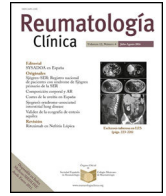




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



Documento de consenso

## Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico del Colegio Mexicano de Reumatología. Actualización 2024



Lilia Andrade-Ortega<sup>a,\*</sup>, Daniel Xibillé-Friedmann<sup>b</sup>, Dionicio A. Galarza-Delgado<sup>c</sup>, Miguel Ángel Saavedra<sup>d</sup>, José Alvarez-Nemegyei<sup>e</sup>, Mary-Carmen Amigo-Castañeda<sup>f</sup>, Hilda Fragoso-Loyo<sup>g</sup>, María Vanessa Gordillo-Huerta<sup>h</sup>, Fedra Irazoque-Palazuelos<sup>a</sup>, Luis Javier Jara-Quezada<sup>i</sup>, Javier Merayo-Chalico<sup>g</sup>, Margarita Portela-Hernández<sup>j</sup>, Sandra Sicsik-Ayala<sup>k</sup>, Carlos Abud-Mendoza<sup>l</sup>, Deshira Alpizar-Rodríguez<sup>m</sup>, José Luis Amaya-Estrada<sup>n</sup>, Yaneth R. Barragán-Navarro<sup>o</sup>, Sandra M. Carrillo-Vázquez<sup>p</sup>, Zully Castro-Colín<sup>q</sup>, Luis Javier Cruz-Álvarez<sup>r</sup>, Sergio Durán-Barragán<sup>s</sup>, Jorge A. Esquivel-Valerio<sup>c</sup>, Jorge Iván Gamez-Nava<sup>t</sup>, Conrado García-García<sup>u</sup>, Laura Gonzalez-Lopez<sup>t</sup>, Jaime Hadid-Smeke<sup>a</sup>, Alina Hernández-Bedolla<sup>v</sup>, María Fernanda Hernández-Cabrera<sup>w</sup>, David A. Herrera-VanOostdam<sup>x</sup>, Gabriel Horta-Baas<sup>y</sup>, Alberto E. Iturbide-Escamilla<sup>z</sup>, Sandra Muñoz-Lopez<sup>a</sup>, Cesar Pacheco-Tena<sup>aa</sup>, Mario Pérez-Cristóbal<sup>j</sup>, Rafael R. Pimentel-Leon<sup>z</sup>, Mercedes Pinto-Ortiz<sup>ab</sup>, María Azucena Ramos-Sánchez<sup>ac</sup>, Diana V. Sandoval-Cabrera<sup>ad</sup>, Karina Santana de Anda<sup>g</sup>, Luis H. Silveira<sup>ae</sup> y Leonor A. Barile-Fabris<sup>af</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, CDMX, México

<sup>b</sup> Departamento de Reumatología, Hospital General de Cuernavaca, SSM, Cuernavaca, México

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México

<sup>d</sup> División de Investigación en Salud, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, CDMX, México

<sup>e</sup> Escuela de Medicina, Universidad Marista de Mérida, Mérida, México

<sup>f</sup> Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC, CDMX, México

<sup>g</sup> Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, CDMX, México

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Querétaro del ISSSTE, Querétaro, México

<sup>i</sup> División de Reumatología, Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra, CDMX, México

<sup>j</sup> Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS, CDMX, México

<sup>k</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, México

<sup>l</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto y Facultad de Medicina de la UASLP, San Luis Potosí, México

<sup>m</sup> Centro Médico Althea, Cuernavaca, México

<sup>n</sup> Servicio de Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos, CDMX, México

<sup>o</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional Núm. 20. IMSS, Tijuana, México

<sup>p</sup> Coordinación de Medicina Interna, Hospital Regional 1 de Octubre ISSSTE, CDMX, México

<sup>q</sup> Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza IMSS, CDMX, México

<sup>r</sup> Subdirección de Educación en Salud, Hospital General Reynosa, Reynosa, México

<sup>s</sup> Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

<sup>t</sup> Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

<sup>u</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, CDMX, México

<sup>v</sup> Servicio de Reumatología, Centro Médico Dalinde, CDMX, México

<sup>w</sup> Servicio de Medicina Interna y Reumatología, Hospital General Regional 220, IMSS, Toluca, México

<sup>x</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, México

<sup>y</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General Regional Núm. 1, IMSS, Mérida, México

<sup>z</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General de Zona 1 IMSS, Tlaxcala, México

<sup>aa</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México

<sup>ab</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Ángeles Mocel, CDMX, México

<sup>ac</sup> CMN Noreste, Hospital de Especialidades Núm. 25. IMSS, Monterrey, México

<sup>ad</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional Núm. 2 Dr. Guillermo Fajardo Ortiz, IMSS, CDMX, México

<sup>ae</sup> Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, CDMX, México

<sup>af</sup> Hospital Ángeles Pedregal, CDMX, México

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [liliaandrade@prodigy.net.mx](mailto:liliaandrade@prodigy.net.mx) (L. Andrade-Ortega).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2024.07.004>

1699-258X/© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 21 de junio de 2024

Aceptado el 19 de julio de 2024

On-line el 16 de octubre de 2024

## Palabras clave:

Guías de práctica clínica

Tratamiento

Lupus eritematoso sistémico

## RESUMEN

Presentamos la actualización de las Guías de Práctica Clínica (GPC) para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) del Colegio Mexicano de Reumatología elaboradas por un grupo de expertos en la enfermedad tanto a nivel privado como gubernamental, de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Se incluyen por primera vez aspectos sobre vacunación, embarazo y riesgo cardiovascular.

© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## Clinical Practice Mexican Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: 2024 Update

## A B S T R A C T

Herein we present the update for the Mexican Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. It involves the participation of several experts along the country, following the GRADE system.

We included aspects regarding vaccines, pregnancy and cardiovascular risk which were not presented in the previous guidelines in 2017.

© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Keywords:

Guidelines

Treatment

Systemic lupus erythematosus

### Introducción

En 2017, el Colegio Mexicano de Reumatología publicó las primeras Guías de Práctica Clínica (GPC) para el tratamiento de pacientes mexicanos con lupus eritematoso sistémico (LES), con el compromiso de actualizarlas periódicamente<sup>1</sup>.

Las GPC son un instrumento de enorme utilidad para orientar a los médicos sobre el tratamiento de una enfermedad específica y requieren de una metodología estricta en su desarrollo e implementación. Las guías terapéuticas requieren actualización cuando surgen nuevos fármacos con la suficiente evidencia que respalde su empleo o cuando se modifiquen las indicaciones de fármacos que ya son utilizados.

El LES es una enfermedad autoinmune prototípica, tanto por su complejidad como por su heterogeneidad. Actualmente, la estrategia terapéutica va dirigida a alcanzar objetivos específicos y a limitar, en lo posible, el daño acumulado, sobre todo cuando este sea secundario a medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad. Dado las características de los pacientes con LES, las recomendaciones deben incluir el manejo del paciente en general, el tratamiento específico de las manifestaciones en órganos blanco y la vigilancia de las comorbilidades derivadas tanto del tratamiento como de la enfermedad. Igualmente, es importante considerar los factores genéticos y étnicos (como la mayor gravedad observada en mestizos), así como el acceso tanto a sistemas de salud como a terapias adecuadas.

En el presente trabajo se incluyen temas que no fueron abarcados en las guías previas, tales como el tratamiento por objetivos, el riesgo cardiovascular y el tratamiento durante el embarazo y la lactancia. Además, se actualizan todas las recomendaciones para grupos de medicamentos y manifestaciones específicas por órganos y sistemas.

### Metodología

Para realizar esta actualización se constituyó un grupo de trabajo formado por 40 médicos reumatólogos, todos certificados

y miembros activos del Colegio Mexicano de Reumatología, con experiencia en el tratamiento de pacientes con LES y con actividad profesional en diferentes instituciones y regiones del país, tanto de práctica privada como gubernamental. Se contó además con el apoyo de dos médicos expertos en metodología para la elaboración de GPC.

El panel de expertos se reunió por primera vez por vía remota en septiembre de 2023. En esta reunión se definió la metodología a aplicar y el contenido de las guías se distribuyó en cuatro secciones: 1. Consideraciones generales, 2. Fármacos, 3. Tratamiento por órganos y sistemas y 4. Situaciones especiales. Se formaron equipos específicos de trabajo para cada uno de los subtemas y en conjunto se revisaron y actualizaron las preguntas de investigación con el formato PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [*outcomes*]), elaborando aquellas que correspondían a temas no incluidos en las recomendaciones previas<sup>2</sup>.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura considerando la información publicada a partir de 2017. Para esta actualización se tomaron en cuenta todos los artículos de PubMed, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), *Google Scholar* y SCIELO publicados entre enero de 2017 y diciembre de 2023 (esto teniendo en cuenta que las guías previas habían incluido publicaciones hasta diciembre de 2016). Para las preguntas elaboradas *de novo* se consideraron los artículos publicados a partir de enero 2010.

Se incluyeron todos los diseños de estudio, priorizándose los metaanálisis, los ensayos clínicos, los estudios de cohortes, los casos y controles y los estudios transversales. Sin embargo, en aquellas preguntas de investigación con datos muy limitados o en las cuales no hubo trabajos de suficiente calidad se tomaron en cuenta reportes de caso, revisiones narrativas o consensos.

Cada equipo recibió los mecanismos de búsqueda PICO de los responsables de la metodología, los cuales estaban adaptados al tema asignado. Posteriormente se realizó la revisión de los artículos y, con base en aquellos relacionados y las referencias consultadas, se completó la búsqueda. Los artículos seleccionados fueron aquellos que dieron respuesta clara a las preguntas de investigación planteadas. Los hallazgos obtenidos de los estudios elegibles

**Tabla 1**  
Principios generales

A	El tratamiento óptimo de los pacientes con LES requiere de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas a cargo de un equipo multidisciplinario coordinado por el especialista en reumatología <sup>3</sup> .
B	El tratamiento debe basarse en la toma de decisiones compartida entre el paciente y el médico. Esto facilita la adherencia, lo que a su vez mejorará el control de la enfermedad <sup>3,4,7,8</sup> .
C	El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno mejoran el pronóstico del paciente. Debe determinarse la actividad de la enfermedad en cada evaluación clínica y el daño asociado a la enfermedad, por lo menos una vez al año, empleando para ello instrumentos validados <sup>9–11</sup> .
D	El propósito del tratamiento es controlar la actividad de la enfermedad, limitar el daño y mejorar la calidad de vida de los pacientes <sup>10,12</sup> . El objetivo terapéutico ideal es lograr la remisión de la enfermedad y si esta no es posible, al menos un estado de baja actividad de la enfermedad (tabla 2) <sup>13,14</sup> .
E	El tratamiento del LES debe ser personaliado y considerar la afectación orgánica específica y su gravedad. Es necesario, además, considerar la eficacia, seguridad y disponibilidad del tratamiento, las comorbilidades del paciente, así como el impacto social, económico y familiar de la enfermedad <sup>3,7,8</sup> .
F	El tratamiento no farmacológico debe incluir fotoprotección, dieta equilibrada, suspensión del tabaquismo, ejercicio regular, apoyo psicológico, cálculo del riesgo cardiovascular, orientación en planificación familiar y control prenatal <sup>15–18</sup> .

LES: lupus eritematoso sistémico.

se sintetizaron en cuadros de evidencia, utilizando el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)<sup>2</sup>. A partir de los cuadros de evidencia se realizaron ajustes a las recomendaciones previas o se elaboraron nuevas, estableciendo la calificación del grado de evidencia y de la fuerza de cada recomendación según el sistema GRADE.

Todas las recomendaciones iniciales se enviaron al equipo para su revisión y sugerencias, quienes dieron su retroalimentación. Los desacuerdos se resolvieron por medio del diálogo entre los miembros del equipo.

En enero de 2024 se realizó una reunión híbrida con todo el equipo de investigadores para revisar cada una de las recomendaciones emitidas, deliberar y establecer el grado de consenso, obteniendo así la versión final. Las recomendaciones se aceptaron con más del 80% de acuerdo; en los casos en los que no se logró esta cifra, se analizaron y modificaron según fuera necesario, repitiendo la votación para lograr el consenso o establecer que no se había logrado el mismo.

## Recomendaciones

Esta actualización de las recomendaciones para el tratamiento del LES se ha estructurado de la siguiente manera:

### 1. Principios generales de manejo de la enfermedad.

Recomendaciones:

2. Sobre las indicaciones y vigilancia de los principales grupos de fármacos empleados en el LES.
3. Para el tratamiento específico de la enfermedad en los diferentes órganos y sistemas.
4. Para situaciones especiales que son importantes por el impacto que tienen en el LES, como el periodo perioperatorio, vacunación, embarazo y riesgo cardiovascular.

### Principios generales

Los principios generales de tratamiento en el LES engloban el concepto del manejo integral de una enfermedad muy compleja. Resaltan el papel del reumatólogo como líder del equipo de atención multidisciplinaria y la importancia de la evaluación periódica del paciente. Enfatizan la necesidad de un objetivo final del tratamiento (remisión o actividad baja de la enfermedad) y la prevención de recaídas, como medios principales para reducir la progresión y daño a largo plazo. Consideran la importancia de las medidas no farmacológicas, así como la selección de medicamentos en función de su mayor eficacia, seguridad, y disponibilidad. Asimismo,

**Tabla 2**  
Definiciones de remisión y actividad baja

Dominio	Remisión DORIS	LLDAS
SLEDAI-2K	SLEDAI clínico = 0 (permite actividad serológica)	SLEDAI $\leq 4^*$ - no actividad en órgano mayor - no anemia hemolítica ni actividad gastrointestinal - no nuevas manifestaciones de actividad, comparado con la evaluación previa
PGA (0-3)	< 0,5	$\leq 1$
Dosis de PDN (o equivalente)	$\leq 5$ mg/día	$\leq 7,5$ mg/día
Otras terapias	Dosis estable de antimaláricos, inmunosupresores o biológicos	

DORIS 2021: *Definition of Remission In SLE*; LLDAS: *Lupus Low Disease Activity State*; PDN: prednisona; PGA: *Physician Global Assessment*; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*.

\* incluye actividad serológica<sup>6,19</sup>.

destacan que el paciente debe siempre participar en las decisiones terapéuticas<sup>3–6</sup> (tabla 1 y 2).

### Fármacos

El tratamiento del LES incluye una combinación, a menudo secuencial, de fármacos antimaláricos, glucocorticoides (GC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos modificadores de la enfermedad, inmunosupresores y terapia biológica. La elección de los medicamentos, así como la dosis y duración de la administración, deben individualizarse en función del tipo y gravedad de las manifestaciones clínicas, la actividad de la enfermedad, de los órganos y sistemas afectados, así como de las comorbilidades asociadas.

Los antimaláricos se consideran como uno de los pilares en el tratamiento del LES; tienen efectos fotoprotectores, hipolipemiantes, antiangiogénicos, antitrombóticos, hipoglucemiantes y, además, a través de su interacción con los receptores tipo Toll (TLR), inhiben la función del factor activador de células B (BAFF) y de la fosfolipasa A2 (PLA2). Este efecto pleiotrópico los hace fármacos de elección para el tratamiento de manifestaciones cutáneas, LES con actividad leve a moderada y como tratamiento concomitante de afección a órgano mayor, así como para prevenir recaídas a largo plazo<sup>20–22</sup>.

Los GC son la piedra angular del tratamiento inmediato de la enfermedad. Su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador permite el control rápido de muchas manifestaciones del lupus. La dosis y tiempo de administración de este grupo de fármacos está determinada por la gravedad de la afección y, por consenso internacional, las dosis de prednisona (o su equivalente) se han definido como: dosis baja (< 7,5 mg), dosis moderada (> 7,5 mg y < 30 mg), dosis alta (> 30 mg y < 100 mg) y dosis muy alta (> 100 mg)<sup>23</sup>. A

**Tabla 3**  
Recomendaciones para el uso de glucocorticoides, antimaláricos y AINE

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se recomienda utilizar GC con dosis y vía de administración en función de la actividad, tipo de manifestación y gravedad de la enfermedad. En formas leves se recomiendan dosis $\leq 10$ mg/día de prednisona o equivalente, en moderadas de 0,5–1 mg/kg/día y en formas graves dosis $\geq 1$ mg/kg/día. Los pulsos de metilprednisolona intravenosa 250–1.000 mg/día, durante 1–3 días deberán indicarse en pacientes con formas moderadas y/o graves <sup>23,24</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda reducir en forma gradual los GC en pacientes con enfermedad estable, con una vigilancia estrecha para la detección temprana de recaídas tras la suspensión <sup>24,45</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda el uso de hidroxicloroquina (HCQ) o cloroquina (CLQ) para todos los pacientes con LES a menos que exista alguna contraindicación <sup>20–22</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda que la dosis diaria de HCQ no exceda los 5 mg/kg día por peso corporal real para todos los pacientes y la de CLQ 2,3 mg/kg <sup>46</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda para la vigilancia de efectos adversos realizar una evaluación oftalmológica basal y posteriormente anual <sup>47</sup> . En pacientes con exposición prolongada ( $>$ a 5 años) se recomienda utilizar OCT (tomografía de coherencia óptica) <sup>47,48</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda el uso de AINE en actividad leve de LES, durante periodos cortos para el control del dolor articular, artritis, mialgias, dolor torácico y/o fiebre, cuando el beneficio potencial supere los riesgos conocidos de los AINE y el paracetamol haya sido insuficiente o no se haya tolerado <sup>26</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda que, en los pacientes que tomen AINE en forma crónica, se realice una estimación de riesgo cardiovascular y renal, y se vigilen reacciones alérgicas, cutáneas y meningitis aséptica, debido al alto riesgo que existe en los pacientes con LES <sup>25</sup> .	Baja	Fuerte

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; GC: glucocorticoides; LES: lupus eritematoso sistémico.

pesar de su indudable eficacia, debido a sus efectos adversos a corto y largo plazo los GC deben administrarse siempre en forma concomitante con otros fármacos modificadores de enfermedad o inmunosupresores para poder así reducir la dosis e incluso suspenderlos de la forma más rápida posible<sup>24</sup>.

Para el tratamiento sintomático del dolor e inflamación en los pacientes con LES suelen emplearse AINE. Generalmente, en procesos agudos se emplean a la dosis plena recomendada durante el menor tiempo posible y, en procesos crónicos, a la dosis mínima necesaria para mantener la respuesta clínica. La elección del AINE individual dependerá de la variabilidad de la respuesta y de los factores de riesgo de cada paciente para toxicidad gastrointestinal, cardiovascular, renal y hepática, entre otras. Es necesario evaluar periódicamente la indicación de continuar su uso y evaluar siempre el riesgo de interacciones y eventos adversos al emplear en forma conjunta otros fármacos de uso frecuente en los pacientes con LES (GC, antihipertensivos, hipoglucemiantes, anticoagulantes, etc.)<sup>25,26</sup>.

Los fármacos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato y la leflunomida, son útiles cuando existen manifestaciones musculoesqueléticas<sup>27</sup>. Los inmunosupresores se emplean en diversas manifestaciones moderadas y graves de la enfermedad, aunque también en formas leves por su efecto ahorrador de GC. Los más usados son azatioprina (AZA), micofenolato de mofetilo (MMF), ciclofosfamida (CFM) e inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolímus y voclosporina). En algunas circunstancias se utiliza un esquema de inducción de la remisión seguido de una dosis menor como terapia de mantenimiento para consolidar la remisión y evitar recaídas. La elección de cada inmunosupresor dependerá del tipo de manifestación, su gravedad y el perfil individual de toxicidad. La terapia múltiple suele indicarse cada vez con más frecuencia como una forma de lograr mejores desenlaces a corto y largo plazo con menor toxicidad<sup>28–35</sup>.

La terapia biológica en LES se emplea desde hace una década, específicamente el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra células B, T y, en forma más reciente, contra el interferón tipo I. Estos mecanismos de acción han demostrado ser eficaces y coadyuvan con la terapia estándar para el control de diversas manifestaciones de la enfermedad y para disminuir la frecuencia y gravedad de las recaídas, además de retrasar el daño acumulado. Aunque los resultados parecen mejores en pacientes con anticuerpos antinucleares positivos, no debe limitarse su uso a este subconjunto de pacientes. En forma reciente se ha autorizado el

uso de belimumab como tratamiento concomitante en pacientes con nefritis lúpica<sup>36–41</sup>.

Actualmente, están en curso ensayos clínicos de inhibidores de cinasas de tirosina Janus en pacientes con LES, con resultados prometedores, para manifestaciones a diversos órganos, incluido el riñón. Un área novedosa de investigación se refiere al uso de células CAR-T (moléculas quiméricas capaces de redirigir la especificidad de las células T contra antígenos diana) en pacientes con LES grave y resistente, con resultados alentadores<sup>42–44</sup>.

Las tablas 3 a 5 describen las recomendaciones de tratamiento del LES con los diferentes grupos de fármacos.

#### Manifestaciones constitucionales

Las manifestaciones constitucionales del lupus, como suele ocurrir en muchos padecimientos sistémicos crónicos, son un fenómeno multifactorial que repercute de manera significativa en la calidad de vida de los pacientes. En el caso de la fiebre es necesario descartar procesos infecciosos antes de atribuir esta solo a actividad del padecimiento.

El tratamiento de la fatiga debe ser de tipo sintomático y holístico, incluyendo evaluaciones periódicas, programas de ejercicio e intervenciones psicoeducativas, considerando siempre otras causas relacionadas como daño o comorbilidades y teniendo en cuenta la influencia que pueden tener factores psicológicos, sociales y de estilo de vida. Las evidencias encontradas en la literatura permiten emitir las siguientes recomendaciones para este grupo de manifestaciones de la enfermedad<sup>56,57</sup> (tabla 6).

#### Manifestaciones mucocutáneas

La afección mucocutánea en LES es muy frecuente y puede ocurrir en el contexto de pacientes con o sin afección sistémica; suele clasificarse en manifestaciones específicas y no específicas<sup>73</sup>. La elección del tratamiento óptimo es difícil porque la mayoría de las evaluaciones de eficacia agrupan el desenlace como «manifestaciones cutáneas» sin ninguna distinción adicional en cuanto al tipo de manifestación.

A pesar de todo ello, la información actual sobre este tópico en particular es útil para emitir una serie de recomendaciones que incluyen el manejo cada vez con menos GC, la adición de terapia tópica, el uso de antimaláricos como piedra angular y, en caso necesario, inmunosupresores y terapia biológica<sup>73–78</sup> (tabla 7).

**Tabla 4**  
Recomendaciones para el uso de FARME e inmunosupresores

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se recomienda que el metotrexate se use en especial para manifestaciones musculoesqueléticas en dosis de 7,5 a 25 mg por vía oral o parenteral; los eventos adversos que deben vigilarse son mielosupresión, hepatotoxicidad, neumonitis, alopecia, estomatitis y teratogenicidad <sup>27</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere el uso de la leflunomida en circunstancias similares <sup>49</sup> .	Baja	Débil
Se recomienda que la dosis de azatioprina oscile entre 1 y 3 mg/kg/día y se vigile estrechamente la aparición de eventos adversos (mielosupresión, hepatotoxicidad, trastornos linfoproliferativos y teratogenicidad) <sup>28</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda el uso de ácido micofenólico/MFM en dosis de 1 a 3 g/día dependiendo del órgano involucrado y de la gravedad de la manifestación. Los eventos adversos que deben vigilarse son citopenias, alteración en función hepática, diarrea y teratogenicidad <sup>50</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda que los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, voclosporina) se usen principalmente en nefropatía resistente o como parte de terapia múltiple; sus principales eventos adversos son hiperplasia gingival, hipertensión arterial, hirsutismo, insuficiencia renal y anemia <sup>31,32</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda el uso de CFM IV a una dosis de 500 a 1.000 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal. Los eventos adversos que deben vigilarse son citopenias, infertilidad, teratogenicidad, trastornos mieloproliferativos, cistitis hemorrágica y cáncer de vejiga. Se recomienda usar la dosis más baja de CFM posible de acuerdo a cada caso <sup>29,30</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda el uso de hormona liberadora de gonadotropina (GnRHα) como protección ovárica en el caso de mujeres que se traten con CFM y que no tengan paridad satisfecha <sup>51</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda el uso de terapia combinada con inmunosupresores (terapia múltiple), considerándose como una primera opción de tratamiento en lupus de moderado a grave tras la adecuada evaluación de cada paciente <sup>31–35,41</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda que la prevención, el seguimiento y el tratamiento de las infecciones sea prioritario en pacientes que usan inmunosupresores, particularmente CFM <sup>30,52,53</sup> .	Alta	Fuerte

CFM: ciclofosfamida.

**Tabla 5**  
Recomendaciones para el uso de terapia biológica

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se recomienda el uso de terapia biológica (belimumab, anifrolumab) como tratamiento adyuvante al manejo estándar en pacientes con LES activo, con anticuerpos positivos y falla a la terapia previa <sup>36,37</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda el uso de belimumab en combinación con terapias inmunosupresoras estándar para el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica activa <sup>38</sup> .	Alta	Fuerte
Se sugiere el uso de rituximab para manifestaciones de lupus moderadas a graves, con falla a tratamientos previos <sup>39,40,43,54,55</sup> .	Moderada	Débil

LES: lupus eritematoso sistémico.

**Tabla 6**  
Recomendaciones para el manejo de manifestaciones constitucionales

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se recomienda incluir la evaluación de la presencia e intensidad de fatiga, así como su impacto en la calidad de vida como parte de la atención clínica rutinaria del paciente con LES <sup>56–58</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda la inclusión de un programa de ejercicios físicos, preferentemente de tipo aeróbico, como adyuvante en el tratamiento en pacientes con LES sin actividad clínica de la enfermedad <sup>59–63</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda la implementación y provisión de un programa educativo relacionado a la enfermedad y de apoyo <sup>64,65</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere la adición de belimumab para el tratamiento de la fatiga discapacitante o que interfiera gravemente con la calidad de vida en pacientes con LES, que no hayan respondido a otros esquemas de tratamiento <sup>66,67</sup> .	Alta	Débil
Se sugiere optimizar los niveles de vitamina D como tratamiento adyuvante <sup>68–70</sup> .	Baja	Débil
Se recomienda el uso de GC a dosis medias, en presencia de fiebre cuya causa sea atribuida a actividad del LES esperando remisión de la fiebre en 1 a 5 días <sup>23,71,72</sup> .	Muy baja	Fuerte
<i>Punto de buena práctica clínica.</i> Es necesario primero descartar infección o efecto tóxico de medicamentos antes de atribuir la fiebre a actividad lúpica.		

GC: glucocorticoides; LES: lupus eritematoso sistémico.

### Manifestaciones musculoesqueléticas

Las manifestaciones articulares son frecuentes en los pacientes con LES, ocurriendo hasta en 85% de los casos en la evolución de la enfermedad. La mayor parte de los pacientes presenta artralgiás de características inflamatorias, pero un bajo porcentaje desarrolla artritis persistente y/o erosiva. Pueden ocurrir también mialgias y, en pocos casos, miositis con debilidad y elevación de enzimas musculares, casi siempre con curso autolimitado. El tratamiento de este grupo de manifestaciones depende de la gravedad de las mismas e incluye el uso de AINE, GC, fármacos modificadores de la enfermedad y, en algunos casos, terapia biológica<sup>26,81–84</sup> (tabla 8).

### Manifestaciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas en el LES son muy frecuentes y ocurren en más del 90% de los pacientes<sup>89</sup>. Afectan a todas las líneas celulares y se caracterizan por comprender desde manifestaciones leves como leucolinfopenia crónica hasta cuadros graves y agudos que ponen en peligro la vida y requieren de tratamiento específico pronto, como la anemia hemolítica, la trombocitopenia autoinmune, la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemofagocítico. Además, ocurren alteraciones multifactoriales como la anemia de la enfermedad crónica y citopenias asociadas a daño orgánico crónico (hepático o renal), eventos infecciosos y/o medicamentos<sup>90</sup>.



**Tabla 7**  
Recomendaciones para el manejo de manifestaciones mucocutáneas

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
<b>Manifestaciones cutáneas localizadas</b>		
Se recomienda el empleo a corto plazo de preparaciones tópicas de GC de potencia media (p. ej., acetónido de fluocinolona, valerato de betametasona) como primera línea de tratamiento <sup>73,74</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda el uso de preparaciones tópicas de inhibidores de la calcineurina como tratamiento de segunda línea, o como primera opción para el tratamiento de las lesiones localizadas en las zonas cutáneas con alto riesgo de secuelas por efectos adversos por corticoterapia tópica (p. ej., lesiones faciales) <sup>73,74</sup> .	Moderada	Fuerte
<b>Punto de buena práctica clínica.</b> Considerar la referencia a dermatología en el caso de pacientes con lesiones de lupus eritematoso cutáneo (LEC) localizadas que no respondan a las intervenciones arriba señaladas. En este caso el empleo de intervenciones terapéuticas de índole dermatológica puede ser eficaz.		
<b>Manifestaciones cutáneas diseminadas o graves</b>		
Se recomienda el empleo de GC sistémicos a dosis medias o altas en combinación con antimaláricos como tratamiento de primera línea para las lesiones de LEC agudas, subagudas o crónicas que sean diseminadas o interfieran de manera importante con la calidad de vida o pongan en peligro la vida <sup>73,75,76</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda el uso adicional de metotrexato, ácido micofenólico (o MMF) en pacientes con LES cuyas manifestaciones cutáneas hayan sido resistentes o que experimenten recaída a pesar de tratamiento con GC y antimaláricos <sup>73,77</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere la adición de belimumab o anifrolumab al tratamiento en pacientes con LES y manifestaciones cutáneas graves resistentes a tratamiento con GC, antimaláricos e inmunosupresores <sup>37,77–80</sup> .	Alta	Débil
Se sugiere el tratamiento con retinoides sistémicos, o bien con dapsona, talidomida o lenalidomida, en pacientes con lesiones de LEC subagudo o crónico que sean resistentes o que experimenten recaídas a pesar de tratamiento con GC, antimaláricos e inmunosupresores <sup>73,75</sup> .	Baja	Débil
<b>Úlceras de mucosas y alopecia</b>		
Se sugiere que para el manejo específico de las úlceras orales o en otras localizaciones de mucosas, o alopecia difusa transitoria por actividad lúpica, se sigan las mismas directrices de tratamiento que las emitidas para el resto de las manifestaciones cutáneas <sup>73,75–77</sup> .	Muy baja	Débil
<b>Punto de buena práctica clínica.</b> Para todas las manifestaciones debe resaltarse la importancia de evitar la exposición a radiación ultravioleta, optimizar los niveles de vitamina D y evitar el consumo de tabaco.		

GC: glucocorticoides; LES: lupus eritematoso sistémico.

