenia inexplicables y en el adulto mayor. Está contraindicado en el embarazo y la lactancia, así como en infecciones localizadas o sistémicas.	
Ciclofosfamida (CFA) debe ser utilizada solo como una opción de tratamiento, en LES grave con afección a órgano blanco mayor.	
Tacrolimus puede ser una opción de segunda línea en el manejo de LES sin afección renal, como ahorrador de esteroide, como terapia de inducción y mantenimiento y como agente de rescate en casos con pobre respuesta a tratamiento convencional.	
Rituximab (RTX) puede ser una opción de tratamiento efectiva en pacientes con LES grave y refractario a tratamiento convencional.	
RTX debe reservarse para pacientes con actividad moderada a grave y respuesta insuficiente, o resistentes, al tratamiento estándar con corticoides, inmunosupresores (AZA, MTX, MMF, CFM o anticacioneurinas), dependiendo de la manifestación de que se trate. La necesidad de dosis relativamente altas de glucocorticoides para mantener el control de la enfermedad también puede constituir una indicación.	
CRITERIOS DE EVALUACIÓN	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

6. GLOSARIO

Abatacept: es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 humano unido a un fragmento Fc de la IgG1 humana. El ABT inhibe de forma selectiva la coestimulación linfocitaria bloqueando la unión de CD80/CD86 a CD28 sin producir depleción de células T.

Belimumab: anticuerpo monoclonal humano soluble que inhibe al estimulador del linfocito B, una citocina clave para la supervivencia de los linfocitos B y que está sobreexpresada en el LES.

Rituximab: anticuerpo monoclonal quimérico soluble dirigido contra el receptor de membrana CD20, presente en la mayor parte de las fases celulares en la ontogenia de la célula B (desde la célula pre-B hasta la célula B memoria), pero no en la célula plasmática. La infusión de este anticuerpo produce por diversos mecanismos (citotoxicidad mediada y no mediada por anticuerpos y apoptosis) una depleción de la población de células durante un período de 6 o más meses.

Tocilizumab: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6. Suprime la señal IL-6 mediada por receptores membranosos y solubles de IL-6. En el LES existe un aumento de IL-6 sérica, que se relaciona con la actividad clínica y con la concentración de anticuerpos anti-dsADN. <En orden alfabético>.

Lupus eritematoso sistémico refractario: aquellos que no responden al tratamiento estándar o que requiere una dosis elevada de corticosteroides para mantener la remisión de la enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash NY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(5):705-714. Revisión
2. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrologia*.2008;28:273-82. Consenso
3. Amezcua-Guerra LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: is it real or just an illusion? *J Rheumatol* 2009;36(1):4-6. Editorial
4. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):R144. Transversal
5. Aringer M, Burkhart H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, et, al. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland--a consensus report. *Lupus* 2012;21(4):386-401. Consenso
6. Artifoni M, Puéchal X. How to treat refractory arthritis in lupus? *Joint Bone Spine* 2012;79(4):347-350. Revisión
7. Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis--do we have a clinically useful classification? *Rheumatology* 2012;51(5):771-779. Revisión
8. Borba HH, Wiens A, de Souza TT, Correr CJ, Pontarolo R. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2014;28(2):211-228. Systematic Review
9. 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(5):281-296. Consenso
10. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology* 2008;47(6):924-925. recomendaciones.
11. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et,al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1905-1913. Consenso
12. Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, Izquierdo MG, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus* 2012;21(10):1063-1076. Retrospectivo
13. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zimmer M, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;59(12):1796-1804. Ensayo
14. 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(12):3918-3930. Ensayo

15. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010;19(2):213-219. Retrospectivo
16. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41(2):300-309. Ensayo
17. Griffiths B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, Akil M, Thompson R, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology* 2010;49(4):723-732. Ensayo
18. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkman E, Saag KG. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62(11):1515-1526. Recomendaciones
19. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(4):495-506. Review
20. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. Review
21. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebecauer L, Isenberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1155-1158. Transversal
22. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010;62(2):542-552. Ensayo
23. Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2012;15(1):62-68. Ensayo
24. Jiménez Palop M. Antimalarials: an update in rheumatic diseases. *Reumatol Clin* 2006;2(4):190-201. Review
25. Kusunoki Y, Tanaka N, Kaneko K, Yamamoto T, Endo H, Kawai S. Tacrolimus therapy for systemic lupus erythematosus without renal involvement: a preliminary retrospective study. *Mod Rheumatol* 2009;19(6):616-621. Ensayo abierto
26. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2012;13(9):731-744. Systematic Review
27. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin* 2014;10(2):68-84. Consensus
28. Lopez Longo FJ. Artropatía de Jaccoud: algo más que Lupus. *Semin Fund Esp Reumatol* 2011; 12:36-41 review
29. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(2):415-422. Recomendaciones
30. Merrill JT, Neuwelt 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(1):222-233. Ensayo
31. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C; LBSL02/99 Study Group. Et, al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3364-3373. Ensayo
 32. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(10):3077-387. Ensayo
 33. Merrill JT. Treatment of systemic lupus erythematosus: a 2012 update. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(3):172-6. Revisión
 34. Mosca M, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(6):1065-1075. Revisión
 35. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007;36(5):329-337. Revisión sistemática
 36. 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(9767):721-731. Ensayo
 37. Nika M, Blachley TS, Edwards P, Lee PP, Stein JD. Regular examinations for toxic maculopathy in long-term chloroquine or hydroxychloroquine users. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(10):1199-1208. Cohorte histórica
 38. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 2010;19(2):162-169. Ensayo
 39. Pego-Reigosa JM, 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* 2013;65(11):1775-1785. Systematic Review
 40. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(4):580-593. Recomendaciones
 41. Petri M, Brodsky RA, Jones RJ, Gladstone D, Fillius M, Magder LS. High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: a prospective randomized trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1487-1493. Ensayo
 42. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):20-28. Systematic Review
 43. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Therapy of systemic lupus erythematosus: new agents and new evidence. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(7):1581-1593. Review
 44. Santiago M, Galvão V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine* 2008;87(1):37-44. Review
 45. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014;23(3):225-235. Systematic Review
 46. Schmajuk G, Yazdany J. Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(6):559-575. Systematic Review

47. Sestak AL, Nath SK, Kelly JA, Bruner GR, James JA, Harley JB. Patients with familial and sporadic onset SLE have similar clinical profiles but vary profoundly by race. *Lupus* 2008;17(11):1004-1009. Transversal
48. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takei H, Nishi E, et al. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2011;31(6):757-763. Ensayo abierto
49. Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10(3):154-161. Review
50. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Szeto CC. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13(8):601-604. Ensayo
51. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2458-2466. Ensayo
52. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, Haas J, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R75. Retrospectivo
53. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Systemic lupus erythematosus: a therapeutic challenge for the XXI century. *Clin Rheumatol* 2014;33(4):441-450. Review
54. van Staa TP1, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13(10):777-787 meta análisis.
55. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):958-967. Consensus
56. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):775-784. cohorte
57. Wong JM, Esdaile JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):101-5. Review
58. Yoon KH. Efficacy and cytokine modulating effects of tacrolimus in systemic lupus erythematosus: a review. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:686480. Review.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

	Secretaria
Srita. Luz María Manzanares Cruz	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
	Mensajero
Sr. Carlos Hernández Bautista	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. María Luisa Betancourt Falcó	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzurez Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador