



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología



Daniel Xibillé-Friedmann^a, Marcela Pérez-Rodríguez^{b,c}, Sandra Carrillo-Vázquez^d, Everardo Álvarez-Hernández^e, Francisco Javier Aceves^f, Mario C. Ocampo-Torres^g, Conrado García-García^h, José Luis García-Figueroaⁱ, Javier Merayo-Chalico^j, Ana Barrera-Vargas^j, Margarita Portela-Hernández^j, Sandra Sicsik^k, Lilia Andrade-Ortega^l, Víctor Manuel Rosales-Don Pablo^l, Aline Martínez^m, Pilar Prieto-Seyffertⁿ, Mario Pérez-Cristóbal^j, Miguel Ángel Saavedra^o, Zully Castro-Colín^o, Azucena Ramos^p, Gabriela Huerta-Sil^q, María Fernanda Hernández-Cabrera^r, Luis Javier Jara^{c,s}, Leonardo Limón-Camacho^t, Lizbet Tinajero-Nieto^u y Leonor A. Barile-Fabris^{v,*}

^a Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación, Servicios de Salud de Morelos, Morelos, México

^b División de Desarrollo de la Investigación, Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^c Unidad de Investigación, Colegio Mexicano de Reumatología, Ciudad de México, México

^d Servicio de Reumatología, Hospital Regional 1.º de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México, México

^e Servicio de Reumatología, Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, SSA, Ciudad de México, México

^f Hospital General Regional 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara (Jalisco), México

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^h Centro de Radiodiagnóstico Médico, Villahermosa (Tabasco), México

ⁱ Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^j Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^k Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad N.º 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón (Coahuila), México

^l Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

^m Servicio de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

ⁿ Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

^o Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^p Centro Médico Nacional del Noreste N.º 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey (Nuevo León), México

^q Subdirección, Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, SSA, Ciudad de México, México

^r Hospital General Regional 220, Instituto Mexicano del Seguro Social, Toluca (Estado de México), México

^s Dirección de Enseñanza, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^t Hospital Central Norte PEMEX, Ciudad de México, México

^u Hospital General Regional N.º 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Santiago de Querétaro, Querétaro, México

^v Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de enero de 2018

Aceptado el 21 de marzo de 2018

On-line el 4 de mayo de 2018

Palabras clave:

Guía de práctica clínica

Lupus eritematoso sistémico

Tratamiento

RESUMEN

Existen varias guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. No obstante, la mayoría de las guías disponibles no están diseñadas para población mexicana o solamente son para el manejo de manifestaciones específicas como nefritis lúpica o para algún estado fisiológico como el embarazo. El Colegio Mexicano de Reumatología se propuso elaborar unas guías de práctica clínica que conjuntaran la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad y que incluyeran adicionalmente pautas en situaciones controversiales como lo son la vacunación y el periodo perioperatorio. En el presente documento se presenta la «Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico» propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología, que puede ser de utilidad principalmente a médicos no reumatólogos que se ven en la necesidad de tratar a pacientes con lupus eritematoso sistémico sin tener la formación de especialistas en reumatología. En esta guía

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: barilita@yahoo.com (L.A. Barile-Fabris).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011>

1699-258X/© 2018 Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

se presentan recomendaciones sobre el manejo de manifestaciones generales, articulares, renales, cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, hematológicas, gastrointestinales, respecto a la vacunación y al manejo perioperatorio.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology

A B S T R A C T

Keywords:
Practice guidelines
Systemic lupus erythematosus
Treatment

There are national and international clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus treatment. Nonetheless, most of them are not designed for the Mexican population or are devoted only to the treatment of certain disease manifestations, like lupus nephritis, or are designed for some physiological state like pregnancy. The Mexican College of Rheumatology aimed to create clinical practice guidelines that included the majority of the manifestations of systemic lupus erythematosus, and also incorporated guidelines in controversial situations like vaccination and the perioperative period. The present document introduces the «Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus» proposed by the Mexican College of Rheumatology, which could be useful mostly for non-rheumatologist physicians who need to treat patients with systemic lupus erythematosus without having the appropriate training in the field of rheumatology. In these guidelines, the reader will find recommendations on the management of general, articular, kidney, cardiovascular, pulmonary, neurological, hematologic and gastrointestinal manifestations, and recommendations on vaccination and treatment management during the perioperative period.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de comportamiento clínico muy heterogéneo, caracterizada por remisiones y exacerbaciones. La incidencia y prevalencia ajustada por edad por 100.000 personas es de 5,5 (IC 95%: 5,0-6,1) y 72,8 (IC 95%: 70,8-74,8)¹. No se tiene un registro nacional de casos en México, pero se sabe que existen diferencias sustanciales de la carga de la enfermedad en diferentes poblaciones y diferentes países², por ejemplo, la población afroamericana tiene una incidencia y prevalencia de más de 2 veces la de la población caucásica¹. Aun entre poblaciones «hispanicas», que es como suele agruparse a los latinoamericanos en los estudios clínicos, existen importantes diferencias en la presentación de la enfermedad³.

Existen varias guías de práctica clínica (GPC) tanto nacionales como internacionales para el tratamiento del LES⁴⁻⁷, no obstante, la mayoría de las GPC disponibles no están diseñadas para población mexicana o solamente son para el manejo de manifestaciones específicas, como nefritis lúpica, o para algún estado fisiológico, como el embarazo. La existencia de guías nacionales facilita la incorporación de ciertas enfermedades a los planes nacionales de salud. Hasta el momento no existe en el país una propuesta de manejo para esta enfermedad que abarque a representantes de los principales sistemas de salud de forma global y estandarizada.

La enfermedad tiene características propias en los distintos grupos étnicos, tal como se ha informado en cohortes como LUMINA y GLADEL^{8,9}. Los mestizos tienen formas graves, con mayor frecuencia de glomerulonefritis, mayor mortalidad y mayor daño acumulado. Asimismo, algunas manifestaciones, tales como las neuropatías desmielinizantes y la mielitis transversa, son más frecuentes en poblaciones latinoamericanas, si bien suelen responder mejor al tratamiento que las poblaciones caucásicas^{10,11}. Se han publicado algunos estudios en pacientes mexicanos, en los que se evalúan variantes bioquímicas que pudieran estar relacionadas con la respuesta terapéutica¹², así como terapias específicas de inducción por nefropatía lúpica¹³ o respuesta específica a fármacos biológicos¹⁴. Sin embargo, estos estudios tienen la debilidad de

haber sido hechos en poblaciones cautivas, con un número reducido de participantes, por lo que no se pueden establecer peculiaridades generales de los pacientes mexicanos ni generalizar una recomendación con base en esa evidencia local.

Estos hechos justifican la elaboración de guías nacionales en un país en donde la mayoría de la población es mestiza y requiere acceso a sistemas públicos de salud para la obtención tanto de consulta médica como de tratamiento.

Con base en lo anterior, el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) se propuso elaborar una GPC que conjuntara la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad y que incluyera, adicionalmente, pautas en situaciones controversiales como lo son la vacunación y el periodo perioperatorio. Si bien las recomendaciones emitidas en esta GPC están basadas en evidencia científica, todas las guías tienen limitaciones para la toma de decisiones individuales, ya que cada paciente tiene características únicas y, por lo tanto, este documento, como su nombre lo dice, solo tiene la intención de ser una guía y de ninguna manera pretende sustituir o limitar el juicio clínico del médico. La publicación de esta GPC es el comienzo de un proceso de actualización continua que llevará a cabo el CMR cada 2 años o cuando sea pertinente a la luz de nueva evidencia. A manera de complemento de la presente guía se está preparando el informe de la evidencia que sustenta las recomendaciones, que será publicado más adelante.

Al desarrollar esta guía, nos propusimos enfocarnos en un rango amplio de pacientes. Para emitir las recomendaciones se tomaron en cuenta publicaciones de pacientes con LES y afección en todos los órganos y sistemas, con posibles comorbilidades. Los únicos 2 casos que no se consideraron fueron la población pediátrica y el lupus en el embarazo porque el CMR ya cuenta con una guía al respecto⁵. Dado que la respuesta al tratamiento y la presentación de la enfermedad pueden diferir en distintos grupos étnicos, las recomendaciones fueron realizadas con población mexicana en mente. El contexto socioeconómico del país fue tomado en consideración en virtud de que el costo de algunos fármacos puede ser muy alto para pacientes no asegurados o derechohabientes o para las mismas instituciones de salud. Las recomendaciones que

se presentan en esta guía, por lo tanto, son aplicables a pacientes mexicanos adultos no gestantes con LES.

Este documento fue realizado con el objetivo de proporcionar una guía lo más completa posible que sirviera de apoyo especialmente a médicos no reumatólogos que se ven en la necesidad de tratar a pacientes con LES sin tener la formación de especialistas en reumatología. Es común que médicos de atención primaria o de otras especialidades tengan que hacer frente al manejo de pacientes con LES debido al bajo número de reumatólogos en las instituciones de salud. Es importante resaltar que los pacientes con LES deben ser tratados por reumatólogos, pero, a falta de esta opción, esta guía puede proporcionar información útil basada en evidencia y servir de apoyo para la toma de decisiones en el tratamiento de estos pacientes. En esta guía se presentan recomendaciones sobre el manejo de manifestaciones generales, articulares, renales, cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, hematológicas, gastrointestinales.

Metodología

Los médicos reumatólogos que formaron el panel de expertos encargados de la realización de esta GPC fueron elegidos por la Junta Directiva del CMR con base en su *expertise* en el tratamiento del lupus. Se incluyó a reumatólogos senior de varios estados de la República Mexicana y se invitó a formar parte de los equipos a reumatólogos jóvenes que hubieran mostrado gran interés por participar en las actividades académicas del CMR.

Para la preparación de este documento se reunió por primera vez en la Ciudad de México en diciembre de 2016 al panel de expertos. En dicha reunión se definieron los grupos de trabajo y se planteó la metodología para la elaboración de este documento. Posteriormente a esta reunión se tuvieron 2 reuniones presenciales en las que se revisó que se estuviera siguiendo la metodología propuesta y se presentaron los hallazgos encontrados en la literatura por parte de cada uno de los equipos. Adicionalmente, se tuvo comunicación vía electrónica constante. Los equipos, después de presentar sus resultados ante el resto de los panelistas, prepararon sus recomendaciones y las enviaron a la metodóloga que coordinó el trabajo, quien a su vez preparó un documento con todas las recomendaciones. Dicho documento fue sometido a consideración de todos los panelistas por vía electrónica y las recomendaciones finales se realizaron por consenso; no hubo desacuerdos entre los miembros de los equipos.

El autor responsable de la publicación sometió a consideración ante el Comité de Investigación los temas que debían ser abordados en la guía y en conjunto se tomó la decisión final de generar recomendaciones por tipo de manifestación e incluir recomendaciones de manejo general.

Búsqueda bibliográfica

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se generaron una serie de preguntas de investigación para el manejo general de la enfermedad y para cada una de las manifestaciones de la enfermedad. Cada pregunta de investigación derivó en una o más de una búsqueda, dependiendo de su complejidad. Se utilizó la metodología PICO, que conlleva la realización de búsquedas indentificando claramente la población (P), la intervención (I), el comparador (C) y el desenlace (O). En resumen, la población blanco fueron pacientes con LES, las intervenciones y comparadores fueron todos los tratamientos que se presentan en el presente documento y los desenlaces fueron múltiples, tomando en consideración no solo los desenlaces más relevantes clínicamente como prevención del daño renal o disminución de su progresión, remisión tras la inducción, prevención de recaídas, resolución, control

o disminución de las manifestaciones de la enfermedad, sino también los relevantes para los pacientes, como fatiga y disminución del dolor. Las búsquedas se realizaron del año 2000 al año 2016, se limitó a adultos y, dada la escasez de literatura científica, no se limitó la búsqueda a publicaciones con poblaciones mexicanas, si bien los artículos con esta población tuvieron más peso en la generación de las recomendaciones. A falta de evidencia directa, muchas de las recomendaciones se realizaron con base en resultados de otras poblaciones.

Cada equipo recibió de parte de la responsable metodológica los mecanismos de búsqueda PICO correspondientes al tema que les fue asignado. Cada uno realizó la revisión de los artículos y, con base en la revisión de los artículos relacionados y la bibliografía citada en las publicaciones de interés, completaron la búsqueda. Los integrantes de los equipos verificaron que los artículos que serían utilizados para generar las recomendaciones contestaran las preguntas de investigación y cumplieran con los criterios de selección determinados con anterioridad por la Junta Directiva del CMR. Los desacuerdos en los equipos se resolvieron por medio de diálogo entre los miembros. Una vez revisada toda la literatura científica, se procedió a la redacción de las recomendaciones. A diferencia de la mayoría de las GPC mexicanas, que han utilizado los niveles de evidencia de Shekelle et al.¹⁵, para la redacción de las recomendaciones de esta GPC, de la calificación del grado de evidencia y de la fuerza de las recomendaciones, se utilizó el sistema GRADE¹⁶, que es el sistema que recomiendan en la actualidad los mismos autores que desarrollaron los niveles de evidencia con los que se había trabajado en los años previos en la nueva guía para el desarrollo de GPC¹⁷. El método de GRADE ha mostrado ser superior a los otros sistemas de evaluación de recomendaciones de GPC¹⁸ y ya ha sido adoptado por la colaboración Cochrane.

Calidad de la evidencia

La calidad del cuerpo de la evidencia utilizado para generar las recomendaciones se clasificó como muy baja, baja, moderada y alta, según sus características. La opinión de expertos no se consideró evidencia, por lo que se clasificó como evidencia de muy baja calidad. La asignación de calidad alta de evidencia significa que es poco probable que estudios futuros cambien la confianza en el efecto estimado; calidad moderada implica que es probable que estudios futuros tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y podrían cambiar el efecto estimado; calidad baja implica que es muy probable que investigaciones posteriores tengan un impacto importante en la confianza en el efecto estimado y es probable que cambie el efecto estimado y, por último, calidad muy baja implica que cualquier efecto estimado es muy incierto¹⁹.

Recomendación fuerte o débil o recomendación de buena práctica

Una vez realizada la evaluación de la calidad de la evidencia, se determinó si las recomendaciones eran fuertes o débiles. Se dice que cuando se emite una recomendación fuerte existe certeza de que las consecuencias deseables de la intervención sobrepasan sustancialmente las consecuencias indeseadas; por el contrario, en las recomendaciones débiles existe incertidumbre de que las consecuencias deseables de la intervención sobrepasen sustancialmente las consecuencias indeseadas o que sean similares¹⁹. Las recomendaciones que fueron consideradas importantes pero no pudieron ser calificadas en cuanto a calidad de evidencia ni fuerza de la recomendación fueron clasificadas como «de buenas prácticas»²⁰.

Resultados y discusión

Tratamiento del lupus eritematoso sistémico

No hay un tratamiento general para el LES debido a lo heterogéneo de su comportamiento y el manejo debe individualizarse con base en las características del paciente y la actividad de la enfermedad e incluso con la posibilidad de acceso a algunos fármacos como las terapias biológicas. El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides (GC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antimaláricos y diversos inmunosupresores. Con estos tratamientos se ha mejorado notablemente el pronóstico de los pacientes, aunque pueden ser frecuentes las recaídas, así como, en algunos casos, la falla terapéutica. Es necesario vigilar la toxicidad de dichos fármacos. El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión²¹ (ausencia de actividad clínica percibida) o, por lo menos, llevar al paciente a la actividad mínima posible^{22,23} que permita suspender los inmunosupresores y los GC o, por lo menos, mantenerlos en las dosis más bajas posibles para así evitar los efectos adversos asociados a ellos. Existen pacientes refractarios al tratamiento, que son aquellos que no responden al tratamiento estándar o que requieren una dosis inaceptable de GC para mantener la remisión²⁴. Antes de considerar que un paciente es refractario, se debe revisar cómo es su apego terapéutico y la presencia de daño acumulado que no sea susceptible de mejorar con el tratamiento^{25,26}.

Para efectos de estas recomendaciones, se entiende como lupus grave cuando los pacientes son tratados debido a manifestaciones potencialmente fatales como nefritis lúpica, afección neuropsiquiátrica, anemia hemolítica (Hb < 7 g/dL), trombocitopenia (<30.000 plaquetas)²⁷, vasculitis, hemorragia pulmonar, miocarditis, neumonitis lúpica, miositis graves, enteritis lúpica, pancreatitis lúpica, hepatitis lúpica, enteropatía perdedora de proteínas, queratitis grave, vasculitis retiniana, escleritis grave, neuritis óptica. Lupus no grave se entiende como afección a órgano menor (mucocutáneo, articular, serosas) y que no amerite tratamiento para manifestaciones de la enfermedad²⁸.

Como ya se mencionó, el tratamiento de LES debe ser individualizado y dependerá del tipo de manifestación, del o de los órganos o sistemas involucrados y de la gravedad de la enfermedad²⁶. Las clasificaciones de las manifestaciones de acuerdo con su gravedad se encuentran en la [tabla 1](#).

Tabla 1
Clasificación de las manifestaciones clínicas en el LES con base en el impacto que tienen sobre el paciente^{25,26}

Manifestaciones menores	Manifestaciones moderadas	Manifestaciones graves
-No suponen una amenaza para la función o la vida -No generan un daño irreversible o una secuela relevante (ej., fatiga, fiebre, artralgias, artritis leve o intermitente, algunas manifestaciones cutáneas y serositis leve) -Pueden ser tratadas con AINE, antimaláricos y GC a dosis bajas (tabla 3)	-No son una amenaza para la vida, pero sí generan limitación funcional (ej., artritis persistente, lesiones cutáneas graves o extensas, trombocitopenia leve y serositis moderada) -Pueden ser tratadas con GC a dosis bajas a medias, antimaláricos e inmunosupresores orales como metotrexato, leflunomida o azatioprina (tabla 3)	-Afectan a un órgano mayor y ponen en riesgo la vida o la función -Tienen riesgo de daño crónico con secuela orgánica importante (ej., glomerulonefritis lúpica, afección neurológica grave, hemorragia pulmonar, vasculitis, lupus ampolloso, etc. El tratamiento de estas manifestaciones puede ser con GC a dosis altas o con bolos de ciclofosfamida o ácido micofenólico u otros inmunosupresores

Generalidades del uso de fármacos

Las recomendaciones basadas en evidencia para cada tipo de manifestación que forman parte de la presente GPC para el manejo de LES se encuentran en los cuadros de recomendaciones de cada manifestación. Adicionalmente, en el siguiente apartado y en la [tabla 2](#) se presentan algunas generalidades sobre los grupos de fármacos más utilizados en el tratamiento de LES.

Glucocorticoides

Los GC son la piedra angular del tratamiento en LES. Es frecuente que se administren bolos de GC que, para fines de este documento y a menos que sea especificado de otra manera, serán definidos como la administración de dosis elevadas de esteroide por vía intravenosa. Generalmente se administra 1 g de succinato de metilprednisolona en un lapso de 2 h, administrando en promedio 3 bolos, uno cada día, por 3 días consecutivos. Si bien no hay un consenso sobre recomendaciones estandarizadas, en pacientes tratados con GC se deben evaluar las comorbilidades y factores de riesgo para eventos adversos y tratarlos si está indicado. Durante el tratamiento el paciente debe ser monitorizado en cuanto a peso corporal, presión sanguínea, edema periférico, insuficiencia cardíaca, lípidos y glucosa séricos y evaluación oftalmológica. Si el paciente tiene una dosis > 7,5 mg/día de prednisona y requiere tratamiento por más de 3 meses, se deberá iniciar tratamiento con suplemento de calcio y vitamina D. El uso de antirresortivos debe valorarse con base en factores de riesgo del paciente²⁹. Las consideraciones sobre su uso en el esquema de inducción a la remisión y de mantenimiento se presentan en la [tabla 3](#).

Antimaláricos

Los antimaláricos se han usado en el tratamiento del LES desde el siglo XIX y, aunque hay pocos estudios dirigidos a demostrar su eficacia, la evidencia actual hace que se recomiende el uso de hidroxiquina (HCQ) (de 200 a 400 mg al día) o cloroquina (de 150 a 300 mg al día) (no hay evidencia de que las dosis más altas sean más efectivas que las bajas y se deja al juicio del clínico la dosis oportuna). Los antimaláricos tienen efectos fotoprotectores, hipolipemiantes, antiangiogénicos, antitrombóticos y, además, inhiben la función del factor activador de células B y de la fosfolipasa A2, lo que permite que estén indicados en el tratamiento de lupus cutáneo, de LES con actividad leve a moderada, como tratamiento concomitante para prevenir recaídas y el daño a órganos mayores³⁰. Siempre que no haya contraindicaciones para el uso de antimaláricos, se recomiendan en todos los pacientes con LES. El uso de HCQ se asocia con una sobrevida libre de daño mayor a la de los que no la usaron (45,1 vs. 26,5%; $p < 0,001$) y se correlaciona de forma negativa con el daño acumulado medido mediante SLICC ($r = -0,22$; $p = 0,015$)³¹, disminuyendo la probabilidad de daño renal acumulado (HR 0,68; IC 95%: 0,53-0,93)³² (OR 0,38; IC 95%: 0,25-0,58)³³ en quienes los usan en comparación con los que no. También son útiles en la prevención de la morbilidad por aterosclerosis y en el manejo del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado a LES^{34,35}. Se ha reportado que la suspensión de HCQ aumenta el riesgo relativo de recaída 2,5 veces (IC 95%: 1,08-5,58) en un periodo de 6 meses³⁶. Para el monitoreo de eventos adversos debe realizarse una evaluación oftalmológica basal y, posteriormente, anual.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se recomiendan para el tratamiento de dolor e inflamación en enfermedades reumáticas. En el consenso del uso de AINE de la Sociedad Española de Reumatología y el CMR se recomienda

Tabla 2
Generalidades del uso de fármacos para el tratamiento de LES

Fármaco	Indicación según severidad	Indicaciones según manifestación	Recomendaciones de seguridad
Glucocorticoides	Leve X	Moderada X	Severa X
Cloroquina	X	X	Uso generalizado de acuerdo con tipo y severidad de la manifestación
Hidroxicloroquina	X	X	Músculo-esqueléticas, cutáneas, cardiovasculares, renales (para mantener remisión), hematológicas
Azatioprina		X	X
Metotrexato	X	X	Músculo-esqueléticas
Leflunomida	X	X	Músculo-esqueléticas
Micofenolato de mofetilo/Ac. micofenólico	X	X	X
Ciclofosfamida			Renaes, hematológicas, cardiopulmonares, gastrointestinales
Ciclosporina		X	X
Belimumab	X	X	Músculo-esqueléticas, cutáneas, manifestaciones generales
Rituximab			X
Inmunoglobulina			X
			Manifestaciones refractarias a tratamiento
			Manifestaciones refractarias a tratamiento
			Seguimiento metabólico del paciente, tensión arterial y peso
			Visita anual a oftalmología
			Visita anual a oftalmología
			Vigilar citometría hemática
			Vigilar función hepática y renal
			Vigilar función hepática y renal
			No usar durante el embarazo
			Uso con precaución en edad reproductiva debido a su asociación con disfunción gonadal; no usar durante el embarazo; vigilar citometría hemática
			Vigilar tensión arterial y función renal
			Vigilar en pacientes con depresión o ideación suicida; dar seguimiento a infecciones asociadas
			Dar seguimiento a infecciones asociadas; vigilar reacciones alérgicas durante la administración
			Vigilar tensión arterial; vigilar reacciones alérgicas a la administración

Tabla 3
Consideraciones sobre el uso de glucocorticoides en el en el esquema de inducción a la remisión y de mantenimiento de LES

Inducción a la remisión	Mantenimiento
La dosis inicial de GC (prednisona o equivalente) depende de la actividad del LES -Actividad baja: dosis bajas (<7,5 mg/día) -Actividad moderada: dosis intermedias (7,5–30 mg/día) -Actividad grave: dosis altas (30–100 mg/día o bolos con dosis >250 mg/día, habitualmente intravenosos de 1 a 5 días) ^{45,46}	Una vez que se logre la reducción de la actividad o la remisión, iniciar esquema de disminución. Habitualmente se inicia después de 6 semanas de uso de dosis altas ^a -Disminuir 10–20% cada 7–15 días hasta llegar a 30 mg/día -Posteriormente, disminuir 10% cada 15 días hasta la suspensión o continuar con dosis de mantenimiento (<7,5 mg/día) ^{29,46}

^a No existe un esquema estandarizado.

individualizar el uso con base en la variabilidad en la respuesta, los factores de riesgo de toxicidad gastrointestinal, cardiovascular, renal y hepática de cada paciente. No es posible considerar que un AINE sea mejor que otro (tanto tradicionales como COXIBS). Hay que evitar el uso simultáneo de más de un AINE, pues esto solo aumenta la toxicidad, pero no incrementa la eficacia (efecto de techo). En procesos agudos, se deben usar durante el menor tiempo posible a la dosis máxima recomendada y, en procesos crónicos, se deben usar a la dosis mínima necesaria para mantener la respuesta clínica deseada. Periódicamente se deben evaluar los

factores de riesgo, efectos adversos y la indicación de su uso. El uso concomitante con GC aumenta la toxicidad gastrointestinal. Se deben evaluar las interacciones con otros fármacos como antihipertensivos, hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, etc.³⁷.

Inmunosupresores

La mayor parte de los reumatólogos está de acuerdo con el uso de inmunomoduladores para el LES moderado a grave durante un periodo de terapia inmunosupresora intensa conocida como terapia de inducción, seguido por un periodo más largo de terapia de mantenimiento. Los 3 principales objetivos de la terapia de inducción son detener el daño, recuperar la función y controlar la actividad inmunológica. La terapia de mantenimiento se usa para consolidar la remisión y prevenir las recaídas con un programa de tratamiento que tenga un bajo riesgo de complicaciones y sea el más conveniente para el paciente, bajo el concepto actual de «tratamiento personalizado». Los fármacos tradicionalmente utilizados para estos objetivos son los siguientes:

- Ácido micofenólico (MMF): la dosis varía ampliamente dependiendo del órgano involucrado y de la gravedad de la manifestación; esta puede variar de 1 a 3 g. Los eventos adversos que deben vigilarse son citopenias, alteración en PFH, diarrea y teratogenicidad^{38–41}.
- Ciclofosfamida (CFM): la dosis puede variar de 500 a 1.000 mg/m² de superficie corporal. Los eventos adversos que deben vigilarse

son citopenias, infertilidad teratogenicidad, trastornos mieloproliferativos, cistitis hemorrágica y cáncer de vejiga⁴⁰.

- Azatioprina: la dosis varía entre 1 y 3 mg/kg/día y los eventos adversos que deben vigilarse son mielosupresión, hepatotoxicidad, trastornos linfoproliferativos y teratogenicidad^{41,42}.
- Metotrexato: puede utilizarse en dosis de 7,5 a 25 mg por vía oral o parenteral y los eventos adversos que deben vigilarse son mielosupresión, hepatotoxicidad, neumonitis, alopecia, estomatitis y teratogenicidad³⁹⁻⁴².
- Ciclosporina: se utiliza principalmente en nefropatía resistente y sus principales eventos adversos son hiperplasia gingival, hipertensión arterial, hirsutismo, insuficiencia renal y anemia⁴³.

Otros fármacos que se utilizan en el LES son los biológicos belimumab y rituximab. Belimumab se emplea en manifestaciones leves a moderadas como artritis, serositis o si hay afectación cutánea (ADNdc+ o consumo de C3/C4). Los eventos adversos más

comunes con este fármaco biológico es la depleción de linfocitos B. Rituximab también se utiliza cuando hay afección articular resistente a tratamiento convencional, hematológica, del sistema nervioso central o en nefritis resistente, y sus principales eventos adversos son alergia, enfermedad del suero y leucoencefalopatía multifocal progresiva⁴⁴.

Recomendaciones basadas en la revisión de la evidencia científica

Los siguientes cuadros muestran las recomendaciones producto de la revisión de la literatura y el trabajo en consenso de los participantes del grupo de trabajo que suscribe la presente GPC. En la [tabla 4](#) se presentan las recomendaciones para el manejo de las manifestaciones generales de LES y en las [tablas 5-10](#) se presentan las recomendaciones para el tratamiento de manifestaciones

Tabla 4
Recomendaciones para el manejo de las manifestaciones generales de LES

<i>Fatiga, dolor y fiebre</i>
<ul style="list-style-type: none"> -No se propone el uso de dehidroepiandrosterona ni aceite de pescado para el manejo de la fatiga⁴⁷⁻⁴⁹. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil) -Se propone considerar el uso de colecalfiferol 50.000 UI/semana para el manejo de la fatiga⁵⁰. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil) -Por su costo no debería considerarse el uso de abatacept, belimumab ni rituximab para el manejo de primera línea de fatiga⁵¹⁻⁵⁶. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) -No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de acupuntura, fototerapia, abordaje psicológico ni dieta en el tratamiento de dolor y fatiga en pacientes con LES^{48,49,57}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil) -El ejercicio tanto aeróbico como isotónico por al menos 15 min y 3 veces por semana es útil para disminuir la fatiga (medida por FSS) en pacientes con LES sin actividad de la enfermedad^{48,58,59}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)
<i>Diagnóstico diferencial de fiebre</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Es necesario primero descartar infección y efecto tóxico de medicamentos, respectivamente, antes de atribuir la manifestación a actividad de la enfermedad. Para determinar si la fiebre está asociada a actividad del LES se recomienda tomar en consideración que la fiebre por actividad suele cursar con niveles bajos de complemento, elevación de títulos de anti-ADN y elevación discreta de la PCR⁵⁷. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte). En pacientes sin datos iniciales de proceso infeccioso, se recomienda el uso de GC en dosis medias a altas (prednisona de 20 a 40 mg al día con respuesta en 1 a 5 días); si en 72 h no hay respuesta considerar una etiología diferente^{59,60}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)
<i>Biopsia</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Siempre que sea posible y no exista una contraindicación formal, deberá realizarse biopsia a los pacientes con datos sugestivos de nefritis lúpica para clasificar el tipo de glomerulonefritis y evaluar datos de actividad, cronicidad, cambios vasculares y tubulares^{7,61,62}. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) -En caso de recaída en la que se sospeche viraje de nefritis, o bien nefropatía cicatricial, debe plantearse la posibilidad de repetir la biopsia^{7,63,64}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)
<i>Vacunación</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Se recomienda registrar cuáles vacunas ha recibido el paciente con diagnóstico de LES y, de ser posible, la fecha de aplicación al momento del primer contacto del paciente con el especialista en reumatología. (Buena práctica) -Se recomienda establecer el grado de actividad de la enfermedad utilizando el SLEDAI (Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico), así como el tratamiento inmunosupresor vigente. (Buena práctica) -En pacientes con LES a quienes se les aplican vacunas, se recomienda la vigilancia de eventos temporalmente asociados a su aplicación, tales como hipertermia, eritema y dolor en el sitio de aplicación, que aparecen en las primeras 48 h⁶⁵. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte) -Se recomienda la inmunización contra virus de influenza tanto estacional como epidémica: -En pacientes con LES en remisión (SLEDAI 0) o con actividad leve (SLEDAI 2 a 4) a moderada (SLEDAI 4 a 8)⁶⁶⁻⁸⁰. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) -Cuando la dosis equivalente de prednisona sea menor a 20 mg/día⁶⁹. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) -En pacientes con LES que reciben tratamiento con MMF, metotrexato, azatioprina o CFM, a pesar de que estos pacientes pueden presentar una menor respuesta^{69,72,73,76}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) -Se recomienda la aplicación de la vacuna 23-valente contra la bacteria de neumococo en pacientes con LES en remisión o con actividad leve a moderada^{78,81-84}. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) -Se propone aplicar la vacuna cuadrivalente contra virus de papiloma humano en pacientes con LES: -Que tienen menos de 25 años de edad, sin antecedentes de trombofilias y sin otros factores de riesgo para trombosis (inmovilidad, tabaquismo, uso de hormonales)⁸⁵. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil) -Con dosis de prednisona menores a 10 mg/día^{85,86}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil) -Con inmunosupresores (MMF) a pesar de que estos pacientes pueden presentar una menor respuesta⁸⁵. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil) -Se recomienda la aplicación de la vacuna y refuerzo contra el virus de hepatitis B en pacientes con LES en remisión o con actividad leve (SLEDAI 2 a 4) a moderada (SLEDAI 4 a 8)⁸⁷. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) -Se recomienda la aplicación de la vacuna contra tétanos y <i>Haemophilus influenza B</i> y sus refuerzos en pacientes con LES: -En remisión, actividad leve (SLEDAI 2 a 4) a grave (SLEDAI >8)^{77,78}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) -Que reciben tratamiento con metotrexato, azatioprina o CFM, a pesar de que estos pacientes pueden presentar una menor respuesta⁷⁸. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil) -No se recomienda la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados como la vacuna contra herpes zóster en pacientes con LES con actividad de la enfermedad^{88,89}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)

Tabla 4
(continuación)

Fatiga, dolor y fiebre
Recomendaciones perioperatorias
- En pacientes programados para cirugía ortopédica u otros tipos de cirugía con riesgos similares como laparoscopias (funduplicatura, apendicectomía, colecistectomía) se recomienda ⁹⁰⁻⁹² (calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte): Previo a la cirugía la calificación de la escala de SLEDAL se encuentre entre 0 y 3 para poder realizar la cirugía Los pacientes con riesgo quirúrgico ASA IV o V no sean operados hasta que sus condiciones generales mejoren Los pacientes con LES antes de ser operados tengan cultivos de orina y de orofaringe negativos sin ningún síntoma ni signo de infección activa - Se propone suspender los AINE al menos 3 a 4 veces su vida media o bien 2 a 3 días antes de la cirugía ortopédica (sobre todo la que involucra tendones y tejidos blandos) y reiniciar solo cuando la cicatrización ha ocurrido (6 semanas al menos) ⁹³ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
- En pacientes que reciben tratamiento con GC que serán intervenidos quirúrgicamente, se propone administrar de la siguiente manera de acuerdo con el tipo de cirugía ⁹⁴ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil): 25 mg de hidrocortisona (o la dosis equivalente de GC), dosis única el día de la cirugía en cirugía menor (por ejemplo, plastia de pared abdominal, colonoscopia) De 50 a 75 mg de hidrocortisona (o la dosis equivalente de GC) el día de la cirugía y a las 24 h regresar a la dosis usual en cirugía moderada (colecistectomía, hemicolectomía) De 100 a 150 mg de hidrocortisona (o la dosis equivalente de GC) el día de la cirugía y a las 24 h regresar a la dosis usual en cirugía mayor (cirugía cardiotorácica mayor, Whipple)
- Se recomienda realizar el manejo de los fármacos que alteran la hemostasia de la siguiente manera ⁹⁵⁻⁹⁷ (calidad de la evidencia moderada, recomendación débil): Ácido acetilsalicílico y clopidogrel: suspender 7 días antes de la cirugía y reiniciar de 24 a 48 h posteriores al evento Dipiridamol: suspender de 7 a 14 días antes de la cirugía Anticoagulantes directos DOAC (rivaroxaban, dabigatran y apixaban): suspender de 24 a 48 h antes de la cirugía Heparina no fraccionada: suspender de 4 a 6 h previas a la cirugía Heparina de bajo peso molecular: suspender al menos de 12 a 18 h previas al evento quirúrgico y reiniciar 48 a 72 h posteriores al evento Warfarina: suspender 5 días antes de la cirugía. Para cirugía electiva, se propone que los pacientes que utilicen warfarina tengan un <i>international normalized ratio</i> menor a 1,5 <i>international normalized ratio</i> INR de más de 1,8 se recomienda aplicar 1 mg de vitamina K intravenosa ⁹⁵⁻⁹⁷ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)
- En caso de cirugía de urgencia se recomienda aplicar 5 mg de vitamina K intravenosa o plasma fresco congelado, aplicar de inicio 2 unidades de Protombinex-HT ⁹⁵⁻⁹⁷ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)
- Con relación a los pacientes que no usan anticoagulante y que van a requerir cirugía mayor, se propone la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular 12 h antes de la cirugía y extender hasta 35 días después ⁹⁵⁻⁹⁷ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)
- En pacientes con lupus grave que sean intervenidos con cirugía ortopédica (como cadera y rodilla) se recomienda continuar la dosis actual de MMF, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus ⁹⁸ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
- En pacientes con lupus no grave que sean operados mediante cirugía ortopédica (como cadera y rodilla), se recomienda suspender el MMF, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus una semana antes de la cirugía y reiniciar 5 días después, en ausencia de infección o complicaciones en la cicatrización ^{98,99} . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
- Se recomienda continuar la dosis actual de metotrexato, HCQ, antimaláricos, sulfasalazina durante el perioperatorio ^{98,99} . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
- En cirugía de cadera, se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro a dosis convencional un día antes de la cirugía y continuar 5 a 7 días después de la cirugía ⁹² . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
- En pacientes que utilicen rituximab, se recomienda programar la cirugía en el mes 7 posterior a su aplicación ⁹⁹ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
- En pacientes que utilicen belimumab, se recomienda programar la cirugía en la semana 5 posterior a su aplicación ⁹⁹ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)

renales, cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, hematológicas y gastrointestinales.

Necesidades de investigación

El LES, al ser una enfermedad poco frecuente, es motivo de investigación con menor frecuencia que otras enfermedades, por lo tanto, existe una necesidad importante de evidencia sobre tratamientos efectivos que a la vez condicionen la menor tasa de eventos adversos. El panel de trabajo identificó una serie de brechas en el conocimiento para recomendar a los clínicos, investigadores y a la industria farmacéutica que dirijan sus esfuerzos a estas necesidades de investigación y así ofrecer cada vez mejores tratamientos a los pacientes que presentan esta enfermedad.

1) De forma general, es necesario diseñar:

- a) Estudios con cohortes prospectivas multicéntricas a nivel nacional.
- b) Estudios comparativos con poblaciones de otros países.
- c) Ensayos clínicos controlados en lo que respecta al tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus.

2) Existe necesidad de ensayos clínicos para el tratamiento de las manifestaciones articulares en LES.

3) Se requiere más evidencia de la eficacia y seguridad de tacrolimus en LES grave, antagonistas de calcio y medicamentos inmunosupresores (MMF y CFM) en pacientes con hipertensión pulmonar, CFM, azatioprina, micofenolato de mofetilo, danazol, antimaláricos en el tratamiento de pacientes con LES y trombocitopenia o anemia hemolítica, de CFM para síndrome hemofagocítico y púrpura trombocitopénica trombótica, aplicación de múltiples vacunas en la misma visita y la aplicación de vacuna contra el tétanos, cuadrivalente recombinante contra el virus del papiloma humano, virus de la hepatitis B y el herpes zóster en pacientes con actividad moderada y severa de la enfermedad.

4) La evidencia terapéutica del uso de la esplenectomía requerirá más evidencia de estudios retrospectivos, ya que es poco factible la realización de un ensayo clínico controlado.

5) Es necesario contar con estudios sobre la duración óptima de los tratamientos y esquemas de disminución de dosis una vez alcanzada la remisión de la sintomatología.

6) Hacen falta estudios con mayor poder estadístico en afección gastrointestinal en lupus, ya que los actuales son series de casos.

Tabla 5
Recomendaciones para manifestaciones renales

<i>Nefritis en pacientes mexicanos (latinos, mesoamericanos)</i>
–En esta población se recomienda tratamiento de inducción a la remisión con MMF (2 a 3 g/día) o CFM (1 g/m ² de superficie corporal por mes) ^{100,101} . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)
<i>Nefritis I y II</i>
–Se recomienda el tratamiento con inmunosupresor en el caso de nefritis I y II que curse con deterioro de la función renal, sedimento activo o proteinuria ≥ 1 g/día ^{102–104} . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil) –Para el tratamiento de la nefritis I o II, valorando toxicidad/beneficio, se podría usar azatioprina (de 1 a 2 mg/kg/día), MMF (de 1 a 2 g/día) o CFM (de 0,750 a 1 g/m ² de superficie corporal por mes), aunado a GC, en dosis medias (0,5 g/kg prednisona) con reducción gradual, por un periodo mínimo de 6 meses ¹⁰³ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
<i>Tratamiento de inducción para nefritis III/IV y V con componente proliferativo</i>
–Los pacientes con nefritis III/IV y V con componente proliferativo requieren un esquema de tratamiento de inducción a la remisión que puede consistir en MMF (2 a 3 g/día) o CFM (bolos mensuales de 1 g/m ² superficie corporal o dosis reducida de acuerdo con Euro lupus), aunado a esteroides en reducción gradual, por un periodo mínimo de 6 meses ^{105–108} . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –En caso de no respuesta a estos esquemas, se recomienda optar por el uso de rituximab, tacrolimus, azatioprina o terapia combinada con diferentes blancos terapéuticos ^{107,109–113} . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Los GC deben usarse en bolos (1 g metilprednisolona por 3 días) o por vía oral (de 0,5 a 1 g/kg de prednisona) como tratamiento inicial concomitante, con reducción gradual ⁷ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)
<i>Nefritis tipo V sin componente proliferativo</i>
–Se debe considerar el uso de MMF (de 2 a 3 g/día) o azatioprina (de 1 a 3 mg/kg) ^{100,112,115} . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –Se puede considerar el uso de tacrolimus, ciclosporina A, ciclofosfamida o rituximab en pacientes refractarios a tratamiento ^{110,116,117} . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)
<i>Terapia de mantenimiento para nefritis III/IV y V con componente proliferativo</i>
–Se debe considerar el uso de MMF (de 2 a 3 g/día) o azatioprina (de 1 a 3 mg/kg/día) a largo plazo (18 meses como mínimo de seguimiento) ^{114,118,119} . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –En pacientes con intolerancia a MMF o azatioprina se puede considerar el uso de CFM trimestral, tacrolimus, ciclosporina A o rituximab ¹¹⁰ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)
<i>Nefritis rápidamente progresiva/con medias lunas celulares</i>
–Se recomienda manejo de inducción con CFM 750 a 1 g/m ² de superficie corporal mensual, o bien, MMF (de 2 a 3 g/día por 6 meses). Ambas opciones con administración de bolos de metilprednisolona 1 g/día por 3 días o prednisona en dosis altas (1 g/kg/día con reducción gradual según evolución) ^{120,121} . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Se recomienda tacrolimus en dosis de 0,1 a 0,15 mg/kg/día vía oral en 2 dosis divididas, titulado para mantener los niveles mínimos de 6 a 8 ng/ml por 12 h, debiendo ser considerado como tratamiento de inducción alternativo a CF IV o MMF ¹²¹ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Puede considerarse el uso de rituximab ^{122,123} o terapia dirigida a diferentes blancos terapéuticos ¹²⁴ en el manejo de casos refractarios, valorando riesgo sobre beneficio. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil) –El tratamiento de mantenimiento puede ser con MMF (de 2 a 3 g/día), azatioprina (de 2 a 3 mg/kg/día) y prednisona en dosis de reducción ¹¹⁴ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)
<i>Manejo adyuvante</i>
–Se recomienda control de peso en pacientes obesos debido a los beneficios para evitar la progresión de la enfermedad renal y control de la presión arterial ¹²⁵ . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –Se recomienda el uso de IECA y ARAII como antiproteínúricos ^{125,126} . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –Se recomienda el control estricto de la presión arterial con metas por debajo de 130/80 mmHg y control de otros factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo ^{125,127} . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –Se recomienda el control de la dislipidemia, con metas de colesterol LDL < 100 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl ¹²⁵ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Se recomienda HCQ 5mg/kg/día de forma permanente para disminuir la probabilidad de recaída renal ^{128–130} y por sus beneficios sobre la dislipidemia ¹³¹ . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte)
<i>Vigilancia periódica de la respuesta</i>
–El monitoreo de la respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica debe individualizarse y se acepta que las herramientas más útiles para ello son el análisis del sedimento urinario, proteinuria en 24 h o el cociente Pr/Cr, creatinina sérica, complemento y anticuerpos anti–ADN doble cadena ^{103,125} . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –Se recomienda vigilancia mensual durante el periodo de inducción a remisión y trimestral para el mantenimiento ^{103,132} . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte)
<i>Tratamiento de las recaídas</i>
Se recomienda repetir tratamiento de inducción a la remisión previamente eficaz ¹²⁵ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)
<i>Manejo con terapia sustitutiva y trasplante renal</i>
–En pacientes con insuficiencia renal crónica por nefritis lúpica, se recomienda el trasplante renal como la mejor opción de tratamiento a largo plazo ¹³³ . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –Se recomienda la hemodiálisis como primera opción de terapia sustitutiva en pacientes con insuficiencia renal crónica por nefritis lúpica, ya que la diálisis peritoneal se ha asociado a mayor número de complicaciones y mortalidad por los inmunosupresores ¹³⁴ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)
<i>Nefritis lúpica en pacientes deseando embarazo</i>
–Se recomienda que cualquier mujer que desee un embarazo se encuentre en remisión de la enfermedad por lo menos 6 meses antes de concebir ¹³⁵ . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –No se recomienda el embarazo si la creatinina está por arriba de 2,8 mg/dl o existe evidencia clara de actividad ¹³⁶ . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte) –En pacientes con nefritis lúpica recomendamos el cambio de medicamentos inmunosupresores y antihipertensivos a aquellos permitidos en el embarazo para el mantenimiento de la remisión y para evitar recaídas ^{5,137} . (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte)

Tabla 6
Recomendaciones para manifestaciones cardiovasculares

Pericarditis
<p>–AINE: En los casos de pericarditis leve, aguda o crónica, con o sin derrame, se recomienda el uso de aspirina (500 mg vía oral cada 12 h) o indometacina (50 mg cada 12 h vía oral) o ibuprofeno (600 mg cada 8 h vía oral) hasta la mejoría de los síntomas clínicos^{26,138}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Glucocorticoides: En el caso de las pericarditis agudas o crónicas con derrame pericárdico, se recomienda el uso de prednisona (0,5 mg/kg/día) en pacientes cuya manifestación inicial sea pericarditis de leve a moderada. En el caso de pericarditis grave o constrictiva se recomiendan bolos de metilprednisolona (1 g/día por 3 días)¹³⁹⁻¹⁴³. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Colchicina: En pacientes con pericarditis recurrente o de reciente inicio se recomienda el uso de 1 mg de colchicina en combinación con tratamiento convencional de esteroides e inmunosupresores hasta alcanzar la remisión. Para evitar recaída de pericarditis se recomienda la adición de colchicina (1 mg por día durante al menos un mes)^{140,144,145}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)</p> <p>–Cirugía: Se recomienda cirugía de pericarditis en caso de pericarditis resistente a tratamiento o tamponade que no responde a tratamiento farmacológico. (Buena práctica)</p>
Miocarditis
<p>–Esteroides: Se recomienda uso de GC en bolos, metilprednisolona (1 g/día por 3 días) en casos de miocarditis graves con arritmias, fracción de eyección ventricular de <55% y la administración de prednisona (de 0,5 a 1 mg/kg/día) después de la administración de bolos¹⁴⁶. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)</p> <p>–Antimaláricos: Se recomienda el uso de HCQ a dosis de 200 a 400 mg/día, o cloroquina (de 150 a 300 mg/día) para la etapa de mantenimiento¹⁴⁶. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Ciclofosfamida: En el caso de manifestación grave con arritmias o fracción de eyección ventricular de menos del 40%, se recomienda el uso de CFM intravenoso a dosis de 0,5 a 1 g/m² de superficie corporal por 3 a 10 meses como primera línea de tratamiento en forma conjunta con esteroides¹⁴⁷. Con base en la experiencia del panel de expertos, se recomienda administrar por lo menos 3 meses esperando respuesta; en caso de no haberla, suspender para evitar riesgo de toxicidad y, en caso de responder, se recomienda un mínimo de 6 meses de tratamiento. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>Ácido micofenólico: Se recomienda el uso de MMF a dosis de 2 g/día en dosis divididas, como terapia de mantenimiento después de CFM intravenoso, para reducir las recaídas¹⁴⁶. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)</p> <p>–Azatioprina: Se recomienda el uso de azatioprina (de 2 a 3 mg/kg/día) como terapia de mantenimiento después de CFM en aquellos pacientes con intolerancia a MMF¹⁴⁶ y vigilar citopenias (BH). (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Gamaglobulina: En el caso de las miocarditis complicadas, se recomienda el uso de gamaglobulina a dosis de 400 mg/kg/día por 5 días en aquellos pacientes que han fallado a la terapia de inducción estándar con esteroides orales o intravenosos y CFM¹⁴⁶. La aparición de hipertensión durante la infusión, así como reacciones anafilácticas, deberán ser consideradas. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p>
Hipertensión pulmonar
<p>–Esteroides: Se recomienda uso de GC a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día por 4 semanas con reducción gradual a dosis mínimas de 5 mg diarios para mantenimiento o hasta su suspensión^{148,149}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte). El uso de bolos de metilprednisolona a dosis de 1 g/día por 3 días se ha propuesto en casos graves cuando coinciden con afección a otros órganos y recaídas^{150,151}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)</p> <p>–Ciclofosfamida: Se recomienda el uso de CFM a dosis de 600 mg/m² de superficie corporal por 3 a 6 meses como tratamiento inmunosupresor asociado a GC, vasodilatadores, diuréticos y otras medidas de soporte^{150,152}. Otros esquemas propuestos son de 500 a 1.000 mg/m² de superficie corporal de forma mensual por 3 a 6 meses¹⁴⁹. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Ácido micofenólico: Se recomienda MMF (de 2 a 3 g/día) como mantenimiento posterior a CFA o en caso de intolerancia o contraindicación a CFA IV¹⁵¹. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Inhibidores de canales de calcio: No puede recomendarse el uso de inhibidores de canales de calcio debido a que no hay suficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad en hipertensión pulmonar asociada a LES^{153,154}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Prostanoides: En pacientes con clase funcional III y IV según la clasificación de NYHA, se recomienda el uso de epoprostenol administrado vía intravenosa por catéter venoso central con bomba de infusión continua a dosis de 2 a 40 ng/kg/min por 3 a 6 meses, iniciando con 2 a 4 ng/kg min e incrementando la dosis paulatinamente¹⁵³⁻¹⁵⁶. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte). Se recomienda el uso de teprostitil a dosis de 1,25 a 2,5 ng/kg/min vía intravenosa por bomba de infusión continua con incremento de 1,25 a 2,5 mg cada 1 a 2 semanas, a dosis máxima de 22,5 ng/kg/min por 12 semanas en pacientes con LES y con clases III y IV según la NYHA^{153,154,157}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil).</p> <p>–Antagonistas de receptores de endotelina: Se recomienda el uso de bosentan a dosis de 62,5 mg 2 veces al día por 4 semanas con seguimiento 125 mg 2 veces al día por 3 a 12 meses en forma conjunta con GC e inmunosupresores como manejo de primera línea en pacientes con clase funcional II y III según la NYHA^{153,158,159}. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte). No se recomienda el uso de sitaxentan y ambrisentan ya que no cuentan con evidencia de eficacia y seguridad en el manejo de HAP en LES¹⁵³. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte).</p> <p>–Inhibidores de fosfodiesterasa (PDE-5)^a: Se recomienda el uso de sildenafil a dosis inicial de 20 mg 3 veces al día; se puede incrementar gradualmente a 80 mg 3 veces al día de acuerdo con la tolerancia del paciente para mejores resultados a largo plazo o como manejo de primera línea en pacientes con HAP y clase funcional II y III según la NYHA^{158,159}. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte). Se recomienda considerar su uso en pacientes con clase funcional IV¹⁵⁸⁻¹⁶¹. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil). –En pacientes con hipertensión pulmonar con clase funcional III y IV según la NYHA, se recomienda utilizar a dosis de 20 mg/día con incremento gradual hasta 40 mg/día de acuerdo con tolerancia en el paciente, como terapia de segunda línea y en combinación con terapia inmunosupresora^{149,153,158,159}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil). No se recomienda el uso de vardenafil por falta de evidencia para el tratamiento de la hipertensión pulmonar¹⁵⁹. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)</p> <p>–Terapia combinada: No se recomienda la terapia combinada con vasodilatadores, inhibidores de PDE-5 y antagonistas de receptores de endotelina-1 en pacientes con LES por falta de evidencia^{153,154}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)</p>

^a El IPP de sildenafil en México no tiene indicación para hipertensión pulmonar y solo se encuentran disponibles las presentaciones de 50 y 100 mg. Se pueden ajustar las dosis o iniciar con la dosis más baja de la fracción de tabletas de 50 y 100 que son 25 mg.

Tabla 7
Recomendaciones para manifestaciones pulmonares

<i>Pleuritis con o sin derrame pleural</i>
<ul style="list-style-type: none"> –AINE: Se recomienda el uso de AINE como grupo de tratamiento, preferentemente naproxeno en dosis de 250 a 500 mg cada 12 h por 1 a 2 semanas, aunque cualquier AINE es aceptable. Se recomienda evaluar contraindicaciones a los AINE (gastrointestinales, insuficiencia renal, hipertensión arterial sistémica en descontrol, insuficiencia cardiaca)^{162,163}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Glucocorticoides: Están indicados cuando no existe respuesta terapéutica con AINE por un lapso de 1 a 2 semanas. Recomendamos el uso de prednisona en dosis de 20 mg al día y reducción en un lapso de 2 a 3 semanas^{162,163}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Otros inmunosupresores: No se recomienda su uso debido a la falta de evidencia ya que rara vez se requieren en este contexto. (Recomendación de buena práctica)
<i>Neumonitis lúpica aguda</i>
<ul style="list-style-type: none"> –Glucocorticoides: Se recomienda el uso de prednisona en dosis de 1 mg/kg/día por 3 días y evaluar respuesta clínica; si no existe, entonces considerar bolos de metiprednisolona en dosis de 1 g/día por 3 días¹⁶⁴. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Ciclofosfamida: En casos refractarios al uso de GC, se puede considerar la utilización de CFM en bolos mensuales (de 0,5 a 1 g/m² de superficie corporal; de 3 a 6 bolos mensuales) vigilando efectos tóxicos (cistitis hemorrágica, mielotoxicidad, infecciones). Premedicar con hidratación, antiemético y MESNA¹⁶⁴. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil) –Inmunoglobulina intravenosa: Se recomienda considerar para casos refractarios o con contraindicación para tratamiento con inmunosupresores a una dosis de 2 g/kg durante 5 días (400 mg/kg/día)¹⁶³⁻¹⁶⁵. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
<i>Neumopatía intersticial crónica en lupus eritematoso sistémico</i>
<ul style="list-style-type: none"> –Medidas generales: Se debe suspender el tabaquismo, considerar oxígeno suplementario por razón necesaria y esquema de vacunación para influenza y neumococo¹⁶⁵. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Glucocorticoides: Se recomienda el uso de prednisona en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día, monitorizar sintomatología respiratoria y capacidad de difusión de monóxido de carbono para definir respuesta y vigilar la presencia de efectos adversos (infecciones, osteoporosis, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus secundaria)¹⁶⁶. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Inmunosupresores: Se recomienda utilizar, como ahorradores de esteroides, CFM en bolos mensuales, azatioprina, MMF¹⁶⁷. La azatioprina y el MMF se utilizan a las dosis habituales en los casos leves a moderados. La CFM en bolos mensuales de 0,5 a 1 g/m² de superficie corporal (de 6 a 12 meses) se reserva para los casos graves^{165,166}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Rituximab: Se recomienda utilizar rituximab en casos refractarios a las dosis habituales de 375 mg/m² de superficie corporal en 4 dosis semanales o 1 g dosis total por aplicación en 2 aplicaciones separadas por 15 días una de la otra^{165,166}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)
<i>Hemorragia pulmonar por lupus eritematoso sistémico</i> ¹⁶⁵
<ul style="list-style-type: none"> –Glucocorticoides: Se recomienda el uso de bolos de metilprednisolona a dosis de 1 g por día durante 3 a 5 días^{168,169}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Inmunosupresores: Se recomienda el uso de bolos de CFM a dosis de 0,5 a 1 g/m² de superficie corporal (de 6 a 12 bolos mensuales)^{169,170}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte). Se recomienda el uso de MMF (de 2 a 3 g/día) y de azatioprina (de 2 a 3 mg/kg/día)^{168,170}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte). Se recomienda el uso de rituximab con o sin bolos de CFM para casos refractarios o con intolerancia a los bolos de CFM¹⁷¹. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte) –Inmunoglobulina intravenosa: Se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa en casos refractarios al tratamiento habitual en dosis 2 g/kg en infusión para 5 días (400 mg/kg/día)¹⁷⁰. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte) –Factor VIIa recombinante activado: Considerar el uso de factor VIIa recombinante en casos refractarios¹⁷². (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil) –Antibióticos: En caso de hemorragia pulmonar asociada a procesos infecciosos pulmonares, se recomienda la realización de cultivos de secreción bronquial y la cobertura antibiótica en los casos necesarios¹⁷⁰. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)

Tabla 8
Recomendaciones para manifestaciones neurológicas

<i>Recomendaciones generales</i> ¹⁶⁵
<p>–El paciente con LES y alguna manifestación neurológica o psiquiátrica debe ser estudiado de la misma forma que un paciente sin lupus²⁶. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Según la manifestación neurológica o psiquiátrica que presente el paciente, debe realizarse electroencefalograma, velocidades de conducción nerviosa, electromiografía, punción lumbar, pruebas neuropsicológicas, potenciales evocados somatosensoriales y resonancia magnética nuclear de encéfalo o espinal incluyendo secuencias convencionales T1/T2 y FLAIR, así como secuencias con gadolinio en T1¹⁷³. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p>
<i>Disfunción cognitiva</i> ¹⁶⁵
<p>–Se recomienda el manejo de factores asociados como la ansiedad, la depresión y el control de factores de riesgo cardiovascular, así como el apoyo psicológico, debido a que pueden prevenir un mayor deterioro cognitivo¹⁷⁴. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p>
<i>Convulsiones</i> ¹⁶⁵
<p>–Antiepilépticos: Los antiepilépticos se recomiendan cuando existen convulsiones recurrentes o cuando se presentan por lo menos 2 episodios dentro de las primeras 24 h o hay actividad epileptógena en el electroencefalograma¹⁷⁵. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Metilprednisolona: Para las convulsiones refractarias asociada a actividad del LES, se recomienda metilprednisolona intravenosa (1 g/día por 3 días), seguida de prednisona (1 mg/kg/día por no más de 3 meses) y disminución de acuerdo con la actividad de la enfermedad¹⁷⁶. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Ciclofosfamida: De manera concomitante se recomienda la CFM intravenosa 0,75 g/m² de superficie corporal cada mes durante 12 meses¹⁷⁶. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p>
<i>Neuropatía periférica, mielopatía y neuritis óptica</i> ¹⁶⁵
<p>–Metilprednisolona: Se recomienda utilizar metilprednisolona intravenosa a 1 g/día por 3 días, seguida de prednisona (1 mg/kg/día por no más de 3 meses) y disminución de acuerdo con la actividad de la enfermedad¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Ciclofosfamida: De manera concomitante se recomienda la CFM intravenosa 0,75 g/m² de superficie corporal cada mes durante 12 meses¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>Inmunoglobulina: Puede utilizarse inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 g/kg dividida en 5 días^{177,178,180-182}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)</p>
<i>Trastornos del movimiento (corea)</i> ¹⁶⁵
<p>–Antiplaquetarios: Se recomienda el uso de aspirina en la corea asociada a anticuerpos antifosfolípido y la anticoagulación en la corea asociada al síndrome de anticuerpos antifosfolípido¹⁸³⁻¹⁸⁶. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Antagonistas de dopamina: Se recomienda la terapia sintomática con antagonistas de dopamina¹⁷⁵. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Otros: Hay reportes de casos que recomiendan que la metilprednisolona, la CFM, la azatioprina, y el rituximab pueden ser una opción terapéutica en pacientes refractarios^{183,187}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p>
<i>Psicosis</i> ¹⁶⁵
<p>–Prednisona: Se recomienda la prednisona a 1 mg/kg por día durante 8 semanas con disminución gradual hasta 5 mg al día¹⁸⁸. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Ciclofosfamida: Se recomienda el uso concomitante de CFM intravenosa a dosis de 0,75 g/m² de superficie corporal cada mes durante 6 meses^{188,189}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p>

Tabla 9
Recomendaciones para manifestaciones hematológicas

<i>Trombocitopenia</i>
<p>–Glucocorticoides: En casos de trombocitopenia se recomienda 1 mg/kg/día de prednisona (o su equivalente) hasta obtener cifras plaquetarias por arriba de 100.000 cel/mcl sin datos de sangrado e ir disminuyendo la dosis de GC hasta suspenderse y añadir algún otro inmunosupresor para disminuir el riesgo de recaída¹⁹⁰⁻¹⁹². (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte). En casos de trombocitopenia grave (menos de 15 × 10⁹/cel/mcl) o con datos de sangrado que pongan en riesgo la vida, se recomienda el uso de bolos de metilprednisolona (1 g/24 h, intravenoso, por 3 a 5 días, según la gravedad del cuadro) para obtener respuestas más rápidas, asegurándose de continuar a dosis de entre 0,5 y 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente para evitar el riesgo de recaídas. Se recomienda continuar con estas dosis hasta obtener cifras mayores de 50.000 cel/mcl y considerar algún otro inmunosupresor añadido¹⁹⁰⁻¹⁹². (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Inmunoglobulina intravenosa: Se recomienda como terapia de rescate únicamente en pacientes con pobre respuesta a GC (es decir, que hayan recibido bolos de metilprednisolona por 3 a 5 días o prednisona o su equivalente, a 1 mg/kg/día por más de 4 semanas y las cifras plaquetarias no sobrepasen 50.000 cel/mcl o datos de sangrado activo que pongan en peligro la vida). Se recomienda en dosis de 1 g/kg de peso en el día 1 y el día 2. La respuesta suele ser transitoria (promedio 10 días)¹⁹³⁻¹⁹⁶. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Danazol: Se recomienda su uso como terapia conjunta al tratamiento con GC orales, a una dosis de 200 a 800 mg/día según la gravedad de la trombocitopenia^{197,198}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Antimaláricos: Se recomienda su uso como terapia adjunta a los GC orales a dosis entre 200 y 400 mg/día según la gravedad de la trombocitopenia¹⁹⁹. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Biológicos (rituximab): Se recomienda su uso principalmente ante la falla al tratamiento con otros inmunosupresores. Se puede utilizar el esquema de 375 mg/m² superficie corporal intravenoso cada semana por 4 semanas o el esquema de 1 g intravenoso en día cero y día 15. La mejor respuesta se observa al asociarse con GC orales 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente y con dosis de descenso en 3 meses o menos^{200,201}. (Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte). También se recomienda considerar el esquema con dosis bajas que consiste en 100 mg intravenosos en los días 0, 7, 14 y 21 (es decir 4 dosis, una por semana)^{200,201}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación débil)</p> <p>–Esplenectomía: Se recomienda su uso principalmente en el escenario en el que la trombocitopenia ha sido refractaria a diversos tratamientos inmunosupresores (es decir, última línea)²⁰²⁻²⁰⁵. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Ciclofosfamida: Se recomienda su uso, principalmente, en pacientes que no han respondido al tratamiento previo; incluso se puede utilizar como rescate posterior a esplenectomía. Se recomiendan dosis de 500 mg a 1,2 g/mes intravenoso por 3 a 6 meses, según la gravedad de la trombocitopenia y la respuesta clínica. En pacientes muy dependientes de GC, se puede considerar como agente ahorrador de este grupo de medicamentos²⁰⁶⁻²⁰⁸. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Micofenolato de mofetil: Se recomienda su uso ante pacientes refractarios al resto de las líneas de tratamiento. La dosis habitual es entre 1 y 2,5 g/día, según tolerancia y respuesta clínica^{38,209}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Azatioprina: Se recomienda su uso en pacientes refractarios al resto de las líneas de tratamiento. La dosis recomendada va de 0,5 a 2 mg/kg/día, según tolerancia y respuesta^{190,210,211}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Eltrombopag: No se recomienda su uso de manera rutinaria por falta de evidencia^{212,213}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)</p> <p>Transfusión de concentrados plaquetarios: Se recomienda su uso en pacientes con recuentos plaquetarios por debajo de 10.000 cel/mcl sin importar si hay o no datos de sangrado o cifras por debajo de 50.000 cel/mcl con sangrado activo. Por arriba de 50.000 cel/mcl, se recomienda solo en caso de sangrado activo que ponga en riesgo la función o la vida. Idealmente cualquier paciente que vaya a ser tratado con un procedimiento invasivo menor (por ejemplo, colocación de catéteres centrales, toracocentesis, etc.) se requieren al menos 50.000 cel/mcl. Con procedimientos como intervenciones quirúrgicas o procedimientos con mayor riesgo de sangrado (biopsia renal, por ejemplo), mantener de preferencia cifras por arriba de 100.000 cel/mcl²¹⁴. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p>

Tabla 9
(continuación)

Anemia hemolítica autoinmune
<p>–Biológicos (rituximab): Se recomienda su uso principalmente ante la falla al tratamiento con otros inmunosupresores. Se puede utilizar el esquema de 375 mg/m² de superficie corporal (intravenoso) cada semana por 4 semanas o esquema de 1 g intravenoso en día cero y día 15^{215,216}. (Calidad de la evidencia buena, recomendación fuerte). Puede considerarse el esquema a dosis bajas que consiste en 100 mg intravenosos en los días 0, 7, 14 y 21 (4 dosis, una por semana). La mejor respuesta de este esquema se observa al asociarse con GC orales 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, con dosis de descenso en 3 meses o menos²¹⁵⁻²¹⁹. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Glucocorticoides: Para tratar de obtener respuestas rápidas (en aprox 48 a 72 h) en situaciones en donde la anemia ponga en riesgo la vida, se recomienda el uso de bolos de metilprednisolona intravenosa (1 g al día, de 3 a 5 días, según la gravedad de la anemia). Se recomienda que al pasar el GC a vía oral (1 mg/kg/día prednisona o su equivalente), se mantenga esta dosis por 4 semanas al menos y posteriormente el descenso sea lento y paulatino para evitar recaídas, hasta tener algún otro inmunosupresor y la cifra de hemoglobina sea estable y mayor de 7 g/dL^{43,220-223}. (Calidad de la evidencia buena, recomendación fuerte)</p> <p>–Azatioprina: Se recomienda su uso como agente ahorrador de GC y en los casos en los que existan recaídas al retiro o descenso de los mismos en dosis de 0,5 a 2 mg/kg día, según tolerancia y respuesta clínica^{211,224}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>–Danazol: Se recomienda en pacientes refractarios en dosis de 200 a 800 mg/día, pero en coadyuvancia con otro inmunosupresor^{197,225-227}. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p> <p>Inmunoglobulina intravenosa: No se recomienda su uso por falta de evidencia suficiente para emitir una recomendación²²⁸. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>Micofenolato de mofetilo: Se recomienda su uso en pacientes refractarios al resto de las líneas de tratamiento. Dosis de 1 a 2,5 g/día, según tolerancia y respuesta clínica. Puede también funcionar como ahorrador de GC²²⁹⁻²³¹. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Ciclofosfamida: Se recomienda su uso, principalmente, en pacientes que no han respondido a los tratamientos de primera o segunda línea; se recomiendan dosis entre 500 y 1,2 g/mes (intravenoso) por 3 a 6 meses, según gravedad de la anemia y respuesta clínica^{43,232}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Esplenectomía: No se recomienda mientras no se tenga información disponible sobre su eficacia y seguridad como tratamiento de rutina, excepto en pacientes refractarios en los que se considere que el posible beneficio supera los riesgos^{43,233}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Transfusión sanguínea: No se recomienda su uso excepto en los casos en los que se encuentre en riesgo la vida o con condiciones como bajo gasto cardiaco, cardiopatía isquémica, alteraciones neurológicas graves, etc., siempre y en conjunto con supervisión de médicos hematólogos previamente al uso de paquetes globulares²³⁴. (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)</p>
Neutropenia
<p>–Infección vs. manifestación de la enfermedad: Es necesario primero descartar infección y efecto tóxico de medicamentos, respectivamente, antes de atribuir la manifestación a actividad de la enfermedad. (Recomendación de buena práctica)</p> <p>–Factor estimulante de colonias de granulocitos: En neutropenia <1.000/μl, asociada a fiebre o infección se recomienda iniciar con 300 μg/día y continuar con la dosis mínima efectiva para alcanzar cifra de neutrófilos mayores a 1.000/μl²³⁵⁻²⁴⁰. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)</p> <p>–Glucocorticoides: Se recomiendan dosis entre 0,5 y 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente^{235,236,241}. (Calidad de la evidencia, recomendación débil)</p> <p>–Azatioprina: Se recomiendan dosis hasta 2,5 mg/kg/día, según respuesta y tolerancia²⁴¹. (Calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil)</p> <p>–Micofenolato de mofetilo: No se recomienda su uso debido a la falta de evidencia sobre dosis óptima^{235,241}. (Calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil)</p> <p>–Ciclosporina: No se recomienda su uso debido a la falta de evidencia sobre dosis óptima^{235,241}. (Calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil)</p> <p>–Rituximab: Se recomienda en enfermedad refractaria a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal semanal por 4 semanas o dosis de 1 g día cero y día 14^{235,241}. (Calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil)</p>
Púrpura trombocitopénica trombótica
<p>–Plasmaféresis: Se recomienda iniciar la plasmaféresis tan pronto como se sospeche el diagnóstico (en las primeras 4–8 h). El reemplazo debe ser con plasma fresco congelado²⁴²⁻²⁴⁵. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)</p> <p>–Glucocorticoides: Se recomienda su uso en combinación con plasmaféresis. Bolos de metilprednisolona (1 g diario por 5 días) o prednisona (o equivalente) a dosis de 1 mg/kg/día²⁴²⁻²⁴⁵. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)</p> <p>–Ciclofosfamida: Se recomienda su uso, aun cuando no existe consenso sobre las dosis²⁴²⁻²⁴⁴. (Calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil)</p> <p>–Micofenolato de mofetilo: Se recomienda su uso ante contraindicación o efecto máximo de CFM, sin consenso de dosis²⁴⁴. (Calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil)</p> <p>–Rituximab: Se recomienda su uso en casos refractarios, aumentando el porcentaje de respuesta. La dosis recomendada es 375 mg/m² de superficie corporal semanal por 4 semanas. Se recomienda retrasar la plasmaféresis por lo menos 4 h después de la infusión de rituximab^{242,244,245}. (Calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil)</p> <p>–Vincristina: Podría utilizarse en casos refractarios (como opción después de rituximab) en dosis única de 1,4 mg/m² de superficie corporal, con un máximo de 2 mg como dosis total^{242,243,245,246}. (Calidad de la evidencia muy baja, recomendación débil).</p>
Síndrome hemofagocítico
<p>–Medidas generales: Proporcionar tratamiento de soporte (reanimación con líquidos, antibióticos, cubrir requerimientos transfusionales). Buscar y tratar focos infecciosos. (Buena práctica)</p> <p>–Glucocorticoides: Se recomiendan bolos de metilprednisolona o prednisona (o equivalente), sin que exista una dosis consensuada^{245,247}. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)</p> <p>–Ciclofosfamida: Se recomiendan bolos de 500 mg a 1 g mensuales por 6 meses²⁴⁷. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Ciclosporina: Se recomiendan dosis de 2 a 5 mg/kg/día²⁴⁷. (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil)</p> <p>–Inmunoglobulina intravenosa: No se recomienda su uso²⁴⁷. (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)</p>

Tabla 10
Recomendaciones para manifestaciones gastrointestinales

<i>Pseudoobstrucción intestinal</i>
–Glucocorticoides: Se debe considerar el uso de GC a dosis altas (metilprednisolona 1 g intravenoso cada 24 h por 3 a 5 días seguido del equivalente a prednisona 1 mg/kg/día) en pacientes con pseudoobstrucción intestinal ^{248,249} . (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte) –Inmunosupresores: Se debe considerar el uso concomitante de GC con inmunosupresores como CFM, ciclosporina A, metotrexato, azatioprina o tacrolimus ^{249,250} . (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte) –Inmunoglobulina intravenosa: Se debe considerar su uso en pacientes refractarios a la terapia con dosis de masivas de GC ^{249,250} . (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)
<i>Pancreatitis autoinmune</i>
–Glucocorticoides: Se debe considerar el uso de GC a dosis altas (equivalentes a prednisona 1 mg/kg/día) en pacientes con pancreatitis aguda. En los pacientes que no responden a la dosis inicial de prednisona a 1 mg por kg de peso se pueden utilizar bolos de metilprednisolona 1 g intravenoso cada 24 h por 3 dosis ^{251,252} . (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte). –Inmunosupresores: Se recomienda considerar el uso concomitante de GC e inmunosupresores como CFM, metotrexato o azatioprina ^{251,252} . (Calidad de la evidencia baja, recomendación débil) –Plasmaféresis: Se debe considerar el uso de plasmaféresis en pacientes refractarios a terapia con GC ²⁵³ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte)
<i>Enteropatía perdedora de proteínas</i>
–Glucocorticoides: Se recomienda el uso de GC a dosis altas (equivalente a prednisona 1 mg/kg/día) en pacientes con enteropatía perdedora de proteínas. Los bolos de metilprednisolona deben considerarse si el paciente presenta otras complicaciones graves de la enfermedad como hipoalbuminemia grave que genere fuga capilar y secundariamente derrame pleural o pericárdico graves o en afección hepática grave ²⁵⁴⁻²⁵⁶ . (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) –Inmunosupresores: Se debe considerar el uso concomitante de GC e inmunosupresores como CFM, ciclosporina A, metotrexato, azatioprina o MMF ²⁵⁴⁻²⁵⁶ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte)
<i>Vasculitis intestinal</i>
–Glucocorticoides: Se debe considerar el uso de GC a dosis altas (metilprednisolona: 1 g intravenoso cada 24 h por 3 a 5 días seguido del equivalente a prednisona 1 mg/kg/día) en pacientes con vasculitis intestinal ²⁵⁷⁻²⁵⁹ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte) –Inmunosupresores: Se debe considerar el uso concomitante de GC y CFM intravenoso en pacientes con vasculitis intestinal asociada a otras manifestaciones graves de la enfermedad (LES) o en pacientes con recurrencia de la vasculitis ²⁵⁸ . (Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte) –Cirugía: Considerar laparotomía abdominal si no existe una mejoría del dolor en las primeras 24 a 48 h del inicio de la terapia con GC en bolos. (Buena práctica)

7) Se requieren estudios para determinar la dosis requerida de CFM para síndrome hemofagocítico y púrpura trombocitopénica trombótica.

Conflicto de intereses

Daniel Xibille-Friedman ha recibido honorarios de GlaxoSmithKline por actividades de capacitación y en ensayos clínicos. Sandra Carrillo-Vázquez ha recibido honorarios de Abbvie, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda y Janssen. Lilia Andrade-Ortega ha recibido honorarios de Bristol Myers Squibb, Novartis, Pfizer, Roche, Janssen. Miguel Ángel Saavedra ha recibido honorarios de UCB y Pfizer. Leonardo Limón-Camacho ha recibido honorarios de Bristol Myers Squibb, UCB, Pfizer, Janssen, Roche, Lilly y Amgen. Leonor Barile Fabris ha recibido honorarios de Abbvie, Jansen, Roche, Bristol Myers Squibb, UCB, Novartis, Pfizer y GlaxoSmithKline.

Marcela Pérez-Rodríguez, Everardo Álvarez-Hernández, Francisco Javier Aceves, Mario C. Ocampo-Torres, Conrado García-García, José Luis García-Figueroa, Javier Merayo-Chalico, Ana Barrera-Vargas, Margarita Portela-Hernández, Sandra Sicsik, Víctor Manuel Rosales-Don Pablo, Aline Martínez, Pilar Prieto-Seyffert, Mario Pérez-Cristóbal, Zulily Castro-Colín, Azucena Ramos, Gabriela Huerta-Sil, María Fernanda Hernández-Cabrera, Luis Javier Jara y Lizbet Tinajero-Nieto declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a la M. en C. Guadalupe Olvera Soto por su invaluable apoyo en la búsqueda de los artículos utilizados en la revisión de la literatura; también agradecemos el apoyo educacional irrestricto de GlaxoSmithKline.

Bibliografía

- Somers E, Marder W, Cagnoli P, Lewis E, DeGuire P, Gordon E, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus. The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:369–78.
- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15:308–18.
- Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: Lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*. 2015;24:536–45.
- Diagnóstico y tratamiento de lupus eritematoso mucocutáneo. CENETEC [consultado 7 Dic 2017]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/533_GPC.Lupusmucocutaneo/GER.LupusEritematoso.pdf.
- Saavedra-Salinas MA, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemegeyi J, et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2015;11:295–304.
- Práctica clínica sobre lupus eritematoso sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015 [consultado 7 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/GPC/GPC.549.Lupus.SESCS.compl.pdf>.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:797–808.
- Burgos PI, McGwin G Jr, Pons-Estel GJ, Reveille JD, Alarcón GS, Vilá LM. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:393–4.
- Pons Estel B, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The Gladel Multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among «Hispanics». *Medicine*. 2004;83:1–17.
- Barile L, Lavallo C. Transverse myelitis in SLE. The effect of IV cyclophosphamide and methylprednisolone. *J Rheumatol*. 1992;19:370.
- Barile L, Pons-Estel B, on behalf of GLADEL (Grupo Latinoamericano para el Estudio del Lupus). Clinical characteristics of neuropsychiatric involvement in an inception cohort of 1214 Latin-American patients with SLE. *Lupus*. 2001;10 Suppl:S51.
- Perez-Guerrero EE, Gamez-Nava JI, Muñoz-Valle JF, Cardona-Muñoz EG, Bonilla-Lara D, Fajardo-Robledo NS, et al. Serum levels of P-glycoprotein and persistence of disease activity despite treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Med*. 2018;18:109–17.

13. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Comparison of lupus nephritis induction treatments in a Hispanic population: A single-center cohort analysis. *J Rheumatol.* 2015;42:2082–91.
14. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltrán-Castillo A, Jiménez-Hernández M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus.* 2010 Feb;19:213–9.
15. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med.* 1999;170:348–51.
16. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1 Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383–94.
17. Woolf S, Schünemann HJ, Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P. Developing clinical practice guidelines: Types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement Sci.* 2012;7:61.
18. Shukla V, Bai A, Milne S, Wells G. Systematic review of the evidence grading system for grading level of evidence. *German J Evidence Qual Health Care.* 2008;102:43.
19. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J Club.* 2006;144:A8–9.
20. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:597–600.
21. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:554–61.
22. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Drenkard C, Sarano J, et al. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: Data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:2071–4.
23. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1615–21.
24. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3418–26.
25. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2013;9:281–96.
26. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE), report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195–205.
27. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ, et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus.* 2017;26:640–5.
28. Fernando MM, Isenberg DA. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:524–7.
29. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1560–7.
30. Hu C, Lu L, Wan JP, Wen C. The pharmacological mechanisms and therapeutic activities of hydroxychloroquine in rheumatic and related diseases. *Curr Med Chem.* 2017;24:2241–9.
31. Molad Y, Gorshtein A, Wysesbeek AJ, Guedj D, Majadla R, Weinberger A, et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus.* 2002;11:356–61.
32. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1473–80.
33. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Hachuel L, Boggio G, Wojdyla D, Pascual-Ramos V, et al. Anti-malarials exert a protective effect while Mestizo patients are at increased risk of developing SLE renal disease: Data from a Latin-American cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1293–8.
34. Wallace DJ, Gudsoorak VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:522–33.
35. Jiménez-Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2006;2:190–201.
36. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1991;324:150–4.
37. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, et al. Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: Guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin.* 2009;5:3–12.
38. Dall'Era M, Chakravarty EF. Treatment of mild, moderate, and severe lupus erythematosus: Focus on new therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:308–16.
39. Winkelmann RR, Kim GK, Del Rosso JQ. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:27–38.
40. Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002922.
41. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: Results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2083–9.
42. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365:1886–95.
43. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus.* 2006;15:223–31.
44. Dall'Era M. Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:454–8.
45. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: Current questions and tentative answer in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:718–22.
46. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:S126–9.
47. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GL, Bijl M, Bijlsma JW, Derksen RH. Effects of dehydroepiandrosterone on fatigue and well-being in women with quiescent systemic lupus erythematosus: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1144–7.
48. Yuen HK, Cunningham MA. Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:775–86.
49. Arriens C, Hynan LS, Lerman RH, Karp DR, Mohan C. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Nutr J.* 2015;14:82.
50. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. Vitamin D Supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:91–8.
51. 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;62:3077–87.
52. Petri MA, Martin RS, Scheinberg MA, Furie RA. Assessments of fatigue and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus enrolled in the phase 2 clinical trial with belisibimod. *Lupus.* 2017;26:27–37.
53. Schwardt A, Schroeder JO, Alexander T, Schmalzing M, Fiehn C, Specker C, et al. First Real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: Results from the OBSERVE Germany Study. *Rheumatol Ther.* 2016;3:271–90.
54. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:838–44.
55. Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW, et al. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: A post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med.* 2014;1:e000031.
56. Witt M, Grunke M, Proft F, Baeuerle M, Aringer M, Burmester G, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus.* 2013;22:1142–9.
57. Greco CM, Kao AH, Maksimowicz-McKinnon K, Glick RM, Houze M, Sereika SM, et al. Acupuncture for systemic lupus erythematosus: A pilot RCT feasibility and safety study. *Lupus.* 2008;17:1108–16.
58. Bogdanovic G, Stojanovich L, Djokovic A, Stanisavljevic N. Physical activity program is helpful for improving quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237:193–9.
59. Zhou WJ, Yang CD. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: A retrospective study of 487 hospitalised patients. *Lupus.* 2009;18:807–12.
60. Rovin BH, Tang Y, Sun J, Nagaraja HN, Hackshaw KV, Gray L, et al. Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy. *Kidney Int.* 2005;68:747–59.
61. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241–50.
62. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007;71:491–5.
63. Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, Basciu M, Malachina S, Pilla D, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: An international multicentre study in a large cohort of patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:3014–23.
64. Subils G, Alba P, Gobbi C, Astesana P, Babini A, Albiero E. The repeated biopsy in patients with lupus nephritis. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2014;71:165–70.

65. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med.* 1998;158:1769–76.
66. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88:790–2.
67. Lu CC, Wang YC, Lai JH, Lee TS, Lin HT, Chang DM. A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: Safety and immunity. *Vaccine.* 2011;29:444–50.
68. Borba EF, Saad CG, Pasoto SG, Calich AL, Aikawa NE, Ribeiro AC, et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: Can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1061–9.
69. Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, Chwalińska-Sadowska H, Brydak LB, Olesińska M, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol.* 2010;29:605–13.
70. Del Porto F, Laganà B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine.* 2006;24:3217–23.
71. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:913–8.
72. Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: An open, prospective, controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1294–9.
73. Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva MB, Skare TL. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Rheumatol Port.* 2009;34:498–502.
74. Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemni JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88:786–9.
75. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med.* 1978;88:729–34.
76. Mathian A, Devilliers H, Krivine A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Huong DB, et al. Factors influencing the efficacy of two injections of a pandemic 2009 influenza A (H1N1) nonadjuvanted vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3502–11.
77. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1828–34.
78. Mercado U, Acosta H, Avendaño L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin.* 2004;56:16–20.
79. Urowitz MB, Anton A, Ibanez D, Gladman DD. Autoantibody response to adjuvant and nonadjuvant H1N1 vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1517–20.
80. Jarrett MP, Schiffman G, Barland P, Grayzel AI. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1980;23:1287–93.
81. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis.* 2002;34:147–53.
82. Pisoni C, Sarano J, Benchetrit G, Rodríguez D, Suárez L, Perrota C, et al. Antipneumococcal vaccination in patient with systemic lupus erythematosus. *Medicina (B Aires).* 2003;63:388–92.
83. Tarján P, Sipka S, Maródi L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E, et al. No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:211–5.
84. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:659–64.
85. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 2009;302:750–7.
86. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16:350–4.
87. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:377–9.
88. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: A pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol.* 2013;40:1875–80.
89. Ortiz García A. Management of problematic clinical situations in rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin.* 2009;5:61–5.
90. Merayo-Chalico J, Gonzalez Contreras M, Ortiz-Hernandez R, Alcocer-Varela J, Marcial D, Gomez-Martín D. Total hip arthroplasty outcomes: An 18-year experience in a single center: Is systemic lupus erythematosus a potential risk factor for adverse outcomes? *J Arthroplasty.* 2017;32:3462–7.
91. Kang Y, Zhang ZJ, Zhao XY, Zhang ZQ, Sheng PY, Liao WM. Total hip arthroplasty for vascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus: A midterm follow-up study of 28 hips in 24 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013;23:73–9.
92. Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, Kazi S. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy.* 2005;25:1566–91.
93. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA.* 2002;287:236–40.
94. Robinson KL, Marasco SF, Street AM. Practical management of anticoagulation, bleeding and blood product support for cardiac surgery. Part two: Transfusion issues. *Heart Lung Circ.* 2002;11:42–51.
95. Buerke M, Hoffmeister HM. Management of NOAK administration during invasive of surgical interventions: When and how to pause and when to restart. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2017;112:105–10.
96. Bissar L, Almoallim H, Albazli K, Alotaibi M, Alwafi S. Perioperative management of patients with rheumatic diseases. *Open Rheumatol J.* 2013;7:42–50.
97. Akkara Veetil BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;8:32–41.
98. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplast. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1538–51.
99. Chen YW, Chang JK, Huang KY, Lin GT, Lin SY, Huang CY. Hip arthroplasty for osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kaohsiung J Med Sci.* 1999;15:697–703.
100. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103–12.
101. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: The ALMS study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:128–40.
102. Arévalo-Martínez FG, Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Badía-Flores JJ. Presentación atípica y evolución clínica de la nefropatía lúpica mesangial. Estudio de 20 pacientes. *Reumatol Clin.* 2006;2:4–9.
103. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771–82.
104. Collado MV, Dorado E, Rausch S, Gomez G, Khoury M, Zazzetti F, et al. Long-term outcome of lupus nephritis class II in Argentine patients. An open retrospective analysis. *J Clin Rheumatol.* 2016;22:299–306.
105. Liu L, Jiang Y, Wang L, Yao L, Li Z. Efficacy and safety of mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs.* 2012;72:1521–33.
106. Arends S, Berden JH, Grootsholten C, Derksen RH, Berger SP, de Sèveaux RG, et al. Induction therapy with short-term high-dose intravenous cyclophosphamide followed by mycophenolatemofetil in proliferative lupus nephritis. *Neth J Med.* 2014;72:481–90.
107. Tian S, Feldman B, Beyene J, Brown P, Ulerik E, Silverman E. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: A systematic review and network metaanalysis. *J Rheumatol.* 2014;41:1998–2007.
108. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, et al. Treatments for lupus nephritis: A systematic review and network metaanalysis. *J Rheumatol.* 2016;43:1801–15.
109. Grootsholten C, Ligtgenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2006;70:732–42.
110. Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi S, Mishima K, Sakurai N, Sakairi T, et al. Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolatemofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24:618–25.
111. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N, Del Papa N, et al. Rituximab vsmycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: A clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1570–7.
112. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162:18–26.
113. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolatemofetil for induction therapy of lupus nephritis: A randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:30–6.
114. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolatemofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353:2219–28.
115. Li X, Ren H, Zhang Q, Zhang W, Wu X, Xu Y, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1467–72.
116. Yap DY, Ma MK, Mok MM, Kwan LP, Chan GC, Chan TM. Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2232–7.
117. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1280–6.
118. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:61–4.

119. Sahin GM, Sahin S, Kiziltas S, Masatlioglu S, Oguz F, Ergin H. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis. *Ren Fail*. 2008;30:865–9.
120. Tang Z, Wang Z, Zhang HT, Hu WX, Zeng CH, Chen HP, et al. Clinical features and renal outcome in lupus patients with diffuse crescentic glomerulonephritis. *Rheumatol Int*. 2009;30:45–9.
121. Chen S, Chen H, Liu Z, Zhang H, Hu W, Tang Z, et al. Pathological spectrums and renal prognosis of severe lupus patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Rheumatol Int*. 2015;35:709–17.
122. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, Aslam L, Lewis MJ, Wedgwood R, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22:574–82.
123. Manou-Stathopoulou S, Robson MG. Risk of clinical deterioration in patients with lupus nephritis receiving rituximab. *Lupus*. 2016;25:1299–306.
124. Mochizuki K, Kayakabe K, Hiromura K, Ando M, Sakurai N, Ikeuchi H, et al. Successful treatment of severe crescentic lupus nephritis by multi-target therapy using tacrolimus and mycophenolatemofetil. *CEN Case Rep*. 2015;4:126–30.
125. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrologia*. 2012;32:1–35.
126. Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor blocker in patients with lupus nephritis. *J Int Med Res*. 2009;37:892–8.
127. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, Segarra A, Tovar JL, Balada E, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus*. 2003;12:287–96.
128. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15:366–70.
129. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;61:830–9.
130. Dall'Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolatemofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:351–7.
131. Chong YB, Yap DY, Tang CS, Chan TM. Dyslipidaemia in patients with lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16:511–7.
132. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:904–13.
133. Kang SH, Chung BH, Choi SR, Lee JY, Park HS, Sun IO, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med*. 2011;26:60–7.
134. Weng CH, Hsu CW, Yu CC, Yen TH, Yang CW, Hung CC. Peritoneal dialysis and hemodialysis in systemic lupus erythematosus patients: Comparison of clinical outcomes. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32:451–6.
135. Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD. Obstetric Nephrology: Lupus and lupus nephritis in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:2089–99.
136. Kattah AG, Garovic VC. Pregnancy and lupus nephritis. *Semin Nephrol*. 2015;35:487–99.
137. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: An update and guide to management. *Lupus*. 2012;21:1271–83.
138. Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. *Heart*. 2011;97:1882–92.
139. Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: Prevalence and outcome. *Lupus*. 2005;14:822–6.
140. Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH, Brucato A, Guindo J, Bayes-de-Luna A, et al. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: A multi-centre all-case analysis. *Eur Heart J*. 2005;26:723–7.
141. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demichelis B, Ferro S, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: High versus low doses: A nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118:667–71.
142. Haute Autorité de Santé (HAS) [consultado 21 Dic 2017]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_lap_lupus_web.pdf
143. Kruzliak P, Novak M, Piler P, Kovacova G. Pericardial involvement in systemic lupus erythematosus: Current diagnosis and therapy. *Acta Cardiol*. 2013;68:629–33.
144. Morel N, Bonjour M, Le Guern V, Le Jeune C, Mouthon L, Piette JC, et al. Colchicine: A simple and effective treatment for pericarditis in SLE? A report for ten cases. *Lupus*. 2015;24:1479–85.
145. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:2232–7.
146. Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, Haroche J, Hié M, Hervier B, et al. The lupus myocarditis: Initial presentation and longterm outcomes in a multicentric series of 29 patients. *J Rheumatol*. 2017;44:24–32.
147. García MA, Alarcón GS, Boggio G, Hachuel L, Marcos AI, Marcos JC, et al. Primary cardiac disease in systemic lupus erythematosus patients: Protective and risk factors. Data from a multi-ethnic Latin American cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1431–8.
148. Gonzalez-Lopez L, Cardona-Muñoz EG, Celis A, García-de la Torre I, Orozco-Barocio G, Salazar-Paramo M, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:105–12.
149. Kommireddy S, Bhyravajhala S, Kurimeti K, Chennareddy S, Kanchinadham S, Rajendra Vara Prasad I, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: An observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1673–9.
150. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani M. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol*. 2002;29:282–7.
151. Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, Smith CD, Hudson M, Inanç M, et al. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1237–45.
152. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2011;75:2668–74.
153. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903–75.
154. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120:157–65.
155. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VE, Rubin LJ, Loyd JE. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2000;117:14–8.
156. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M. Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single centre. *Mod Rheumatol*. 2013;23:1211–20.
157. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galiè N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissues disease. *Chest*. 2004;126:420–7.
158. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894–903.
159. Beltrán-Gómez ME, Sandoval-Zárate J, Pulido T. Inhibidores de fosfodiesterasa-5 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Arch Cardiol Mex*. 2015;85:215–24.
160. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *J Rheumatol*. 2007;34:2417–22.
161. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896–903.
162. Keane MP, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000;55:159–66.
163. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: Old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:469–80.
164. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, et al. Pulmonary manifestations of lupus erythematosus: Review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54:397–409.
165. Allen D, Fischer A, Bshouty Z, Robinson DB, Peschken CA, Hitchon C, et al. Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus*. 2012;21:1316–25.
166. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:48–56.
167. Okada M, Suzuki K, Matsumoto M, Nakashima M, Nakanishi T, Takada K, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of active interstitial lung disease associated with collagen vascular diseases. *Mod Rheumatol*. 2007;17:131–6.
168. Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:414–21.
169. Andrade C, Mendonça T, Farinha F, Correia J, Marinho A, Almeida I, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: A cohort review. *Lupus*. 2016;25:75–80.
170. Schwab EP, Schumacher HR Jr, Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:8–15.
171. Tse JR, Schwab KE, McMahon M, Simon W. Rituximab: An emerging treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:756–9.
172. Alabed IB. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus patient with local pulmonary administration of factor VIIa (rFVIIa): A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e72.

173. Fong KY, Thumboo J. Neuropsychiatric lupus: Clinical challenges, brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. *Lupus*. 2010;19:1399–403.
174. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64:297–303.
175. Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2074–82.
176. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olgún-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:620–5.
177. Saison J, Costedoat-Chalumeau N, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Marignier R, Cacoub P, et al. Systemic lupus erythematosus-associated acute transverse myelitis: Manifestations, treatments, outcomes, and prognostic factors in 20 patients. *Lupus*. 2015;24:74–81.
178. Espinosa G, Mendizábal A, Mínguez S, Ramo-Tello C, Capellades J, Olivé A, et al. Transverse myelitis affecting more than 4 spinal segments associated with systemic lupus erythematosus: Clinical, immunological, and radiological characteristics of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:246–56.
179. Lin YC, Wang AG, Yen MY. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: Clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:204–10.
180. Levy Y, Uziel Y, Zandman GG, Amital H, Sherer Y, Langevitz P, et al. Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1221–3.
181. Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, Weisman MH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: Prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:175–84.
182. Man BL, Mok CC, Fu YP. Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:494–501.
183. Dale RC, Yin K, Ding A, Merheb V, Varadkhar S, McKay D, et al. Antibody binding to neuronal surface in movement disorders associated with lupus and antiphospholipid antibodies. *Dev Med Child Neurol*. 2010;53:522–8.
184. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Current approaches and future perspectives. *Drugs*. 2016;76:459–83.
185. Orzechowski NM, Wolanskyj AP, Ahlskog JE, Kumar N, Moder KG. Antiphospholipid antibody associated chorea. *J Rheumatol*. 2008;35:2165–70.
186. Peluso S, Antenora A, de Rosa A, Roca A, Maddaluno G, Brescia Morra V, et al. Antiphospholipid-related chorea. *Front Neurol*. 2012;3:150.
187. Binstadt BA, Caldas AM, Turvey SE, Stone KD, Weinstein HJ, Jackson J, et al. Rituximab therapy for multisystem autoimmune diseases in pediatric patients. *J Pediatr*. 2003;143:598–604.
188. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Treatment of lupus psychosis with oral cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance: An open-label study. *Am J Med*. 2003;115:59–62.
189. Lim LS, Lefebvre A, Benseler S, Silverman ED. Longterm outcomes and damage accrual in patients with childhood systemic lupus erythematosus with psychosis and severe cognitive dysfunction. *J Rheumatol*. 2013;40:513–9.
190. Arnal C, Piette JC, Léone J, Taillan B, Hachulla E, Roudot-Thoraval F, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol*. 2002;29:75–83.
191. Eyanson S, Passo MH, Aldo-Benson MA, Benson MD. Methylprednisolone pulse therapy for nonrenal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1980;39:377–80.
192. Lurie DP, Kahaleh MB. Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1982;9:311–4.
193. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129:2829–35.
194. Maier WP, Gordon DS, Howard RF, Saleh MN, Miller SB, Lieberman JD, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1233–9.
195. Ter Borg EJ, Kallenberg CG. Treatment of severe thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus with intravenous gammaglobulin. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1149–51.
196. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29:219–28.
197. Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: A qualitative systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:298–306.
198. West SG, Johnson SC. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1988;108:703–6.
199. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000078.
200. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, Sundqvist AC, Tarkowski A, Bokarewa M. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:826–33.
201. Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: A prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1640–4.
202. Coon WW. Splenectomy for cytopenias associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Surg*. 1988;155:391–4.
203. Rivero SJ, Alger M, Alarcón-Segovia D. Splenectomy for hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. A controlled appraisal. *Arch Intern Med*. 1979;139:773–6.
204. Hsu CY, Chen HJ, Hsu CY, Kao CH. Splenectomy increases the subsequent risk of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016;36:271–6.
205. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg*. 2004;240:286–92.
206. Roach BA, Hutchinson CJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1993;36:682–4.
207. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1990;112:674–7.
208. Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:154–61.
209. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: Response to mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2003;12:630–2.
210. Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol*. 1973;10:28–34.
211. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:152–3.
212. Maroun MC, Osofski R, Andersen JC, Dhar JP. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:746–50.
213. Scheinberg P, Singulane CC, Barbosa LS, Scheinberg M. Successful plateletcount recovery in lupus-associated thrombocytopenia with the thrombopoietin agonist eltrombopag. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1347–9.
214. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176:365–94.
215. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayama S, Tsujimura S, Nawata M, et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:176–82.
216. Baccellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: Clinical efficacy and biologic studies. *Blood*. 2012;119:3691–7.
217. Perrotta S, Locatelli F, La Manna A, Cennamo L, De Stefano P, Nobili B. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*. 2002;116:465–7.
218. Dierckx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2015;125:3223–9.
219. Abdwani R, Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE. *Lupus*. 2009;18:460–4.
220. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:393–9.
221. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol*. 1997;98:860–2.
222. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017;129:2971–9.
223. Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2000;108:198–204.
224. Corley CC Jr, Lessner HE, Larsen WE. Azathioprine therapy of «autoimmune» diseases. *Am J Med*. 1966;41:404–12.
225. Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, Ayub J, Pall LM. Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med*. 1985;102:298–301.
226. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Sánchez-Andrade A, González-Gay MA. Successful therapy with danazol in refractory autoimmune thrombocytopenia associated with rheumatic diseases. *Br J Rheumatol*. 1997;36:1095–9.
227. Chan AC, Sack K. Danazol therapy in autoimmune hemolytic anemia associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1991;18:280–2.
228. Watad A, Amital H, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: A biological corticosteroid-sparing agent in some autoimmune conditions. *Lupus*. 2017;26:1015–22.
229. Watad A, Mok CC. Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:856–8.
230. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: An observational cohort study. *J Rheumatol*. 2016;43:552–8.
231. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol*. 2002;117:712–5.
232. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2002;100:704–6.
233. Misra DP, Jain VK, Negi VS. Splenectomy increases the subsequent risk of systemic lupus erythematosus: A word of caution. *Rheumatol Int*. 2016;36:277–8.

234. Buetens OW, Ness PM. Red blood cell transfusion in autoimmune hemolytic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2003;10:429–33.
235. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:291–9.
236. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. *Autoimmun Rev*. 2013;12:784–91.
237. Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol*. 1997;24:2153–7.
238. Vasiliu IM, Petri MA, Baer AN. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flare. *J Rheumatol*. 2006;33:1878–80.
239. Euler HH, Schwab UM, Schroeder JO. Filgrastim for lupus neutropenia. *Lancet*. 1994;344:1513–4.
240. Newman KA, Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2011;10:432–7.
241. Abu-Hishmeh M, Sattar A, Zarlasht F, Ramadan M, Abdel-Rahman A, Hinson S, et al. Systemic lupus erythematosus presenting as refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: A diagnostic and management challenge. A case report and concise review of the literature. *Am J Case Rep*. 2016;17:782–878.
242. Hamasaki K, Mimura T, Kanda H, Kubo K, Setoguchi K, Satoh T, et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2003;22:355–8.
243. Jiang H, An X, Li Y, Sun Y, Shen G, Tu Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: A literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol*. 2014;33:419–27.
244. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158:323–35.
245. Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: One institution's experience and review of the literature. *Transfusion*. 2005;45:41–9.
246. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:1414–24.
247. Xu N, Zhao J, Liu J, Wu D, Zhao L, Wang Q, et al. Clinical analysis of 61 systemic lupus erythematosus patients with intestinal pseudo-obstruction and/or ureterohydronephrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e419.
248. García López CA, Laredo-Sánchez F, Malagón-Rangel J, Flores-Padilla MG, Nellen-Hummel H. Intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic lupus erythematosus: A real diagnostic challenge. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11443–50.
249. Jin P, Ji X, Zhi H, Song X, Du H, Zhang K, et al. A review of 42 cases of intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic lupus erythematosus based on case reports. *Hum Immunol*. 2015;76:695–700.
250. Wang Q, Shen M, Leng X, Zeng X, Zhang F, Qian J. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016;36:1413–9.
251. Yang Y, Ye Y, Liang L, Wu T, Zhan Z, Yang X, et al. Systemic-lupus-erythematosus-related acute pancreatitis: A cohort from South China. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:568564.
252. Yu YK, Yu F, Ye C, Dai YJ, Huang XW, Hu SX. Retrospective analysis of plasma exchange combined with glucocorticosteroids for the treatment of systemic lupus erythematosus-related acute pancreatitis in Central China. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2016;36:501–8.
253. Chen Z, Li MT, Xu D, Yang H, Li J, Zhao JL, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: 12 years experience from a Chinese academic center. *PLoS One*. 2014;9:e114684.
254. Zheng WJ, Tian XP, Li L, Jing HL, Li F, Zeng XF, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus analysis of the clinical features of fifteen patients. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:313–6.
255. Law ST, Ma KM, Li KK. The clinical characteristics of lupus related protein-losing enteropathy in Hong Kong Chinese population: 10 years of experience from a regional hospital. *Lupus*. 2012;21:840–7.
256. Janssens P, Arnaud L, Galicier L, Mathian A, Hie M, Sene D, et al. Lupus enteritis: From clinical findings to therapeutic management. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:67.
257. Yuan S, Ye Y, Chen D, Qiu Q, Zhan Z, Lian F, et al. Lupus mesenteric vasculitis: Clinical features and associated factors for the recurrence and prognosis of disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:759–66.
258. Huang DF, Chen WS. Images in clinical medicine. Lupus-associated intestinal vasculitis. *N Engl J Med*. 2009;361:e3.
259. Macías-Parra M. Inmunizaciones. 2.^a edición México, DF: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2001. p. 5–31.