**Tabla 8**  
Recomendaciones para el manejo de manifestaciones musculoesqueléticas

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se recomienda utilizar AINE por periodos cortos para el control de las manifestaciones articulares, evaluando el riesgo/beneficio en cada paciente dependiendo de las comorbilidades. La selección entre AINE tradicional vs. inhibidor selectivo de COX-2 dependerá de cada caso y deberá individualizarse <sup>26</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda emplear GC para las manifestaciones articulares inflamatorias resistentes a los AINE o a los antimaláricos. Se pueden utilizar al inicio de la enfermedad o en periodos de recaída, en dosis bajas y monitorizar dosis respuesta suspendiendo una vez logrado el control de la inflamación y el dolor. En casos de inflamación monoarticular resistente, recomendamos la aplicación intraarticular de GC (descartando antes un proceso infeccioso) <sup>81</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda usar HCQ o CLQ para el control del dolor y la inflamación articular <sup>8,82</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda el uso de metotrexato en pacientes con persistencia de inflamación articular a pesar de la utilización de AINE, GC a dosis baja y antimaláricos <sup>8</sup> .	Baja	Fuerte
Se sugiere el uso de leflunomida en pacientes con persistencia de inflamación articular a pesar de la utilización de AINE, GC a dosis bajas y antimaláricos <sup>8,49</sup> .	Baja	Débil
Se recomienda el uso de belimumab en los pacientes resistentes al tratamiento estándar, como tratamiento adyuvante para lograr el control de las manifestaciones articulares <sup>84</sup> .	Moderada	Fuerte
En casos resistentes al tratamiento previo se recomienda el uso de rituximab <sup>8,26,85</sup> .	Baja	Fuerte
En casos resistentes al tratamiento previo se sugiere el uso de anifrolumab <sup>86–88</sup> .	Moderada	Débil

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CLQ: cloroquina; GC: glucocorticoides; HCQ: hidroxicloroquina.

Dentro del rubro de las recomendaciones para el tratamiento de las manifestaciones hematológicas, se han incluido en esta actualización directrices sobre la evaluación y tratamiento del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF). Hasta el 30% de los pacientes con LES tienen SAAF o anticuerpos positivos, y es bien conocido el impacto de esta asociación en la morbilidad y pronóstico de los pacientes<sup>91–93</sup> (tabla 9).

### Manifestaciones renales

La afección renal en el lupus es una de las manifestaciones más frecuentes y con mayor impacto en el pronóstico de los pacientes. Existen poblaciones, como la mexicana, en la que la nefritis lúpica se presenta a menor edad y suele ser más grave<sup>166,167</sup>.

El tratamiento óptimo de la nefritis lúpica se define tanto por los hallazgos histológicos como por el comportamiento clínico. En las nefritis proliferativas se recomienda aún un periodo de inducción a la remisión seguido de terapia prolongada de mantenimiento, aunque la terapia múltiple puede iniciarse desde un principio (p. ej., MFM o CFM más un inhibidor de calcineurina), en especial en pacientes con datos de mal pronóstico. Evidencia reciente demuestra que este esquema puede ser superior a la monoterapia en cuanto a desenlaces a largo plazo<sup>168–170</sup>. También se sugiere el uso de terapia biológica anti-Blys/BAFF (específicamente belimumab) como adyuvante al manejo estándar, al demostrarse que esta medida permite mayor supervivencia renal y menos recaídas<sup>50,171,172</sup>.

Las recomendaciones actuales hacen énfasis en detectar datos de mal pronóstico asociados (p. ej., anticuerpos antifosfolípidos) y en el manejo concomitante de los factores de riesgo de progre-

**Tabla 9**  
Recomendaciones para el manejo de manifestaciones hematológicas

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
<b>Trombocitopenia</b>		
En casos de trombocitopenia moderada sin datos de sangrado, se recomienda prednisona en dosis altas hasta obtener cifras plaquetarias por arriba de 100.000 cel/ $\mu$ L y disminuir paulatinamente la dosis de GC hasta suspender, agregando otro inmunosupresor para disminuir el riesgo de recaída <sup>94,95</sup> .	Moderada	Fuerte
En casos de trombocitopenia grave (< 15.000 cel/ $\mu$ L) o con datos de sangrado que pongan en riesgo la vida, se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona (1g/día por 3 a 5 días, según la gravedad del cuadro) para obtener respuestas más rápidas, asegurándose de continuar a dosis altas 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/ $\mu$ L y agregar algún otro inmunosupresor <sup>94,96,97</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomiendan danazol (200 a 800 mg/día) y/o antimaláricos como terapia conjunta al tratamiento con GC orales <sup>94,98,99</sup> .	Moderada	Fuerte
En casos resistentes se recomienda el uso de rituximab <sup>100,101</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda inmunoglobulina IV únicamente en pacientes con pobre respuesta a GC <sup>94,102-104</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda CFM por 3 a 6 meses, según la gravedad de la trombocitopenia y la respuesta clínica, en pacientes que no han respondido al tratamiento previo <sup>105-107</sup> .	Baja	Fuerte
Se sugiere MFM en pacientes resistentes al tratamiento previo <sup>108,109</sup> .	Baja	Débil
Se sugiere AZA en pacientes resistentes al resto de las líneas de tratamiento <sup>95,110,111</sup> .	Baja	Débil
Se recomienda de manera alternativa trombopoyetina recombinante humana más dexametasona u otros GC <sup>94,112,113</sup> .	Alta	Fuerte
En pacientes con recuentos plaquetarios por debajo de 10.000 cel/ $\mu$ L, sin importar si hay o no datos de sangrado o cifras por debajo de 50.000 cel/ $\mu$ L con sangrado activo, se recomienda el uso de concentrados plaquetarios <sup>114</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere esplenectomía en casos resistentes a las cuatro líneas previas de tratamiento <sup>115,116</sup> .	Baja	Débil
<b>Anemia hemolítica autoinmune</b>		
Se recomienda el empleo de GC en situaciones en donde la anemia ponga en riesgo la vida; usar pulsos de metilprednisolona, seguido de GC orales en dosis altas <sup>117,118</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda el empleo concomitante de AZA o danazol <sup>119-121</sup> .	Moderada	Fuerte
En casos resistentes se sugiere el uso de MFM, CFM o terapia biológica (rituximab, belimumab, anifrolumab) <sup>87,88,117,122-130</sup> .	Baja	Débil
No se recomienda la transfusión de paquetes globulares, excepto en los casos en los que se encuentre en riesgo la vida, en donde deberán usarse eritrocitos lavados <sup>131</sup> .	Moderada	Fuerte
<b>Neutropenia, leucolinfopenia</b>		
En neutropenia < 1.000 cel/ $\mu$ L, asociada a fiebre o infección se recomienda iniciar factor estimulante de colonias de granulocitos (300 $\mu$ g/día) y continuar con la dosis mínima efectiva para alcanzar cifra de neutrófilos mayores a 1.000 cel/ $\mu$ L <sup>89,132</sup> .	Baja	Fuerte
Se sugieren dosis altas de prednisona o su equivalente <sup>89,132</sup> .	Baja	Débil
Se sugiere el empleo concomitante de AZA o MFM <sup>132,137</sup> .	Baja	Débil
Se sugiere el uso de rituximab en enfermedad resistente (375 mg/m <sup>2</sup> sc por cuatro semanas o 1g el día cero y el día 14) <sup>132,137</sup> .	Muy baja	Débil
<i>Punto de buena práctica clínica.</i> Descartar infección o toxicidad por medicamentos.		
<b>Púrpura trombótica trombocitopénica</b>		
Se recomienda iniciar recambio plasmático tan pronto como se sospeche el diagnóstico (en las primeras 4-8 h) y administrarlo hasta alcanzar respuesta, en combinación con GC. El reemplazo debe ser con plasma fresco congelado <sup>138</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda administrar de primera línea pulsos de metilprednisolona (1 g/día por 5 días), seguido de GC oral con reducción progresiva de la dosis <sup>138,139</sup> .	Baja	Fuerte
Se sugiere el empleo en segunda línea de CFM, MFM, o bien biológicos como rituximab, belimumab o eculizumab en casos resistentes <sup>138,140,141</sup> .	Baja	Débil
<b>Síndrome hemofagocítico</b>		
Se recomiendan pulsos de metilprednisolona o prednisona <sup>142,143</sup> .	Baja	Fuerte
Se sugiere agregar en forma concomitante ciclosporina, MFM, CFM o rituximab <sup>144,145</sup> .	Baja	Débil
<i>Punto de buena práctica clínica.</i> Debe proporcionarse tratamiento de soporte (reanimación con líquidos, antibióticos, cubrir requerimientos transfusionales), así como buscar y tratar focos infecciosos <sup>142</sup> .		
<b>Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos</b>		
<b>Tromboprofilaxis primaria</b>		
En todo paciente con anticuerpos antifosfolípidos, se recomienda de manera muy importante, el tratamiento o corrección de los factores de riesgo cardiovascular <sup>146,147</sup> .	Moderada	Fuerte
En pacientes con perfil de riesgo medio/alto (presencia de anticoagulante lúpico, títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos o bien doble o triple positividad) se recomienda el tratamiento con dosis antiagregantes de ácido acetilsalicílico (AAS 75-100 mg/día), de manera indefinida, siempre y cuando no exista contraindicación para su empleo <sup>148</sup> .	Baja	Fuerte
<i>Punto de buena práctica clínica.</i> En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos, en situaciones de alto riesgo trombótico (cirugía, inmovilización prolongada, puerperio entre otras), debe emplearse tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas.		
<b>Tromboprofilaxis secundaria</b>		
Para la prevención secundaria de trombosis venosa se recomienda la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK), para lograr un INR 2,0-3,0, de manera indefinida <sup>149</sup> .	Moderada	Fuerte
Para la prevención de la recurrencia de trombosis arterial, se recomienda la anticoagulación con AVK (INR 2,0-3,0 o 3,0-4,0 dependiendo del riesgo trombótico/hemorragico individual) o bien, la combinación de AVK (INR 2,0-3,0) más AAS <sup>150-153</sup> .	Baja	Fuerte
En caso de recurrencia trombótica (venosa o arterial) a pesar del tratamiento establecido, se recomienda aumentar la dosis de AVK para INR 3,0-4,0 o adicionar AAS en caso de no estar ya bajo dicho tratamiento. La HCQ o las estatinas pueden ser de utilidad <sup>154,155</sup> .	Baja	Fuerte
No se recomienda utilizar anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes con SAAF <sup>91,149,156-163</sup> .	Baja	Fuerte
Solo en situaciones de intolerancia o ineficacia de los AVK, y únicamente en pacientes con trombosis venosa, se sugiere un uso prudente de ACOD. No deben utilizarse ACOD en triple positivos o en trombosis arterial <sup>160,161,164,165</sup> .	Baja	Débil

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; MFM: micofenolato de mofetilo; SAAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

**Tabla 10**  
Recomendaciones para el manejo de manifestaciones renales

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
<i>Nefritis en pacientes mexicanos (latinos, mesoamericanos)</i> Se recomienda en esta población tratamiento de inducción a la remisión con MMF (2 a 3 g/día) o CFM (1 g/m <sup>2</sup> sc) mensual <sup>166,175</sup> .	Moderada	Fuerte
<i>Nefritis clase I y II</i> Se sugiere el tratamiento con inmunosupresor en el caso de nefritis clase I y II que curse con deterioro de la función renal, sedimento activo o proteinuria $\geq 1$ g/día <sup>167,176</sup> . Se sugiere tratamiento con AZA, MFM (1 a 2 g/día) o CFM, por un periodo mínimo de seis meses, aunado a GC en dosis medias y reducción gradual <sup>177,178</sup> .	Baja Baja	Débil Débil
<i>Tratamiento de inducción a remisión para nefritis clases III/IV y V con componente proliferativo</i> Se recomienda esquema de tratamiento de inducción a la remisión con MFM (2 a 3 g/día) o CFM (pulsos mensuales de 1 g/m <sup>2</sup> sc), combinado con GC en reducción gradual, por un periodo de seis meses <sup>168,177,178</sup> . En caso de no haber respuesta se recomienda terapia múltiple: MFM más tacrolimus (3 a 4 mg/día) y GC <sup>168</sup> . Se recomienda como alternativa combinar MMF más voclosporina (23,7 mg/12 h) <sup>169,170</sup> . Se recomienda agregar belimumab al manejo estándar en pacientes con factores de mal pronóstico o casos resistentes <sup>172,179</sup> . Se sugiere agregar al manejo estándar rituximab o anifrolumab en pacientes con factores de mal pronóstico o casos resistentes <sup>50,80,171</sup> . Se recomienda usar GC en pulsos o por vía oral en dosis altas como tratamiento inicial aunado al esquema inmunosupresor, con reducción gradual <sup>177,178</sup> . Nefritis clase V sin componente proliferativo Se recomienda el uso de MFM (2 a 3 g/día) o AZA (1 a 3 mg/kg) <sup>177,178</sup> . Se sugiere el uso de tacrolimus, voclosporina, ciclosporina A, CFM o rituximab en pacientes resistentes a tratamiento <sup>169,180</sup> .	Alta Alta Moderada Moderada Baja Moderada Moderada	Fuerte Fuerte Fuerte Fuerte Débil Fuerte Débil
<i>Terapia de mantenimiento para nefritis clases III/IV y V con componente proliferativo</i> Se recomienda el uso de MFM (1 a 2 g/día), AZA (1 a 3 mg/kg) o continuidad de terapia múltiple: MFM más tacrolimus. El tratamiento debe ser a largo plazo: 2 a 5 años como mínimo <sup>177,178,181</sup> . Se sugiere el uso de CFM trimestral, tacrolimus, ciclosporina A o rituximab, en pacientes con intolerancia a MFM o AZA <sup>177,178,182</sup> .	Alta Moderada	Fuerte Débil
<i>Nefritis rápidamente progresiva/con medias lunas celulares</i> Se recomienda tratamiento de inducción con CFM (0,750 a 1 g/m <sup>2</sup> sc) mensual, o MFM (2 a 3 g/día) por seis meses. Ambas opciones aunado a administración de pulsos de metilprednisona o prednisona en dosis altas, con reducción gradual según evolución <sup>177,178,183,184</sup> . En caso de no haber respuesta se sugiere terapia múltiple: MFM más tacrolimus y GC <sup>184</sup> . Se sugiere el uso de rituximab o belimumab en el tratamiento de casos resistentes <sup>172,185</sup> .	Alta Moderada Baja	Fuerte Débil Débil
<i>Manejo adyuvante</i> Se recomienda en todos los pacientes manejo para reducir factores de riesgo renal: uso de IECA, ARA II o iSGLT2, control adecuado de la hipertensión, dislipidemia, hiperuricemia, evitar tabaquismo y control del peso corporal <sup>173</sup> . Se recomienda HCQ de forma permanente para disminuir la probabilidad de recaída renal y por sus beneficios sobre la dislipidemia <sup>20-22</sup> . Se recomienda evaluar la presencia de anticuerpos o SAAF y el uso de antiagregantes o anticoagulantes en pacientes con riesgo <sup>174</sup> . Tratamiento de las recaídas Se recomienda repetir tratamiento de inducción a la remisión previamente eficaz <sup>177,178</sup> .	Alta Alta Alta Moderada	Fuerte Fuerte Fuerte Fuerte
<i>Manejo con terapia sustitutiva y trasplante renal</i> En pacientes con enfermedad renal crónica terminal por nefritis lúpica, se recomienda el trasplante renal como la mejor opción de tratamiento a largo plazo <sup>177,178,186</sup> . Se recomienda la hemodiálisis sobre la diálisis peritoneal como terapia sustitutiva en pacientes con enfermedad renal crónica terminal por nefritis lúpica, ya que la diálisis peritoneal se ha asociado a mayor número de complicaciones y mortalidad <sup>177,178,187</sup> .	Alta Moderada	Fuerte Fuerte

ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; MFM: micofenolato de mofetilo; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

sión de daño renal como una medida indispensable para mejorar el pronóstico a largo plazo<sup>173,174</sup> (tabla 10).

