

# **Título: Lupus eritematoso sistémico con manifestaciones mayores.**

## **Autores**

DrC. Miguel Estévez del Toro. Especialista de 2º Grado en Reumatología, Profesor Titular.

DraC. Araceli Chico Capote. Especialista de 2º Grado en Reumatología, Profesora e Investigadora Titular

Dra. Yeniset Sánchez Bruzón. Especialista de 1er. Grado en Reumatología, Instructora.

Dra. Nelsa Casas Figueredo. Especialista de 2º Grado en Reumatología, Máster en enfermedades infecciosas, Profesora Auxiliar.

Dra. Ana Argüelles Zayas. Especialista de 2º Grado en Reumatología, Máster en enfermedades infecciosas, Profesora Asistente.

Dra. Annia Jiménez Barranco. Especialista de 1er Grado en Reumatología.

Servicio de Reumatología

Email: [jreuma@hha.sld.cu](mailto:jreuma@hha.sld.cu)

## **Introducción**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica, autoinmune en la que están involucrados múltiples mecanismos patogénicos, la cual puede presentarse a cualquier edad. Es más común en mujeres jóvenes y en edad reproductiva.

El LES, tiene una prevalencia variable, identificándose más frecuentemente en población afro caribeña y asiática, se estima que en Cuba deben existir un caso por cada mil habitantes.

Es una enfermedad que evoluciona con periodos de recidivas y remisión, resultando en una elevada morbilidad asociada a los periodos de actividad y crisis que pueden provocar una lesión irreversible o daño en los órganos y sistemas involucrados incrementando el riesgo de muerte prematura.

A pesar de la mejoría experimentada en las tasas de supervivencia en los últimos 40 años, las personas con LES pierden aproximadamente 25 años de vida, para reducir esto se requiere de un diagnóstico temprano, un control rápido de la enfermedad activa para que sea menor el daño que se acumule y optimizar la terapéutica disponible.

Existen casos con afectación ligera, poca actividad, sin afectación de órganos que peligren la vida, estas recomendaciones se dirigirán a pacientes que con afectación de órganos o sistemas en los que si peligra la vida (riñón, sistema nervioso central y hematológico, así como en aquellos pacientes con un nivel elevado de actividad, mayor de 12 medido por MEXSLEDAI, desarrollado en el protocolo de manifestaciones menores, sin peligro para la vida)

## **Objetivos**

- Reducir el tiempo de demora diagnóstica.
- Clasificación adecuada, monitoreo y tratamiento individualizado.
- Lograr reducir la actividad lo más rápido posible, disminuir los efectos adversos de los tratamientos empleados por su uso racional.
- Disminuir el daño que se establezca en los pacientes.
- Elevar las tasas de supervivencia.

## **Desarrollo**

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS** (en el protocolo de manifestaciones menores sin peligro para la vida).

**Clasificación según peligro para la vida y tipo de manifestación menor o mayor, medición de la actividad, daño** (en el protocolo de manifestaciones menores sin peligro para la vida).

### **Manifestaciones severas con peligro para la vida:**

- Manifestaciones renales.
- Manifestaciones neuropsiquiátricas.
- Alteraciones hematológicas con citopenias severas.
- Manifestaciones dermatológicas extensas.
- Miositis severa.
- Serositis severas.
- Índice de actividad mayor de 12 puntos por MEXSLEDAI

### **Universo.**

- Población adulta con LES o sospecha del mismo, que sea remitida a nuestro hospital para completar su estudio y aplicar tratamiento.

### **Procedencia de los pacientes.**

- Pacientes remitidos de las diferentes consultas del hospital y desde otros hospitales e instituciones de salud con diagnóstico o sospecha de LES que se clasificara en el servicio de Reumatología una vez diagnosticado en casos con formas leves o formas severas.

- **Criterios de admisibilidad.**

Los casos de LES clasificados en el servicio de Reumatología con forma severa de la enfermedad.

### **Recomendaciones para el tratamiento de la afectación renal en el LES:**

#### **Determinación de la afectación renal.**

1. Indicación de biopsia renal.

Alteraciones en el sedimento urinario, proteinuria de 24 horas mayor de 0,5g, presencia de hematuria y cilindros en el sedimento, alteraciones en los niveles de azoados.

2. Estudio anatómo-patológico según la clasificación de la Sociedad internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal del

2003, con medición de la actividad, cronicidad, la determinación de cambios tubulointersticiales y de lesiones vasculares asociadas a síndrome antifosfolípidos.

### **Tratamiento de la afectación renal. Tratamiento inicial.**

3. Indicación de inmunosupresores.
  - 3.1 En las nefritis Clase III y IV con lesiones activas o combinación de activas y crónicas, además en la Clase V con más de 1g de proteinuria a pesar del uso de bloqueadores de la angiotensina.
  - 3.2 Tratamiento inicial: mofetil micofenolato 3g diarios por seis meses o ciclofosfamida mensual por tres meses con una dosis acumulada de 3 g.
  - 3.3 En pacientes con mal pronóstico, deterioro progresivo de la función renal, presencia en la biopsia renal de crecientes o necrosis fibrinoide debe utilizarse ciclofosfamida (0,75 – 1g /m<sup>2</sup> de superficie corporal por seis meses o ciclofosfamida oral de 2 – 2,5 mg/kg día por tres meses.
  - 3.4 Glucocorticoides tres pulsos de metilprednisolona de 500mg a 1g diarios, seguidos por prednisona oral 0,5mg/kg/día por cuatro semanas con reducción gradual para entre cuatro y seis meses estar con una dosis inferior a 10mg diarios.
  - 3.5 En la clase V pura con proteinuria de rango nefrótico pueden ser considerados de inicio los inhibidores calcineurínicos , ciclosporina de 2 a 3 mg/kg por día , seis meses o tacrolimus de 1 a 3 mg diarios.
  - 3.6 Azathioprina, dosis de 2mg/kg día puede ser alternativa en casos con no mal pronóstico o en que las otras drogas estén contraindicadas.