### Manifestaciones neuropsiquiátricas

La afección neuropsiquiátrica en LES es muy variable, con frecuencias que se reportan entre 14 y 75%<sup>188</sup>. Esta amplia variación en la frecuencia se debe a la dificultad de atribuir con certeza las manifestaciones neuropsiquiátricas a la enfermedad, tras haber descartado causas secundarias, tales como metabólicas e infecciosas<sup>189</sup>. El Colegio Americano de Reumatología publicó en 1999 la nomenclatura para las manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>190</sup>, que incluye 18 manifestaciones; sin embargo, en LES puede presentarse virtualmente cualquier manifestación, acompañada o no de actividad en otro órgano o sistema. La afección neuropsiquiátrica constituye una causa importante de mortalidad y daño acumulado (tabla 11).

### Manifestaciones cardiopulmonares

El espectro de las manifestaciones cardiopulmonares en los pacientes con LES es muy diverso, incluye desde afecciones leves, muchas veces subclínicas, como la pleuritis o la pericarditis, manifestaciones crónicas con impacto significativo en la calidad de vida tales como la neumonitis intersticial o la hipertensión arterial pulmonar (HAP), hasta eventos agudos y que ponen en peligro la vida como la hemorragia alveolar difusa<sup>207,208</sup>. La detección oportuna de estas manifestaciones obliga a tener un alto grado de sospecha clínica y, por supuesto, el tratamiento dependerá del tipo y gravedad de cada manifestación, pudiendo incluir desde un manejo sintomático hasta el uso de dosis altas de GC, inmunosupresores o incluso terapias biológicas. También se incluyen recomendaciones sobre tratamientos específicos como por ejemplo para HAP y se destaca la necesidad del manejo conjunto con cardiología y neumología<sup>209</sup> (tabla 12).



**Tabla 11**  
Recomendaciones para el manejo de manifestaciones neuropsiquiátricas

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
<i>Recomendaciones generales</i>		
<i>Punto de buena práctica clínica.</i> Deben excluirse otras causas neuropsiquiátricas antes de atribuir las manifestaciones a actividad de la enfermedad. El manejo de dichas manifestaciones debe ser evaluado en conjunto con un neurólogo o psiquiatra, según el caso.		
Se recomienda usar GC y terapia inmunosupresora para las manifestaciones neuropsiquiátricas que se consideran secundarias a proceso inflamatorio o actividad (p. ej., meningitis aséptica, mielitis, neuropatías craneales y periféricas, así como psicosis) <sup>188</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda terapia con anticoagulantes cuando las manifestaciones están relacionadas con SAAF, en especial en eventos vasculares cerebrales de origen trombótico <sup>188</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda terapia con antiagregantes plaquetarios cuando las manifestaciones están relacionadas con SAAF <sup>188</sup> .	Moderada	Fuerte
<i>Disfunción cognitiva</i>		
Se sugiere el manejo de factores asociados como la ansiedad, la depresión, el control de factores de riesgo cardiovascular, así como el apoyo psicológico, debido a que pueden prevenir un mayor deterioro cognitivo <sup>191</sup> .	Baja	Débil
<i>Crisis epilépticas</i>		
Se recomienda el uso de antiépilépticos cuando existan convulsiones recurrentes o cuando se presentan por lo menos dos episodios dentro de las primeras 24 h o haya actividad epileptógena en el electroencefalograma <sup>188</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda metilprednisolona IV, seguida de prednisona (1 mg/kg/día por no más de tres meses), con disminución de acuerdo con la actividad de la enfermedad para las convulsiones refractarias asociadas a actividad del LES <sup>192</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda de manera concomitante CFM IV (0,75 g/m <sup>2</sup> sc) mensual por 12 meses <sup>192</sup> .	Moderada	Fuerte
Neuropatía periférica, mielopatía y neuritis óptica		
Se recomienda utilizar metilprednisolona IV, seguida de prednisona (1 mg/kg/día) y disminución de acuerdo con la actividad de la enfermedad <sup>192-195</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda de manera concomitante CFM IV mensual por 12 meses <sup>192-194</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere usar inmunoglobulina IV (2 g/kg dividida en cinco días) en casos resistentes <sup>193,194,196-198</sup> .	Moderada	Débil
Se recomienda el uso de metilprednisolona, CFM, AZA, o rituximab en casos de mielitis longitudinal extensa <sup>199,200</sup> .	Moderada	Fuerte
<i>Corea y otros movimientos anormales involuntarios</i>		
Se sugiere el uso de AAS en la corea asociada a anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulación si coexiste SAAF <sup>201-203</sup> .	Baja	Débil
Se recomienda la terapia sintomática con antagonistas de dopamina en caso de movimiento anormal involuntario <sup>201</sup> .	Moderada	Fuerte
<i>Psicosis</i>		
Se recomienda usar prednisona 1 mg/kg/día durante ocho semanas con disminución gradual hasta 5 mg/día <sup>204</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda la terapia sintomática con antagonistas de dopamina <sup>205</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda de manera concomitante CFM IV mensual por seis meses <sup>204,206</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere utilizar rituximab o plasmaféresis en casos resistentes <sup>188</sup> .	Baja	Débil
Se sugiere el uso de inmunoglobulina intravenosa ante falla a todo lo anterior <sup>188</sup> .	Baja	Débil

AAS: ácido acetilsalicílico; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; SAAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

### Manifestaciones gastrointestinales, hepatitis y pancreatitis

Las manifestaciones gastrointestinales y hepáticas son frecuentes en los pacientes con LES. Su evaluación y tratamiento son complejos porque muchas veces son multifactoriales. La afección gastrointestinal varía desde dispepsia asociada a fármacos hasta episodios de pseudo-obstrucción intestinal y vasculitis graves<sup>239</sup>. En especial en el caso de la hepatitis y pancreatitis, estas pueden explicarse por actividad de la enfermedad, pero también pueden deberse a padecimientos autoinmunes primarios, eventos metabólicos, cuadros infecciosos o toxicidad por medicamentos<sup>239-241</sup> (tabla 13).

### Vacunación

Las evidencias actuales son claras respecto a que la mayoría de las vacunas son seguras y eficaces en los pacientes con lupus. A pesar de las controversias iniciales respecto a la posibilidad de una activación policlonal en los pacientes al ser vacunados, o las dudas respecto al nivel de seroprotección y seroconversión, está demostrado que el beneficio de la vacunación es mayor que el riesgo y actualmente se recomienda que todos los pacientes con lupus tengan un esquema de vacunación completo. Idealmente, las vacunas deben administrarse antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, pero cuando esto no es posible deberán programarse en el momento más adecuado. Una situación especial la constituyen las vacunas de virus vivos atenuados, que pueden administrarse en pacientes con LES inactivo y que no reciben fármacos inmunosupresores<sup>258-261</sup> (tabla 14).

### Periodo perioperatorio

La realización de procedimientos quirúrgicos en los pacientes con lupus requiere de especial atención porque con frecuencia estos pacientes son complejos desde el punto de vista médico por la actividad de la enfermedad, el daño potencial a diferentes órganos, las comorbilidades y el tratamiento inmunosupresor que reciben. Está demostrado que los pacientes con lupus sufren más complicaciones perioperatorias que la población general y es por ello que la cirugía en estos enfermos requiere, siempre que sea posible, de una planeación adecuada, ajuste del tratamiento y vigilancia cuidadosa durante y posterior al procedimiento, con un abordaje multidisciplinario. Las siguientes recomendaciones enfatizan los aspectos más importantes respecto al ajuste del tratamiento con GC, inmunosupresores y terapias biológicas durante el periodo perioperatorio<sup>274,275</sup> (tabla 15).

### Embarazo

El periodo de embarazo y lactancia requiere de especial atención en las pacientes con LES asociado o no a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Debido a que durante el embarazo son más frecuentes las recaídas de la enfermedad y a que existe un mayor riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el producto, se incluyen en este documento las recomendaciones básicas para la planificación del embarazo, los métodos anticonceptivos adecuados, la vigilancia y el tratamiento de las mujeres durante este periodo<sup>285,286</sup> (tabla 16).

La tabla 17 resume la evidencia actual sobre seguridad de los principales fármacos empleados en esta enfermedad durante el

**Tabla 12**  
Recomendaciones para el manejo de manifestaciones cardiopulmonares

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
<b>Pericarditis</b>		
Se sugiere el uso de AINE en los casos de pericarditis leve, aguda o crónica, con o sin derrame, hasta la mejoría de los síntomas clínicos <sup>210,211</sup> .	Baja	Débil
En el caso de las pericarditis agudas o crónicas con derrame pericárdico, se recomienda el uso de prednisona en dosis 1 mg/kg/día en pacientes cuya manifestación inicial sea pericarditis de leve a moderada. En el caso de pericarditis grave o constrictiva se recomiendan pulsos de metilprednisolona <sup>211-215</sup> .	Moderada	Fuerte
En pacientes con pericarditis de reciente inicio o recurrente se sugiere el uso de 1 mg de colchicina en combinación con GC e inmunosupresores hasta alcanzar la remisión. Para evitar recaída se recomienda la adición de colchicina durante al menos un mes <sup>213,215,216</sup> .	Moderada	Débil
<i>Punto de buena práctica.</i> Está indicada la cirugía en caso de pericarditis resistente a tratamiento o taponamiento que no responda a tratamiento farmacológico.		
<b>Miocarditis</b>		
Se recomienda uso de pulsos de metilprednisolona en casos de miocarditis grave con arritmias y/o fracción de eyección ventricular de < 55%, y tratamiento subsecuente con prednisona en dosis moderada a alta con reducción progresiva <sup>217</sup> .	Baja	Fuerte
Se sugiere el uso de HCQ o CLQ para la etapa de mantenimiento (salvo en casos de QT prolongado) <sup>217</sup> .	Baja	Débil
En el caso de manifestación grave con arritmias o fracción de eyección ventricular < 40%, se sugiere el uso de CFM durante 3 a 10 meses como primera línea de tratamiento en forma conjunta con GC. Se sugiere evaluar respuesta a tres meses; si no hay mejoría, suspender para evitar riesgo de toxicidad; en caso de mejoría, se recomienda un mínimo de seis meses de tratamiento <sup>218</sup> .	Moderada	Débil
Se sugiere el uso de MFM como terapia de mantenimiento después de CFM, para reducir las recaídas <sup>217</sup> .	Moderada	Débil
Se sugiere el uso de AZA como terapia de mantenimiento después de CFM en aquellos pacientes con intolerancia a MFM <sup>217</sup> .	Baja	Débil
Se sugiere el uso de inmunoglobulina en aquellos pacientes con miocarditis complicadas que hayan fallado a la terapia de inducción estándar con GC y CFM <sup>217</sup> .	Baja	Débil <sup>217</sup>
<b>Hipertensión arterial pulmonar</b>		
Se recomienda uso de GC en dosis altas por cuatro semanas con reducción gradual <sup>219,220</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona en casos graves cuando coincidan con afección a otros órganos y en recaídas <sup>221,222</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda el uso de CFM por 3 a 6 meses como tratamiento inmunosupresor asociado a GC, vasodilatadores, diuréticos y otras medidas de apoyo <sup>220,221,223</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere usar MFM como mantenimiento posterior a CFM o en caso de intolerancia o contraindicación a CFM <sup>222</sup> .	Baja	Débil
Se recomienda el uso de bosentan 62,5 mg dos veces al día por cuatro semanas y seguimiento con 125 mg dos veces al día por 3 a 12 meses en forma conjunta con GC e inmunosupresores como tratamiento de primera línea en pacientes con clase funcional II y III según la NYHA <sup>224-226</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda el uso adicional de sildenafil, en dosis inicial de 20 mg tres veces al día, que se puede incrementar gradualmente a 80 mg tres veces al día de acuerdo con la tolerabilidad del paciente como tratamiento de primera línea en pacientes con HAP y clase funcional II y III según la NYHA <sup>224,226</sup> .	Alta	Fuerte
Se sugiere considerar su uso en pacientes con clase funcional IV <sup>224,226-228</sup> .	Baja	Débil
Se sugiere el uso de selexipag en dosis de 200 a 600 mcg dos veces al día en pacientes con clase funcional I-II de la NYHA <sup>209</sup> .	Alta	Débil
<i>Punto de buena práctica.</i> En pacientes con clase funcional III y IV, según la clasificación de NYHA, el uso de epoprostenol y teprostnil deberá evaluarse de forma individual en conjunto con cardiopneumología, así como el uso de terapia combinada con vasodilatadores, inhibidores de fosfodiesterasa y antagonistas de endotelina-1.		
<i>Pleuritis con o sin derrame pleural</i>		
Se recomienda el uso de AINE <sup>229,230</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda usar GC cuando no exista respuesta terapéutica con AINE por un lapso de 1 a 2 semanas, prednisona en dosis medias y reducción en un lapso de 2 a 3 semanas <sup>229,230</sup> .	Moderada	Fuerte
<i>Punto de buena práctica.</i> No existe suficiente evidencia sobre el uso de inmunosupresores en este contexto.		
<b>Neumonitis lúpica aguda</b>		
Se recomienda el uso de prednisona (1 mg/kg/día) por tres días y evaluar respuesta clínica; si no existe respuesta, considerar metiprednisolona IV por tres días <sup>231</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere considerar el uso de CFM (0,5 a 1 g/m <sup>2</sup> sc) mensual por 3 a 6 meses en casos resistentes al uso de GC <sup>231</sup> .	Baja	Débil
Se sugiere considerar inmunoglobulina para casos resistentes o con contraindicación para tratamiento con inmunosupresores <sup>230-232</sup> .	Baja	Débil
<b>Neumopatía intersticial crónica</b>		
Se recomienda el uso de prednisona (0,5 a 1 mg/kg/día) de 2 a 4 semanas con reducción gradual <sup>233</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda CFM mensual por 6 a 12 meses en los casos graves <sup>232,233</sup> .	Moderada	Fuerte
Se sugiere rituximab en casos resistentes <sup>232,233</sup> .	Baja	Débil
<i>Punto de buena práctica.</i> Está indicada la suspensión del tabaquismo, considerar oxígeno suplementario y esquema de vacunación para influenza, neumococo, virus sincicial respiratorio y SARS-CoV-2 <sup>232</sup> .		
<b>Hemorragia alveolar difusa</b>		
Se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona <sup>234,235</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda el uso de CFM mensual por 6 a 12 meses <sup>235,236</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda el uso de MFM o AZA como terapia de mantenimiento <sup>234,236</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda el uso de rituximab con CFM para casos resistentes <sup>237</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda el uso de inmunoglobulina en casos resistentes al tratamiento previo <sup>236</sup> .	Baja	Fuerte
Se sugiere el uso de recambio plasmático (5 a 7 sesiones) en pacientes resistentes al tratamiento previo <sup>235,238</sup> .	Baja	Débil
Se sugiere considerar el uso de factor VIIa recombinante en casos resistentes <sup>237</sup> .	Baja	Débil
<i>Punto de buena práctica.</i> Realizar cultivos de secreción bronquial en caso de sospechar asociación con procesos infecciosos pulmonares <sup>236</sup> .		

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CLQ: cloroquina; GC: glucocorticoides; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCQ: hidroxicloroquina; MFM: micofenolato de mofetilo; NYHA: New York Heart Association.

**Tabla 13**  
Recomendaciones para el manejo de manifestaciones gastrointestinales

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
<p><b>Vasculitis intestinal</b> Se recomienda la administración de pulsos de metilprednisolona, seguidos de prednisona en dosis altas<sup>239,242-244</sup>. Se recomienda el uso concomitante de GC y CFM<sup>239,242-244</sup>. Se sugiere MFM y AZA como terapia de mantenimiento<sup>239</sup>. Se sugiere el uso de inmunoglobulina IV en pacientes resistentes al tratamiento previo (falta de respuesta en 24–48 h) o ante sospecha de proceso infeccioso asociado<sup>239</sup>. <i>Punto de buena práctica clínica.</i> Está indicado realizar laparotomía exploradora ante casos resistentes o en presencia de complicaciones.</p>	Baja Baja Baja Baja	Fuerte Fuerte Débil Débil
<p><b>Pseudo-obstrucción intestinal</b> Se recomiendan pulsos de metilprednisolona, seguidos por prednisona en dosis altas o su equivalente<sup>245-248</sup>. Se recomienda la adición de CFM<sup>240,245,247</sup>. Se sugiere MFM o AZA como tratamiento de mantenimiento<sup>240,245</sup>. Se recomienda el uso de inmunoglobulina en casos resistentes (falta de respuesta en 24–48 h posterior a la administración de GC)<sup>240,247</sup>. <i>Punto de buena práctica.</i> Deben administrarse medidas generales como procinéticos, sondas para descompresión, hidratación y control de electrolitos en todos los casos, así como valorar laparotomía exploradora en casos resistentes o ante complicaciones<sup>240</sup>.</p>	Baja Baja Baja Baja	Fuerte Fuerte Débil Fuerte
<p><b>Enteropatía perdedora de proteínas</b> Se recomienda el uso de GC a dosis altas. Deben considerarse pulsos de metilprednisolona si el paciente presenta complicaciones graves de la enfermedad (hipoalbuminemia grave con fuga capilar y derrame pleural o pericárdico, o afección hepática grave)<sup>1,239,242,244,249</sup>. Se sugiere el uso concomitante de GC e inmunosupresores<sup>1,239,242,244,249</sup>. Se sugiere el uso de rituximab en pacientes resistentes a tratamiento previo<sup>239</sup>. <i>Punto de buena práctica.</i> Las dietas altas en proteínas y triglicéridos de cadena media son útiles, así como el tratamiento con octreótida.</p>	Moderada Baja Baja	Fuerte Débil Débil
<p><b>Hepatitis por lupus</b> Se recomienda el uso de GC a dosis medias y altas hasta la normalización o reducción de las enzimas hepáticas &lt;2 veces de sus valores normales<sup>240,241,250-252</sup>. Se recomienda el uso de inmunosupresores (AZA o MFM) en forma combinada con GC<sup>173,240,250-252</sup>. Se sugiere el uso de belimumab en pacientes que han fallado al tratamiento previo<sup>253,254</sup>. <i>Punto de buena práctica.</i> Siempre deben considerarse causas de hepatitis secundaria asociadas a enfermedades autoinmunes hepáticas (hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, síndromes de superposición); enfermedades hepáticas alternativas, como daño hepático por medicamentos, alcohol, hígado graso, causas vasculares, estados hipercoagulables y hepatitis infecciosas virales<sup>244,255,256</sup>.</p>	Baja Baja Baja	Fuerte Fuerte Débil
<p><b>Pancreatitis por lupus</b> Se recomienda el uso de GC a dosis altas en pacientes con pancreatitis aguda. En los pacientes que no responden a la dosis inicial se pueden utilizar pulsos de metilprednisolona por tres dosis<sup>1,239,257</sup>. Se recomienda el uso de recambio plasmático en pacientes resistentes a terapia con GC<sup>1,239</sup>. Se sugiere el uso de inmunoglobulina IV en pacientes resistentes al uso de GC o ante sospecha de proceso infeccioso asociado<sup>239</sup>. Se sugiere el uso concomitante de GC e inmunosupresores<sup>1,239</sup>. Se sugiere el uso de rituximab en pacientes resistentes al tratamiento previo<sup>239</sup>. <i>Punto de buena práctica.</i> El diagnóstico de pancreatitis por lupus se establece después de excluir otras causas, como son obstructiva, tóxico-metabólica, inducida por medicamentos o viral. El tratamiento debe escalarse en caso de no respuesta a GC en 24–48 h y debe incluir el manejo de sostén habitual de pancreatitis.</p>	Baja Moderada Baja Baja Baja	Fuerte Fuerte Débil Débil Débil

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; MFM: micofenolato de mofetilo.

**Tabla 14**  
Recomendaciones sobre vacunación

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
<p>Se recomienda usar las siguientes vacunas en pacientes con LES: influenza (H1N1, H3N2, influenza tipo B)<sup>259,261-264</sup>, neumococo (vacuna conjugada pneumocócica heptavalente, vacuna antineumocócica conjugada PCV13 o vacuna antineumocócica polisacárida PPSV23)<sup>258,261,265,266</sup>, SARS-CoV-2 (ARNm)<sup>267,268</sup>, herpes zoster<sup>269-271</sup>, virus del papiloma humano (en menores de 45 años)<sup>272,273</sup>. Se sugiere vacunar contra hepatitis B en pacientes con LES inactivo<sup>260</sup>.</p>	Moderada Moderada	Fuerte Débil

LES: lupus eritematoso sistémico.

embarazo y la lactancia. Para una descripción más extensa del tema refiérase a las GPC para el manejo del embarazo en mujeres con enfermedades reumatológicas autoinmunes<sup>287</sup>.

**Riesgo cardiovascular**

Es conocido que los pacientes con LES tienen un riesgo cardiovascular y cerebrovascular incrementado, que puede ser de más del doble que el de la población general y que es uno de los principales factores determinantes de morbilidad a largo plazo. Este

mayor riesgo se explica por un proceso de aterosclerosis acelerada de origen multifactorial en el que participan la disfunción endotelial, el daño inducido por autoanticuerpos, la inflamación crónica, los cambios en el perfil de lípidos y lipoproteínas, el aumento en los factores de riesgo tradicionales e incluso los efectos adversos del tratamiento con GC y AINE<sup>325-327</sup>. Por ello, en esta actualización de las recomendaciones de tratamiento del lupus se consideró indispensable incluir directrices sobre los mejores métodos de evaluación, prevención y tratamiento de los eventos cerebro y cardiovasculares (tabla 18).

**Tabla 15**  
Recomendaciones sobre manejo perioperatorio

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se sugiere continuar la misma dosis de metotrexato, antimaláricos y sulfasalazina durante el perioperatorio <sup>274,276-278</sup> .	Baja	Débil
En pacientes con lupus moderado que sean intervenidos con cirugía electiva, se recomienda suspender MFM, AZA y/o tacrolimus una semana antes de la cirugía y reiniciar en ausencia de infección o complicaciones en la cicatrización <sup>274,278-280</sup> .	Baja	Fuerte
En pacientes con lupus grave que sean intervenidos con cirugía electiva, se recomienda no suspender MFM, AZA y/o tacrolimus <sup>274,278-280</sup> .	Baja	Fuerte
En pacientes con tratamiento biológico con rituximab o belimumab, se recomienda retener la próxima dosis antes de la cirugía y reiniciar en ausencia de infección o complicaciones en la cicatrización <sup>281-284</sup> .	Baja	Fuerte
En pacientes con LES que reciben dosis moderadas o altas de GC, se recomienda utilizar dosis de estrés en el perioperatorio (50 mg de hidrocortisona cada 8 h) <sup>280</sup> .	Baja	Fuerte
En pacientes con LES que reciben dosis bajas de GC, no se sugiere utilizar dosis de estrés, siempre y cuando continúen su dosis habitual <sup>280</sup> .	Baja	Débil

AZA: azatioprina; GC: glucocorticoides; LES: lupus eritematoso sistémico; MFM: micofenolato de mofetilo.

**Tabla 16**  
Recomendaciones en el embarazo y lactancia

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se recomienda en mujeres con LES en remisión o con baja actividad de la enfermedad, sin anticuerpos antifosfolípidos, usar algún método anticonceptivo de alta eficacia (anticonceptivos hormonales o DIU) en lugar de métodos de menor eficacia o no anticoncepción <sup>288-290</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda en mujeres con LES con actividad de la enfermedad moderada o grave o con anticuerpos antifosfolípidos positivos, usar como método anticonceptivo progestágenos o DIU <sup>291,292</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda otorgar consejería preconcepcional a toda mujer con LES en etapa fértil, en especial si reciben fármacos potencialmente teratogénicos <sup>285,286,293,294</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda que el embarazo en una mujer con LES sea planeado para disminuir el riesgo de complicaciones obstétricas <sup>295-299</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda contraindicar el embarazo en pacientes con LES con daño orgánico grave, como insuficiencia cardíaca clase III-IV, enfermedad renal moderada a grave, HAP grave, evento cerebrovascular o trombosis reciente, por el alto riesgo de complicaciones para la madre y el feto <sup>300</sup> .	Alta	Fuerte
Se recomienda que la mujer con LES con planes de embarazo esté en remisión o al menos con actividad baja de la enfermedad por lo menos durante seis meses <sup>301-304</sup> .	Baja	Fuerte
Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La antes o inmediatamente después de la concepción para estratificar mejor el riesgo obstétrico de la paciente <sup>305</sup> .	Moderada	Fuerte
Se recomienda la determinación de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, anti-B2glucoproteína) antes o inmediatamente después de la concepción para estratificar mejor el riesgo obstétrico de la paciente <sup>306-311</sup> .	Alta	Fuerte
En mujeres con planes de embarazo, se recomienda el cambio de tratamiento a fármacos no contraindicados y no la suspensión del tratamiento <sup>312-314</sup> .	Alta	Fuerte
<i>Punto de buena práctica.</i> El seguimiento de la paciente embarazada con LES debe realizarse al menos una vez en cada trimestre de la gestación y en el posparto, incluyendo datos clínicos y analíticos para evaluar la actividad de la enfermedad <sup>287,315-319</sup> .		
<i>Punto de buena práctica.</i> El seguimiento y evaluación de la paciente embarazada debe realizarse en conjunto con especialistas en medicina materno-fetal y cualesquiera otros que sean necesarios para el control y detección oportuna de complicaciones relacionadas al embarazo <sup>287,317-319</sup> .		

DIU: dispositivo intrauterino; HAP: hipertensión arterial pulmonar; LES: lupus eritematoso sistémico.

## Discusión

El tratamiento de una enfermedad tan compleja como el LES se beneficia, sin duda, de guías de tratamiento que orienten a los reumatólogos y demás médicos tratantes, respecto a las mejores opciones de manejo para los pacientes con un enfoque personalizado.

Ante el avance del conocimiento y la aparición de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento del LES, esta nueva versión de las guías del Colegio Mexicano de Reumatología es el resultado de un trabajo colaborativo de un grupo amplio de reumatólogos expertos en el tema, que, después de revisar en forma sistemática la evidencia más reciente en la literatura, emiten recomendaciones que actualizan los lineamientos terapéuticos para las manifestaciones en los diferentes órganos y sistemas afectados por la enfermedad con base en el conocimiento más reciente.

Al incluir en estas recomendaciones principios generales sobre el manejo de la enfermedad, se enfatiza el papel del reumatólogo como líder en el tratamiento de estos pacientes, los conceptos generales que deben regir el tratamiento, teniendo siempre una estrategia con objetivos definidos (T2T), y la importancia de que el tratamiento se elija en acuerdo con el paciente considerando el perfil de beneficio/riesgo individual.

Se destaca la importancia del uso de antimaláricos siempre que no exista una contraindicación como una estrategia para controlar la enfermedad, evitar recaídas, ahorrar GC y reducir el riesgo cardiovascular. Es muy clara la necesidad de usar los GC en forma más racional, con dosis adecuadas al inicio según la manifestación y reducción lo más rápida posible, debido a las evidencias de asociación entre uso de esteroides y daño a largo plazo.

El uso oportuno de los modificadores del curso de la enfermedad o de inmunosupresores indicados según las distintas manifestaciones del padecimiento; o, incluso de terapia múltiple en el caso de la nefritis lúpica, tiene cada vez más evidencia en la literatura. Esta estrategia permite un control mejor y más rápido de la actividad de la enfermedad, favoreciendo también el ahorro de GC. Se incluyeron recomendaciones sobre el uso de nuevos fármacos como la voclosporina y otros, que han demostrado su eficacia en el tratamiento del lupus.

Actualmente, es más claro el papel que tiene la terapia biológica, aunada al tratamiento estándar e incluso en un futuro como primera línea de tratamiento, para diversas manifestaciones del lupus, por lo que se actualizaron las recomendaciones al respecto de belimumab, anifrolumab y rituximab.

La actualización aborda aspectos especiales primordiales en el tratamiento del lupus como es el tratamiento integral durante el

**Tabla 17**

Uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia en pacientes con LES

Fármacos	Uso en embarazo	Uso en lactancia	Comentarios
Antiinflamatorios no esteroideos no selectivos	SÍ	SÍ	Suspenderlo si la paciente no puede concebir. Suspenderlos a la semana 30 de gestación por el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso. Utilizar preferentemente aquellos de vida media corta <sup>320</sup> .
Inhibidores de COX-2 <sup>320</sup>	NO	NO	
Glucocorticoides	SÍ	SI SÍ	El equivalente a prednisona < 20 mg/día es relativamente seguro, pero siempre que sea posible se deben usar dosis menores y un fármaco ahorrador de GC. Si la dosis es > 20 mg/día, se debe retrasar la lactancia cuatro horas <sup>321</sup> .
Cloroquina/hidroxicloroquina <sup>314</sup>	SÍ	SÍ	
Azatioprina/6-mercaptopurina <sup>287,319,322</sup>	SÍ	SÍ	
Metotrexato	NO	NO	Suspenderlo tres meses antes de intentar la concepción <sup>287,319,321</sup> .
Leflunomida	NO	NO	Suspenderlo 24 meses antes de intentar la concepción o intentar lavado con colestiramina y determinar niveles séricos <sup>287,319,321</sup> .
Danazol	NO	NO	Suspenderlo 1-3 meses antes de intentar la concepción <sup>319</sup> .
Talidomida	NO	NO	Suspenderlo 1-3 meses antes de intentar la concepción <sup>319</sup> .
Micofenolato de mofetilo	NO	NO	Suspenderlo tres meses antes de intentar la concepción <sup>287,319,323</sup> .
Ciclofosfamida	NO	NO	Suspenderlo tres meses antes de intentar la concepción. Considerar su uso en el segundo y tercer trimestre del embarazo si la paciente tiene una condición que amenace su vida <sup>287,319,321</sup> .
Ciclosporina A <sup>287,319</sup>	SÍ	SÍ	
Tacrolimus <sup>319,321</sup>	SÍ	SÍ	
Antagonistas de vitamina K	NO	SÍ	Sustituir por heparina durante el embarazo <sup>287,319</sup> .
Heparina no fraccionada/heparina de bajo peso molecular <sup>319,323</sup>	SÍ	SÍ	
Rituximab	NO	NO	Considerarlo si la paciente no tiene otra opción de tratamiento. Los niveles del fármaco en la leche materna son bajos, por lo que la exposición en el neonato es igualmente baja <sup>319</sup> .
Belimumab	NO	NO	Considerarlo si la paciente no tiene otra opción de tratamiento. Los niveles del fármaco en la leche materna son bajos, por lo que la exposición en el neonato es igualmente baja <sup>324</sup> .
Anifrolumab	NO	NO	Sin información disponible.

GC: glucocorticoides.