### **Tratamiento de mantenimiento**

4.7 En pacientes que respondieron debe mantenerse mofetil micofenolato 2g diarios o azathioprina 2mg/kg día por tres años, si nefritis clase V pura puede ser considerado los inhibidores calcineurínicos.

### **Enfermedad refractaria.**

4.8 Se intercambia ciclofosfamida por micofenolato o viceversa y puede utilizarse el Rituximab.

### **Tratamiento adyuvante.**

4.9 Utilización de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

4.10 Uso de antimaláricos.

4.11 Utilización de antiagregantes plaquetarios si anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulantes si síndrome antifosfolípidos.

### **Recomendaciones para el tratamiento de la afectación no renal severa en el LES:**

Es necesario excluir otras etiologías de estas manifestaciones clínicas incluidas dentro de ellas las infecciones y tener presente si las manifestaciones son por mecanismos inflamatorios o trombóticas para decidir tratamiento inmunosupresor o anticoagulante o unidos.

Opciones:

1. Glucocorticoides: La tendencia es a tratar de usar la menor dosis posibles pero son indicación en estas formas pulsos de metilprednisolona entre 500 y 750mg día seguido por prednisona a 0,5mg/kg día.
2. Azathioprina 2 – 3mg/kg día, sobre todo en pacientes que tienen priorizada la gestación con prontitud o en las que las manifestaciones ocurren durante el embarazo.
3. Ciclofosfamida indicada sobre todo en manifestaciones neuropsiquiátricas y contraindicada en la gestación y la lactancia. Es evidente su efecto en reducir la actividad de la enfermedad. Los regímenes recomendados son el de un régimen mensual entre 500mg y 1g /m<sup>2</sup> de superficie corporal por seis meses, continuando con administración cada tres meses, dos años. El otro menos toxico, para casos menos severos, 500mg quincenales, seis dosis, seguido por azathioprina.

4. Mofetil micofenolato 3g diarios es una alternativa ante el fracaso del tratamiento con ciclofosfamida o intolerancia, teniendo en cuenta que no se puede utilizar en la gestación y la lactancia.
5. Rituximab está indicado en el manejo de estas manifestaciones cuando fallen ciclofosfamida y mofetil micofenolato.
6. Inmunoglobulina humana endovenosas tiene indicación en citopenias severas, casos con purpura trombocitopénica trombótica, en síndrome antifosfolípido catastrófico y en pacientes con infección dosis de 400mg/kg día por cinco días puede ser utilizado hasta mensualmente por seis a 24 meses.
7. Plasmaféresis está indicada en casos refractarios con purpura trombocitopénica trombótica o con síndrome antifosfolípido catastrófico

## Indicadores

INDICADORES DE ESTRUCTURA		Estándar
Recursos humanos	% de especialistas en Reumatología conocedores de los PA de LES	100 %
Recursos materiales	% de aseguramiento de las investigaciones necesarias para la aplicación de los PA de LES	> 95 %
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en los PA de LES	> 95 %
	% de los recursos para la recogida de la información propuestas por los PA	> 95 %
Recursos Organizativos	% de planillas para la recogida datos del PA por paciente atendido	100 %
	% de planillas ingresadas en la base de datos	100 %

<b>Indicadores de Procesos</b>	<b>Estándar</b>
% de consultas de LES programadas	100 %
% de pacientes con estudios, como sospechosos de LES severo.	> 90 %
% de pacientes a ser incluidos en el PA de LES severo	> 90 %
<b>Indicadores de Resultados</b>	<b>Estándar</b>
% de pacientes con LES severo mejorados con el tratamiento impuesto.	> 70 %
% de disminución de la prevalencia de daño en los pacientes incluidos	< 60 %
Tasas de supervivencia al año y cinco años, en LES severo	70 y 50%

## **Bibliografía**

Bertsias GK et al (2012). Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis . Ann Rheum Dis ; 71: 1771- 82.

Conti F et al (2014). Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: results from a retrospective study in large monocentric cohort and review of the literature. Immunol Res ; 60: 270 – 6.

Ginzler EM et al. (2010). Non renal disease activity following mycophenolate or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: finding in a multicenter, prospective ,randomized, open label, parallel group clinical trial. Arthritis Rheum; 62:211-21.

Ledingham J et al (2017) BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of nonbiologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* ;56: 865-8.

Pego-Reigosa JM et al (2013) Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus : a systematic review . *Arthritis Care Res* ; 65 : 1775-85.

Ogawa H. et al (2010). Efficacy and safety of cyclosporine A inpatients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice *Lupus*, 19: 162-9.

Tanaka Yet al (2016) Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*; 26:80-6.

Van Vollenhoven RF et al (2014). Treat-to target in systemic lupus erythematosus: recommendations from a international task force. *Ann Rheum Dis* ; 73 : 958- 67.