**Tabla 18**

Recomendaciones para disminuir el riesgo cardiovascular

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular de acuerdo a las calculadoras de riesgo utilizadas para la población general en todos los pacientes con LES <sup>325-330</sup> .	Moderada	Fuerte
En pacientes con LES y riesgo cardiovascular moderado de acuerdo a las calculadoras de riesgo, se recomienda complementar el abordaje para la identificación de aterosclerosis subclínica por medio de calcio coronario (CAC) o US carotídeo <sup>331,332</sup> .	Débil	Fuerte
En pacientes con LES y positividad de anticuerpos antifosfolípidos, se recomienda utilizar ácido acetilsalicílico para la prevención primaria <sup>333-337</sup> .	Baja	Fuerte
En pacientes con LES y evidencia de aterosclerosis subclínica (identificada por CAC o US carotídeo) se sugiere utilizar estatinas para reducir la progresión <sup>331,332,338-340</sup> .	Alta	Débil

LES: lupus eritematoso sistémico; US: ultrasonido.

embarazo y lactancia, así como los medicamentos seguros durante este periodo, el ajuste terapéutico durante el periodo perioperatorio y las indicaciones actuales de vacunación.

Por último, es bien conocido el mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con lupus, explicado por un proceso de aterosclerosis acelerada causado por el fenómeno inflamatorio de la enfermedad en sí, los factores de riesgo tradicional y como efecto secundario al uso de GC. Por ello, se incluyeron recomendaciones generales para abordar el riesgo cardiovascular.

Se pretende que estas guías actualizadas sobre el tratamiento del LES constituyan una herramienta valiosa y útil no solo para los médicos especialistas en cuanto a las decisiones de tratamiento de pacientes individuales, sino como orientación para médicos de primer contacto o de otras especialidades que en ocasiones deben iniciar o modificar tratamientos, así como referir a los pacientes a los especialistas en reumatología. Sin duda, es deseable que constituyan también la base para implementar políticas de atención en salud a nivel institucional y gubernamental para los pacientes con LES.

Por supuesto, aún existen áreas de oportunidad y los reumatólogos debemos estar preparados para enfrentarlas. Nuevas evidencias

en relación con el diagnóstico de la enfermedad, los marcadores de respuesta terapéutica y el diseño de estrategias farmacológicas que permitan alcanzar la remisión, esta última una definición dinámica y que sin duda se modificará rápidamente, combinado con el creciente papel de la inteligencia artificial en el análisis de datos y el diseño farmacológico, presagian un futuro interesante y complejo para pacientes y especialistas, reto que deberemos asumir juntos.

### Financiación

Para la realización de estas guías se recibió financiamiento irrestricto por parte de Astra Zeneca y GlaxoSmithKline.

### Conflicto de intereses

Deshire Alpizar-Rodríguez realizó trabajo previo con GSK México.

Lilia Andrade-Ortega fue conferencista o *advisor* para Astra Zeneca y GSK.

Sandra M. Carrillo-Vázquez fungió como conferencista para Abbvie, Asofarma, Astra-Zeneca, GSK, Novartis y UCB.



Sergio Durán-Barragán fue ponente para Amgen, Janssen, Novartis y Abbvie, también fue investigador principal en ensayos clínicos con Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Glaxo, Abbvie, Biogen, BMS, Astra Zeneca, Merck Serono y UCB.

Fedra Irazoque-Palazuelos fue asesora y conferencista para Abbvie, Lilly y Janssen.

Javier Merayo-Chalico fungió como conferencista para Abbvie, Astra Zeneca y Janssen.

Sandra Sicsik-Ayala fue ponente para Abbvie, Lilly, UCB, Janssen y Roche.

Luis H. Silveira fungió como ponente para Johnson & Johnson, Teva y Novartis.

Daniel Xibillé-Friedmann fue conferencista y asesor para Astra Zeneca y Lilly, y realizó ensayos clínicos con BMS e IDORSIA.

El resto de los autores manifiesta no tener conflictos de interés en relación con el tema.

## Agradecimientos

A la Dra. Marcela Pérez Rodríguez y a la Dra. Ivonne Roy García por su coordinación en el aspecto metodológico de estas guías.

## Bibliografía

- Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2019;15:3–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
- Fanourakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:15–29, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-224762>.
- Morrison T, Foster E, Dougherty J, Barton J. Shared decision making in rheumatology: A scoping review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;56:152041, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152041>.
- Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reátegui-Sokolova C, Pons-Estel GJ, van Vollenhoven RF, Bertias G, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000542, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2021-000542>.
- Van Vollenhoven RF, Bertias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000538, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>.
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393(10188):2332–43, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30237-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30237-5).
- Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1549–57, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213512>.
- Chen YM, Hung WT, Liao YW, Hsu CY, Hsieh TY, Chen HH, et al. Combination immunosuppressant therapy and lupus nephritis outcome: a hospital-based study. *Lupus*. 2019;28:658–66, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319842663>.
- Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:30–48, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0133-2>.
- Kugasia A, Sehgal N, Dollear M, Sequeira W, Block JA, Jolly M. Practice patterns in longitudinal lupus care provision: patient and physician perspectives. *Lupus*. 2017;26:1556–61, <http://dx.doi.org/10.1177/096120331716788>.
- Ríos-Garcés R, Espinosa G, Van Vollenhoven R, Cervera R. Treat to target in systemic lupus erythematosus. *Rev Colomb Reumatol*. 2021;28:101–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcrcru.2021.05.002>.
- Morand EF, Trasieva T, Berglund A, Illei GG, Tummala R. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: *post-hoc* analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:706–13, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212504>.
- Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Clinical Remission and Low Disease Activity Outcomes Over 10 Years in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:822–8, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23720>.
- Abdul Kadir WD, Jamil A, Shaharir SS, Md Nor N, Abdul Gafor AH. Photoprotection awareness and practices among patients with systemic lupus erythematosus and its association with disease activity and severity. *Lupus*. 2018;27:1287–95, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318770016>.
- Chanprapap K, Ploydaeng M, Pakornphadungsit K, Mekwilaiphon T, Vachiramon V, Kanokkrungsee S. The behavior, attitude, and knowledge towards photoprotection in patients with cutaneous/systemic lupus erythematosus: a comparative study with 526 patients and healthy controls. *Photochem Photobiol Sci*. 2020;19:1201–10, <http://dx.doi.org/10.1039/d0pp00073f>.
- Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:768–79, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733>.
- Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth AM, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: A randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:37–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.12.053>.
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoy L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1615–21, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>.
- Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek 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, <http://dx.doi.org/10.1191/096120302lu203ra>.
- Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G, 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, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21039>.
- 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*. 2012;51:1293–8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker514>.
- Buttgereit F. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:718–22, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.718>.
- Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 5 Suppl 68:S126–9.
- Hill DD, Eudy AM, Egger PJ, Fu Q, Petri MA. Impact of systemic lupus erythematosus disease activity, hydroxychloroquine and NSAID on the risk of subsequent organ system damage and death: analysis in a single US medical centre. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000446, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2020-000446>.
- Bello N, Birt JA, Workman J, Zhou X, Ross-Terres JA, Petri M. Treatment Patterns and Clinical Characteristics of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Musculoskeletal Symptoms: A Retrospective, Observational Study. *Adv Ther*. 2022;39:3131–45, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-022-02148-8>.
- Yang BB, Xiao H, Li XJ, Zheng M. Safety and efficacy of etanercept-methotrexate combination therapy in patients with rhupe: an observational study of non-glucocorticoid treatment for rheumatic diseases. *Discov Med*. 2018;25:14–20.
- Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:324–36, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.008>.
- Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine*. 2017;96:e9408, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000009408>.
- Yuan Q, Xing X, Lu Z, Li X. Clinical characteristics and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:1022–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.06.004>.
- Lee YH, Song GG. A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing the effectiveness and safety of voclosporin or tacrolimus plus mycophenolate mofetil as induction treatment for lupus nephritis. *Z Rheumatol*. 2023;82:580–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-021-01087-z>.
- Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95:219–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>.
- Song GG, Lee YH. Comparison of treatment response and serious infection using tacrolimus, tacrolimus with mycophenolate mofetil, in comparison to cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58:550–6, <http://dx.doi.org/10.5414/CP203736>.
- Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, Xie H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Turk J Med Sci*. 2018;48:901–10, <http://dx.doi.org/10.3906/sag-1804-57>.
- Jorge A, Fu X, Cook C, Lu N, Zhang Y, Choi HK, et al. Kidney Transplantation and Cardiovascular Events Among Patients With End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis: A Nationwide Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74:1829–34, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24725>.

36. Maslen T, Bruce IN, D'Cruz D, Ianosev M, Bass DL, Wilkinson C, et al. Efficacy of belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of data from the phase III programme. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000459, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2020-000459>.
37. Morand EF, Abreu G, Furie RA, Golder V, Tummala R. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:639–45, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-222748>.
38. Zhang H, Chen J, Zhang Y, Zhao N, Xu D. Efficacy and safety of belimumab therapy in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023;45:2207671, <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2023.2207671>.
39. Tanaka Y, Nakayama S, Yamaoka K, Ohmura K, Yasuda S. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2023;33:145–53, <http://dx.doi.org/10.1093/mr/roac007>.
40. Krustev E, Clarke AE, Barber MRW. B cell depletion and inhibition in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19:55–70, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2023.2145281>.
41. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:121–31, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41466>.
42. Richter P, Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, Bratoiu I, Buliga-Finis ON, et al. Why Do We Need JAK Inhibitors in Systemic Lupus Erythematosus? *Int J Mol Sci*. 2022;23:11788, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms231911788>.
43. González-García A, Cusáovich I, Ruiz-Irastorza G. Treatment of systemic lupus erythematosus: new therapeutic options. *Rev Clin Esp*. 2023;223:629–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2023.11.001>.
44. Lin C, Lee Y, Shih P, Wei JC. From concept to reality: CAR-T therapy as a glimmer of hope for systemic lupus erythematosus patients. *Int J Rheum Dis*. 2023;26:2137–40, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.14871>.
45. 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, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.072157>.
46. Marmor MF, Kellner U, Lai TTY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123:1386–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>.
47. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199101173240303>.
48. Goker YS, Ucgul Atilgan C, Tekin K, Kızıltoprak H, Yetkin E, Karahan NY, et al. The Validity of Optical Coherence Tomography Angiography as a Screening Test for the Early Detection of Retinal Changes in Patients with Hydroxychloroquine Therapy. *Curr Eye Res*. 2019;44:311–5, <http://dx.doi.org/10.1080/02713683.2018.1545912>.
49. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, et al. Efficacy and Safety of Nonbiologic Immunosuppressants in the Treatment of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1775–85, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22035>.
50. Li K, Yu Y, Gao Y, Zhao F, Liang Z, Gao J. Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:859380, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.859380>.
51. Ejaz K, Abid D, Juneau P, Chu J, Hasni S. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian preservation in patients receiving cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus*. 2022;31:1706–13, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033221128740>.
52. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey G, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;28:1101–10, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319860579>.
53. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, Vallejo-Ruiz V, Munguía-Realpozo P, et al. Prevalence of cervical HPV infection in women with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18:184–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.001>.
54. Jiang Y, Cheng Y, Ma S, Li T, Chen Z, Zuo X, et al. Systemic lupus erythematosus-complicating immune thrombocytopenia: From pathogenesis to treatment. *J Autoimmun*. 2022;132:102887, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102887>.
55. Shin J, Il, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022;11:6714, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11226714>.
56. Kawka L, Schlenker A, Mertz P, Martin T, Arnaud L. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: An Update on Its Impact, Determinants and Therapeutic Management. *J Clin Med*. 2021;10:3996, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10173996>.
57. Santos EJF, Farisogullari B, Dures E, Geenen R, Machado PM. EULAR taskforce on recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic diseases. Efficacy of non-pharmacological interventions: a systematic review informing the 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2023;9:e003350, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003350>.
58. Dures E, Farisogullari B, Santos EJF, Molto A, Feldthausen C, Harris C, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;22, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-224514>, ard-2023-224514.
59. Youssef MK. Effect of training on health outcome including fatigue, depression and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2021;10:90, <http://dx.doi.org/10.1186/s43088-021-00185-w>.
60. Yousef M. Effect of exercises training on fatigue, depression and physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Health Sci Med Res*. 2019;1:4–11.
61. Gavilán-Carrera B, Vargas-Hitos JA, Morillas-de-Laguno P, Rosales-Castillo A, Sola-Rodríguez S, Callejas-Rubio JL, et al. Effects of 12-week aerobic exercise on patient-reported outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *Disabil Rehabil*. 2022;44:1863–71, <http://dx.doi.org/10.1080/09638288.2020.1808904>.
62. Frade S, O'Neill S, Greene D, Nutter E, Cameron M. Exercise as adjunctive therapy for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4:CD014816, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014816.pub2>.
63. Vandendulcke L, Erard M, Van Assche D, De Langhe E. The effect of physical exercise on fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Acta Clin Belg*. 2023;78:342–57, <http://dx.doi.org/10.1080/17843286.2022.2163751>.
64. Kankaya H, Karadakovan A. Effects of web-based education and counselling for patients with systemic lupus erythematosus: self-efficacy, fatigue and assessment of care. *Lupus*. 2020;29:884–91, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320928423>.
65. Khan F, Granville N, Malkani R, Chathampally Y. Health-Related Quality of Life Improvements in Systemic Lupus Erythematosus Derived from a Digital Therapeutic Plus Tele-Health Coaching Intervention: Randomized Controlled Pilot Trial. *J Med Internet Res*. 2020;22:e23868, <http://dx.doi.org/10.2196/23868>.
66. Doria A, Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Van Vollenhoven R, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Anti-Double-Stranded DNA-Positive, Hypocomplementemic Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1256–64, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40511>.
67. Strand V, Berry P, Lin X, Asukai Y, Punwaney R, Ramachandran S. Long-Term Impact of Belimumab on Health-Related Quality of Life and Fatigue in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Six Years of Treatment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:829–38, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23788>.
68. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RMR. 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, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22621>.
69. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Eguribe MD, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1160–5, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20186>.
70. Magro R, Saliba C, Camilleri L, Scerri C, Borg AA. Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. *BMC Rheumatol*. 2021;5:53, <http://dx.doi.org/10.1186/s41927-021-00223-1>.
71. Zhou W, Yang C. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients. *Lupus*. 2009;18:807–12, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309103870>.
72. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00453.x>.
73. Lu Q, Long H, Chow S, Hidayat S, Danarti R, Listiawan Y, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2021;123:102707, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102707>.
74. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD002954, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002954.pub3>.
75. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Arnaud L. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177:188–96, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15312>.
76. Yokogawa N, Eto H, Tanikawa A, Ikeda T, Yamamoto K, Takahashi T, et al. Effects of Hydroxychloroquine in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:791–9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40018>.
77. Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:95–127, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.07.010>.
78. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:115–23, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22971>.



79. Kneeland R, Montes D, Endo J, Shields B, Bartels CM, Garg S. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75:1838–48. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.25058>.
80. Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM, Dall'Era M, Maho E, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol*. 2022;4:e282–92. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00317-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00317-9).
81. Yates M. Commonly used medication for Lupus. *Lupus*. 2018;27 1-suppl:8–10. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318801670>.
82. Rosenbaum JT, Costenbader KH, Desmarais J, Ginzler EM, Fett N, Goodman SM, et al. American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 Joint Statement on Hydroxychloroquine Use With Respect to Retinal Toxicity. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:908–11. <http://dx.doi.org/10.1002/art.41683>.
83. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1549–57. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213512>.
84. Ceccarelli F, Cipriano E, Natalucci F, Perricone C, Olivieri G, Orefice V, et al. Belimumab is Able to Induce a Significant Improvement of Joint Activity Status in Patients Diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus: Results From a 12-Month Longitudinal Study. *Isr Med Assoc J*. 2020;22:415–9.
85. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertisias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:14–25. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>.
86. Merrill JT, Furie R, Werth VP, Khamashta M, Drappa J, Wang L, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5:e000284. <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2018-000284>.
87. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e208–19. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30076-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1).
88. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382:211–21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>.
89. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.001>.
90. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000078. <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2014-000078>.
91. Porta SV, De Andrade DCO, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Jara LJ, Moreyra PA, et al. Controversies in the Management of Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2023;29:e107–12. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001961>.
92. Unlu O, Zuilu S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3:75–84. <http://dx.doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0085>.
93. Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada V, Rúa-Figueroa I, Alonso F, Galindo-Izquierdo M, Ovalles J, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. *Lupus*. 2020;29:1556–65. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320950477>.
94. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129:2829–35. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-03-754119>.
95. 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.
96. Eyanson S, Passo MH, Aldo-Benson MA, Benson MD. Methylprednisolone pulse therapy for nonrenal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1980;39:377–80. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.39.4.377>.
97. Lurie DP, Kahaleh MB. Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1982;9:311–4.
98. Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Qualitative Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:298–306. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.03.005>.
99. West SG. Danazol for the Treatment of Refractory Autoimmune Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 1988;108:703. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-108-5-703>.
100. 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.
101. Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus—a prospective pilot study. *Rheumatology*. 2011;50:1640–4. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker176>.
102. Ter Borg EJ, Kallenberg CG. Treatment of severe thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus with intravenous gammaglobulin. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1149–51. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.10.1149>.
103. 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.
104. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29:219–28. <http://dx.doi.org/10.1385/CRIAI:29:3:219>.
105. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1993;36:682–4. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780360516>.
106. 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. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-112-9-674>.
107. Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:154–61. <http://dx.doi.org/10.1191/096120301671376017>.
108. Dall'Era M. Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:454–8. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328349a1e5>.
109. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2003;12:630–2. <http://dx.doi.org/10.1191/0961203303lu417cr>.
110. Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol*. 1973;10:28–34. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.1973.tb00035.x>.
111. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:152–3. <http://dx.doi.org/10.1191/096120301676669495>.
112. 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. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314559632>.
113. Scheinberg P, Singulane CC, Barbosa LSG, Scheinberg M. Successful platelet count recovery in lupus-associated thrombocytopenia with the thrombopoietin agonist eltrombopag. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1347–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2600-8>.
114. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176:365–94. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14423>.
115. Coon WW. Splenectomy for cytopenias associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Surg*. 1988;155:391–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(88\)80097-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(88)80097-7).
116. Rivero SJ, Alger M, Alarcón-Segovia D. Splenectomy for hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. A controlled appraisal. *Arch Intern Med*. 1979;139:773–6.
117. 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. <http://dx.doi.org/10.1191/0961203306lu22920a>.
118. Kokori SIG, Ioannidis JPA, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2000;108:198–204. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00413-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00413-1).
119. Corley CC, Lessner HE, Larsen WE. Azathioprine therapy of «autoimmune» diseases. *Am J Med*. 1966;41:404–12. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(66\)90086-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(66)90086-6).
120. Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, Ayub J, Pall LM. Danazol Therapy for Autoimmune Hemolytic Anemia. *Ann Intern Med*. 1985;102:298. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-102-3-298>.
121. 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. *Rheumatology*. 1997;36:1095–9. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.10.1095>.
122. Mak A, Mok CC. Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:856–8. <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2163cr>.
123. Tselios G, 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. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.150779>.
124. 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. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03430.x>.
125. 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. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-01-0087>.
126. 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*. 2005;44:176–82. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh443>.
127. Barcellini 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. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-06-363556>.

128. 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.
129. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2015;125:3223–9, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-588392>.
130. Abdwani R, Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE. *Lupus*. 2009;18:460–4, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203308098360>.
131. Buetens OW, Ness PM. Red blood cell transfusion in autoimmune hemolytic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2003;10:429–33, <http://dx.doi.org/10.1097/00062752-200311000-00006>.
132. Levine AB, Erkan D. Clinical Assessment and Management of Cytopenias in Lupus Patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:291–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0179-5>.
133. 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.
134. Vasiliu IM, Petri MA, Baer AN. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flares. *J Rheumatol*. 2006;33:1878–80.
135. Euler HH, Schwab UM, Schroeder JO. Filgrastim for lupus neutropenia. *Lancet*. 1994;344:1513–4.
136. Newman KA, Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2011;10:432–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.01.006>.
137. 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;17:782–7, <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.898955>.
138. Ma W, Bai W, Wu X, Zhao J, Li M, Zeng X. Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus with combination of plasma exchange and low-dose rituximab. *Lupus*. 2020;29:1961–7, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320953473>.
139. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26:376–86, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.012>.
140. Liang SJ, Zheng QY, Li MS, Lv MY, Chen WT, Yang Y. Response to belimumab in thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2022;41:2561–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-022-06155-6>.
141. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:74–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.005>.
142. Gavand PE, Serio I, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Carvelli J, Dossier A, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev*. 2017;16:743–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.010>.
143. Wafa A, Hicham H, Naoufal R, Hajar K, Rachid R, Souad B, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 20 Moroccan adult patients. *Clin Rheumatol*. 2022;41:2021–33, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-022-06055-9>.
144. Shah K, Porter A, Takhar G, Reddy V. Case of using mycophenolate in combination with steroids for concurrent macrophage activation syndrome and lupus flare. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e231554, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-231554>.
145. Tomofuji Y, Ishikawa Y, Hattori K, Fujiwara M, Kita Y. Successful treatment of refractory acute lupus haemophagocytic syndrome using rituximab: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2020;4:222–8, <http://dx.doi.org/10.1080/24725625.2019.1705529>.
146. Posch F, Gebhart J, Rand JH, Koder S, Quehenberger P, Pengo V, et al. Cardiovascular risk factors are major determinants of thrombotic risk in patients with the lupus anticoagulant. *BMC Med*. 2017;15:54, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0807-7>.
147. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L, et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:275–84, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket313>.
148. Anderson M, Belmont HM. Severe thrombotic events associated with preprocedural interruption of anticoagulation in systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome: Cases and literature review. *Lupus*. 2022;31:261–7, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033221074920>.
149. Cáliz Cáliz R, Díaz Del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaría Ortiz A, et al. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part I: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Reumatol Clin*. 2020;16 Pt 1:71–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.11.003>.
150. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci*. 2009;7:15–8, <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.7.15>.
151. Aibar J, Schulman S. Arterial Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47:709–23, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1725057>.
152. Attachaipanich T, Aungsusiripong A, Piriyaakhunton P, Hantrakool S, Rattarittamrong E, Rattanathammethee T, et al. Antithrombotic therapy in antiphospholipid syndrome with arterial thrombosis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1196800, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1196800>.
153. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012169, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012169.pub2>.
154. Kwon OC, Park YB, Park MC. Effect of statins on the prevention of recurrent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:1548–55, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab410>.
155. Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2013;40:30–3, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120157>.
156. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang T-F, Branch DW, Groat D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. 2022;6:1661–70, <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005808>.
157. Malec K, Góralczyk T, Undas A. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;152:93–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.12.009>.
158. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2019;171:685–94, <http://dx.doi.org/10.7326/M19-0291>.
159. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. 2016;25:301–6, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315611495>.
160. Lee YH, Song GG. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with antiphospholipid syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2022;31:1335–43, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033221118463>.
161. Cerdà P, Becattini C, Iriarte A, Hernández JC, Corbella X, Riera-Mestre A. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;79:43–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.012>.
162. Wu X, Cao S, Yu B, He T. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022;33:389–401, <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000001153>.
163. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan X-X, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17:1011–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.009>.
164. Moreira Balbi GG, de Souza Pacheco M, Monticeli OA, Funke A, Danowski A, Barreto SM, et al. Antiphospholipid Syndrome Committee of the Brazilian Society of Rheumatology position statement on the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in antiphospholipid syndrome (APS). *Adv Rheumatol*. 2020;60:29, <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-020-00125-9>.
165. Al Sulaiman K, Hafiz A, Badreldin HA, Korayem GB, Alsuwayyid F, Alras-hidi A, et al. Evaluation of Apixaban in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Case Series and Review of Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022;10, <http://dx.doi.org/10.1177/23247096221099893>.
166. 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*. 2010;49:128–40, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep346>.
167. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73013-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73013-3).
168. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018:CD002922, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4>.
169. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2070–80, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X).



170. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Zuta Santillán AE, Levchenko O, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76:59–67, <http://dx.doi.org/10.1002/art.42657>.
171. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:146–57, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-021-00739-3>.
172. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, Fox Norma L, Jones-Leone A, Rubin B, et al. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus*. 2021;30:1705–21, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033211028653>.
173. Wang H, Li T, Sun F, Liu Z, Zhang D, Teng X, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open*. 2022;8:e002686, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002686>.
174. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1004–6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214559>.
175. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1103–12, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008101028>.
176. 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. *J Clin Rheumatol*. 2016;22:299–306, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000395>.
177. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:713–23, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>.
178. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Floege J. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>.
179. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(15):S1–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>.
180. Zheng Z, Zhang H, Peng X, Zhang C, Xing C, Xu G, et al. Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients With Lupus Nephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e224492, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.4492>.
181. 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, <http://dx.doi.org/10.1080/08860220802353843>.
182. 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, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24:618–25, <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2013.844397>.
183. Tang Z, Wang Z, Zhang HT, Hu W-X, Zeng C-H, Chen H-P, et al. Clinical features and renal outcome in lupus patients with diffuse crescentic glomerulonephritis. *Rheumatol Int*. 2009;30:45–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-0908-5>.
184. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-3140-x>.
185. Cancarevic I, Malik BH. Use of Rituximab in Management of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Cureus*. 2020;12:e6820, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6820>.
186. Kang SH, Chung BH, Choi SR, Lee J-Y, Park H-S, Sun I-O, 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, <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2011.26.1.60>.
187. 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, <http://dx.doi.org/10.1159/000266480>.
188. Bertias G, Ioannidis JPA, 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, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.130476>.
189. Barille-Fabris LA, Fragoso-Loyo H, Wojdyla D, Quintana R, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, et al. Factors associated with neuropsychiatric involvement in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30:1481–91, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033211020364>.
190. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599–608, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F).
191. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey LR. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64:297–303, <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000149640.78684.EA>.
192. Barille-Fabris L. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:620–5, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.025528>.
193. 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, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314547795>.
194. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.09.002>.
195. Lin Y, Wang A, Yen M. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:204–10, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01193.x>.
196. Levy Y. Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1221–3, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2002.003996>.
197. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.08.008>.
198. Man BL, Mok CC, Fu YP. Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:494–501, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12337>.
199. 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*. 2011;53:522–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03922.x>.
200. Binstadt BA, Caldas AMC, 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, [http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00382-2](http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00382-2).
201. Menozzi E, Mulroy E, Akbarian-Tefaghi L, Bhatia KP, Balint B. Movement disorders in systemic autoimmune diseases: Clinical spectrum, ancillary investigations, pathophysiological considerations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;88:116–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.05.026>.
202. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0534-3>.
203. Peluso S, Antenora A, De Rosa A, Roca A, Maddaluno G, Morra VB, et al. Antiphospholipid-Related Chorea. *Front Neurol*. 2012;3:150, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2012.00150>.
204. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Treatment of lupus psychosis with oral cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance: an open-label study. *Am J Med*. 2003;115:59–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00135-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00135-9).
205. Abrol E, Coutinho E, Chou M, Hart M, Vincent A, Howard R, et al. Psychosis in systemic lupus erythematosus (SLE): 40-year experience of a specialist centre. *Rheumatology*. 2021;60:5620–9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab160>.
206. Lim LSH, 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, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121096>.
207. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:51–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2013.10.003>.
208. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13:206–18, <http://dx.doi.org/10.2174/1573397113666170704102444>.
209. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1602493, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>.
210. Bertias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195–205, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070367>.
211. Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. *Heart*. 2011;97:1882–92, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300054>.
212. Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus*. 2005;14:822–6, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2187oa>.
213. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi197>.
214. Kruzliak P, Novak M, Piler P, Kovacova G. Pericardial involvement in systemic lupus erythematosus: current diagnosis and therapy. *Acta Cardiol*. 2013;68:629–33, <http://dx.doi.org/10.1080/AC.68.6.8000011>.
215. Morel N, Bonjour M, Le Guern V, Le Jeanne C, Mouthon L, Piette J-C, et al. Colchicine: a simple and effective treatment for pericarditis in systemic lupus erythematosus? A report of 10 cases. *Lupus*. 2015;24:1479–85, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315593169>.



216. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62709-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62709-9).
217. Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, Haroche J, Hié M, Hervier B, et al. Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients. *J Rheumatol*. 2017;44:24–32. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160493>.
218. Garcia MA, Alarcon 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*. 2014;53:1431–8. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu011>.
219. 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. <http://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu509oa>.
220. Kommireddy S, Bhyravajhala S, Kurimeti K, Chennareddy S, Kanchinadham S, Vara Prasad IR, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study. *Rheumatology*. 2015;54:1673–9. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev097>.
221. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol*. 2002;29:282–7.
222. Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, Douglas SC, Hudson M, Inanc M, et al. Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1237–45. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22589>.
223. 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. *Circulation Journal*. 2011;75:2668–74. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0473>.
224. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894–903. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274>.
225. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67–119. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
226. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2015.03.001>.
227. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34:2417–22.
228. 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012212>.
229. Keane MP. Rare diseases bullet 7: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000;55:159–66. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.2.159>.
230. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2009.01.002>.
231. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine*. 1975;54:397–410. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197509000-00003>.
232. 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. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312454343>.
233. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:48–56. [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(90\)90094-V](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(90)90094-V).
234. Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:414–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2003.09.006>.
235. 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. <http://dx.doi.org/10.1177/096123315605365>.
236. Schwab EP, Schumacher HR, Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:8–15. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(05\)80022-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(05)80022-8).
237. Tse JR, Schwab KE, McMahon M, Simon W, Rituximab C. An emerging treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:756–9. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314564235>.
238. Law AH, Chuah TY, Lee W, Teng GG, Lian TY, Saffari SE, et al. Diffuse alveolar haemorrhage in systemic lupus erythematosus: A multi-centre retrospective study in Singapore. *Lupus*. 2023;32:952–63. <http://dx.doi.org/10.1177/09612033231180704>.
239. Frittoli RB, Vivaldo JF, Costallat LTL, Appenzeller S. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100106>.
240. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, Zhang S, Li M, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26:1127–38. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203317707825>.
241. Wang CR, Tsai HW. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2022;28:2527–45. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i23.2527>.
242. Ronen JA, Mekala A, Wiechmann C, Mungara S. A Flare-up of Systemic Lupus Erythematosus with Unusual Enteric Predominance. *Cureus*. 2020;21:e7068. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.7068>.
243. Quintana Lazopulos C, Orozco M, Balderramo D. Small-vessel intestinal vasculitis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Dig Liver Dis*. 2018;50:1096. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2018.04.026>.
244. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:165–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2017.09.011>.
245. Adler BL, Timlin H, Birnbaum J. Lupus intestinal pseudo-obstruction and hydronephrosis. *Medicine*. 2019;98:e16178. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016178>.
246. Ayari M, Nakhli A, Teyeb Z, Abdelaali I, Bellakhal S, Jomni T. Intestinal pseudo-obstruction: Unusual presentation of systemic lupus erythematosus. *Clin Case Rep*. 2021;9:1759–62. <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.3907>.
247. Zhang FJ, Zhang J, Zhou L-P, Wang A-M, Li X-M. Intestinal pseudo-obstruction as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am J Emerg Med*. 2019;37:176.e1–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.048>.
248. Wang R, Zheng B, Wang B, Ma P, Chen F, Tang L. A report of chronic intestinal pseudo-obstruction related to systemic lupus erythematosus. *Open Medicine*. 2018;13:562–4. <http://dx.doi.org/10.1515/med-2018-0083>.
249. Alharbi S. Gastrointestinal Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Access Rheumatol*. 2022;14:243–53. <http://dx.doi.org/10.2147/OARRR.S384256>.
250. Mustafa M, Bawazir YM. Acute liver failure as the first feature of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2021;41:469–74. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04717-y>.
251. Zhang L, Yin L, Lv W, Wang Y, Liu Y, Gou C, et al. Clinical analysis of patients with systemic lupus erythematosus complicated with liver failure. *Clin Rheumatol*. 2023;42:1545–53. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-023-06524-9>.
252. Chaudhary FS, Sureen A, Yousaf MN, Rao DS, Siva C. Co-Presentation of Lupus Nephritis with Autoimmune Hepatitis. *Am J Case Rep*. 2023;24:e940478. <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.940478>.
253. Arvaniti P, Giannoulis G, Gabeta S, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. *JHEP Rep*. 2020;2:100123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100123>.
254. Kolev M, Sarbu AC, Möller B, Maurer B, Kollert F, Semmo N. Belimumab treatment in autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis – a case series. *J Transl Autoimmun*. 2023;6:100189. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2023.100189>.
255. Gebreselassie A, Aduli F, Howell CD. Rheumatologic Diseases and the Liver. *Clin Liver Dis*. 2019;23:247–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.007>.
256. González-Regueiro JA, Cruz-Contreras M, Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Ruiz-Margán A, Campos-Murguía A, et al. Hepatic manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29:813–24. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320923398>.
257. Dima A, Balaban DV, Jurcut C, Jinga M. Systemic lupus erythematosus-related acute pancreatitis. *Lupus*. 2021;30:5–14. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320978515>.
258. Grabar S, Groh M, Bahuauud M, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017;35:4877–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.094>.
259. Huang Y, Wang H, Wan L, Lu X, Tam WWS. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination? *Medicine*. 2016;95:e3637. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003637>.
260. Kuruma KAM, 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. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307078225>.
261. Pugès M, Biscay P, Barnetteche T, Truchetet M-É, Richez C, Seneschal J, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2016;55:1664–72. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew211>.
262. Milanovic M, Stojanovich L, Djokovic A, Kontic M, Gvozdenovic E. Influenza Vaccination in Autoimmune Rheumatic Disease Patients. *Tohoku J Exp Med*. 2013;229:29–34. <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.229.29>.
263. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1062–7. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20465>.
264. Liao Z, Tang H, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Ni J. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0147856>.
265. Adawi M, Bragazzi NL, McGonagle D, Watad S, Mahroum N, Damiani G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and

- PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019;18:73–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.002>.
266. Rezende RPV, Oliveira-Santos M, Andrade LEC, Klumb EM. Combined 13-valent pneumococcal conjugate and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine regimens for adults with systemic lupus erythematosus: Does the sequence of pneumococcal vaccination affect immunogenicity responses? A single-center cohort study in Brazil. *Lupus.* 2023;32:694–703, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033231153535>.
267. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar-M P, Sharma A, Patel YI, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21:102927, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102927>.
268. Ferri C, Gragnani L, Raimondo V, Visentini M, Giuggioli D, Lorini S, et al. Absent or suboptimal response to booster dose of COVID-19 vaccine in patients with autoimmune systemic diseases. *J Autoimmun.* 2022;131:102866, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102866>.
269. Law J, Sorrento C, Saxena A. Vaccination updates and special considerations for systemic lupus erythematosus patients. *Curr Opin Rheumatol.* 2024;36:148–53, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000992>.
270. Krasselt M, Baerwald C, Liebert UG, Seifert O. Humoral Immunity to Varicella Zoster Virus in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis Compared to Healthy Controls. *Vaccines (Basel).* 2021;9:325, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9040325>.
271. Mok CC, Chan KH, Ho LY, Fung YF, Fung WF, Woo PCY. Safety and immune response of a live-attenuated herpes zoster vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1663–8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215925>.
272. Infante V, Miyaji KT, Soarez PC, Sartori AMC. Systematic review and meta-analysis of HPV vaccination in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Vaccines.* 2021;20:309–18, <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2021.1889375>.
273. 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, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>.
274. Albrecht K, Poddubnyy D, Leipe J, Sewerin P, Iking-Konert C, Scholz R, et al. Perioperative management of patients with inflammatory rheumatic diseases. *Z Rheumatol.* 2023;82 Suppl 1:1–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-021-01150-9>.
275. Zisa D, Goodman SM. Perioperative Management of Rheumatic Disease and Therapies. *Med Clin North Am.* 2021;105:273–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2020.09.011>.
276. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:214–7, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.3.214>.
277. Goodman S, Friedlander R, Figgie C, Hoang A, Andersen K, Pernis AB, et al. Flares Occur Frequently in RA Patients Undergoing Arthroplasty [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 suppl 10.
278. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 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 Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74:1399–408, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24893>.
279. Klement MR, Penrose CT, Bala A, Wellman SS, Bolognesi MP, Seyler TM. How Do Previous Solid Organ Transplant Recipients Fare After Primary Total Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2016;31:609–15.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2015.10.007>.
280. Marik PE, Varon J. Requirement of Perioperative Stress Doses of Corticosteroids. *Arch Surg.* 2008;143:1222–6, <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.143.12.1222>.
281. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology.* 2017;56:417–25, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew442>.
282. Ramos-Casals M, Soto M, Cuadrado M, Khamashta M. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18:767–76, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309106174>.
283. Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2010;29:707–16, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1387-5>.
284. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918–30, <http://dx.doi.org/10.1002/art.30613>.
285. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001–2016. *J Autoimmun.* 2017;79:17–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.02.009>.
286. Zhang S, Han X, Liu W, Wen Q, Wang J. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308:63–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-022-06718-7>.
287. Saavedra Salinas MÁ, Barrera Cruz A, Cabral Castañeda AR, Jara Quezada LJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemejy J, et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte II. *Reumatol Clin.* 2015;11:305–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.12.004>.
288. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051135>.
289. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A Trial of Contraceptive Methods in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine.* 2005;353:2539–49, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050817>.
290. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of Hormonal Replacement Therapy and Oral Contraceptives in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104303>, e104303.
291. Chabbert-Buffer N, Amoura Z, Scarabin PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception.* 2011;83:229–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.08.012>.
292. Rebelo RC, Pignaton E, Valeria Bahamondes M, Costallat LTL, Appenzeller S, Bahamondes L, et al. Disease activity and thromboembolic events in women with systemic lupus erythematosus with and without anti-phospholipid syndrome: users of the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299:1597–605, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05131-x>.
293. Silverstein RG, Fitz V, Thornton M, Carter A, Morse JE. Contraceptive use and counseling in patients with systemic lupus erythematosus. *Contraception.* 2022;105:46–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2021.08.017>.
294. Chandramouli S, Alvarez C, Englund TR, Silverstein RG, Sheikh SZ. Teratogenic medication use associated with favourable odds of contraception counselling in a cohort of women with systemic lupus erythematosus at a large tertiary academic medical centre. *Lupus Sci Med.* 2022;9:e000823, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2022-000823>.
295. Wei Q, Ouyang Y, Zeng W, Duan L, Ge J, Liao H. Pregnancy complicating systemic lupus erythematosus: a series of 86 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:1067–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-010-1786-5>.
296. Rajendran A, Eudy AM, Balevic SJ, Clowse MEB. The importance of pregnancy planning in lupus pregnancies. *Lupus.* 2021;30:741–51, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203321989803>.
297. Hamjoyo L, Martha JW, Hidayat S, Akbar MR, Tantono H, Sakasasmita S, et al. Risk Factors for Poor Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Acta Med Indones.* 2019;51:102–9.
298. Wu J, Zhang WH, Ma J, Bao C, Liu J, Di W. Prediction of fetal loss in Chinese pregnant patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;9:e023849, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023849>.
299. Mokbel A, Attia DH, Zayed HS, Eesa Naeem N, Mahmoud G, Riad R, et al. Pregnancy outcomes among Egyptian women with systemic lupus erythematosus: A prospective cohort study. *Lupus.* 2023;32:521–30, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033231159468>.
300. Ma R, Gao H, Cui J, Shi H, Yang Z, Jin Z, et al. Pregnancy feasibility in women with mild pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23:427, <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05752-w>.
301. Skorpen CG, Lydersen S, Gilboe IM, Skomsvoll JF, Salvesen K. Å, Palm Ø, et al. Influence of disease activity and medications on offspring birth weight, pre-eclampsia and preterm birth in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:264–9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211641>.
302. Tani C, Zucchi D, Haase I, Larosa M, Crisafulli F, Strigini FAL, et al. Are remission and low disease activity state ideal targets for pregnancy planning in systemic lupus erythematosus? A multicentre study. *Rheumatology.* 2021;60:5610–9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab155>.
303. Kim JW, Jung JY, Kim HA, Yang JI, Kwak DW, Suh CH. Lupus Low Disease Activity State Achievement Is Important for Reducing Adverse Outcomes in Pregnant Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2021;48:707–16, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200802>.
304. Ntali S, Nikolopoulos D, Pantazi L, Emmanouilidou E, Papagoras C, Fanourakis A, et al. Remission or low disease activity at pregnancy onset are linked to improved foetal outcomes in women with systemic lupus erythematosus: results from a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40:1769–78, <http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/g4rby6>.
305. Sheng X, Song X, Xiong Y, Ren T, Chang X, Wu J, et al. Maternal and infant outcomes of pregnancy associated with anti-SSA/RO antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023;21:22, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-023-00803-0>.
306. Borella E, Lojacono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res.* 2014;60(2–3):170–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-014-8572-6>.
307. Jakobsen I, Helmgig R, Stengaard-Pedersen K. Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population followed during 1990–2010. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:377–84, <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2015.1013982>.
308. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus. *Ann Intern Med.* 2015;163:153–63, <http://dx.doi.org/10.7326/M14-2235>.

309. Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, Laskin CA, Merrill JT, Guerra MM, et al. Brief Report: Changes in Antiphospholipid Antibody Titers During Pregnancy: Effects on Pregnancy Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1964–9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39668>.
310. Deguchi M, Maesawa Y, Kubota S, Morizane M, Tanimura K, Ebina Y, et al. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol.* 2018;125:39–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.11.005>.
311. Palma dos Reis CR, Cardoso G, Carvalho C, Nogueira I, Borges A, Serrano F. Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59:287–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-019-08762-9>.
312. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Aringer M, Schneider M. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology.* 2013;52:1070–6, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes425>.
313. Clowse MEB, Saag KG. Unintended Consequences of SCOTUS Abortion Decision for Patients With Rheumatic Diseases. *Ann Intern Med.* 2022;175:1328–9, <http://dx.doi.org/10.7326/M22-2246>.
314. Hu Z, Gao R, Huang W, Wang H, Qin L. Effect of Hydroxychloroquine on Lupus Activity, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus and/or Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12:485, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12020485>.
315. McDonald EG, Bissonette L, Ensworth S, Dayan N, Clarke AE, Keeling S, et al. Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol.* 2018;45:1477–90, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.171023>.
316. Martínez López JA, García Vivar ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MV, et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, parto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. *Reumatol Clin.* 2017;13:264–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.003>.
317. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476–85, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>.
318. Keeling SO, Alabdurubalabi Z, Avina-Zubieta A, Barr S, Bergeron L, Bernatsky S, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2018;45:1426–39, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.171459>.
319. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & Rheumatology.* 2020;72:529–56, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41191>.
320. Schreiber K, Frishman M, Russell MD, Dey M, Flint J, Allen A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: comorbidity medications used in rheumatology practice. *Rheumatology.* 2023;62:e89–104, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac552>.
321. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology.* 2023;62:e48–88, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac551>.
322. Zhang Y, Li D, Guo H, Wang W, Li X, Shen S. Association between Thiopurines Use and Pregnancy Outcomes in Female Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Curr Pharm Des.* 2021;27:2317–24, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612826666200916144249>.
323. Le HL, Francke MI, Andrews LM, de Winter BCM, van Gelder T, Hesselink DA. Usage of Tacrolimus and Mycophenolic Acid During Conception, Pregnancy, and Lactation, and Its Implications for Therapeutic Drug Monitoring: A Systematic Critical Review. *Ther Drug Monit.* 2020;42:518–31, <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0000000000000769>.
324. Petri M, Landy H, Clowse MEB, Gemzoe K, Khamashta M, Kurtinecz M, et al. Belimumab use during pregnancy: a summary of birth defects and pregnancy loss from belimumab clinical trials, a pregnancy registry and postmarketing reports. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:217–25, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-222505>.
325. Magder LS, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Epidemiol.* 2012;176:708–19, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws130>.
326. Chuang MH, Chuang TL, Huang KY, Wang YF. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index scores predict major adverse cardiovascular events and all-cause mortality among systemic lupus erythematosus patients. *Tzu Chi Med J.* 2017;29:154, [http://dx.doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_57\\_17](http://dx.doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_57_17).
327. Fernández-Garcés M, Haro G, Micó ML. Predisposing factors to non-fatal cardiovascular events in women with systemic. An observational, cross-sectional, multicenter study in Spain from the risk/systemic lupus erythematosus thematic network erythematosus. *Medicine.* 2019;98:e17489, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017489>.
328. Haugaard JH, Dreyer L, Ottosen MB, Gislason G, Kofoed K, Egeberg A. Use of hydroxychloroquine and risk of major adverse cardiovascular events in patients with lupus erythematosus: A Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:930–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.013>.
329. Yang DH, Leong PY, Sia SK, Wang YH, Wei JCC. Long-Term Hydroxychloroquine Therapy and Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med.* 2019;8:796, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8060796>.
330. Demir S, Artim-Esen B, Şahinkaya Y, Pehlivan Ö, Alpay-Kanitez N, Omma A, et al. Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: a cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus.* 2016;25:177–84, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315603140>.
331. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:760–5, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136762>.
332. Plazak W, Gryga K, Dziedzic H, Tomkiewicz-Pajak L, Konieczynska M, Podolec P, et al. Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R117, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3402>.
333. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2015;14:192–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.019>.
334. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: An international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:281–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.014>.
335. Fasano S, Pierro L, Pantano I, Iudici M, Valentini G. Longterm Hydroxychloroquine Therapy and Low-dose Aspirin May Have an Additive Effectiveness in the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2017;44:1032–8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.161351>.
336. Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, Pantano I, La Montagna G, Migliaresi S, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. *Rheumatology.* 2016;55:1623–30, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew231>.
337. Fasano S, Margiotta DP, Navarini L, Pierro L, Pantano I, Riccardi A, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus.* 2017;26:1463–72, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203317722847>.
338. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, Andrade LEC, Sato EI. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology.* 2007;46:1560–5, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem186>.
339. Norby GE, Holme I, Fellström B, Jardine A, Cole E, Abedini S, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in kidney transplant patients with systemic lupus erythematosus: A randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1060–4, <http://dx.doi.org/10.1002/art.24379>.
340. Sahebkar A, Rathouska J, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P. Statin impact on disease activity and C-reactive protein concentrations in systemic lupus erythematosus patients: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2016;15:344–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.12.007>.