



OPEN ACCESS

Primera guía latinoamericana de práctica clínica para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico: Grupo Latino-Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) – Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR)

Bernardo A Pons-Estel,¹ Eloísa Bonfa,² Enrique Soriano,³ Mario H Cardiel,⁴ Ariel Izcovich,⁵ Federico Popoff,⁵ Juan M Criniti,⁵ Gloria Vásquez,⁶ Loreto Massardo,⁷ Margarita Duarte,⁸ Leonor A Barile-Fabris,⁹ Mercedes A García,¹⁰ Mary-Carmen Amigo,¹¹ Graciela Espada,¹² Luis J Catoggio,³ Emilia Inoue Sato,¹³ Roger A Levy,¹⁴ Eduardo M Acevedo Vásquez,¹⁵ Rosa Chacón-Díaz,¹⁶ Claudio M Galarza Maldonado,¹⁷ Antonio J Iglesias Gamarra,¹⁸ José Fernando Molina,¹⁹ Óscar Neira,²⁰ Clóvis A Silva,²¹ Andrea Vargas Peña,²² José A Gómez-Puerta,²³ Marina Scolnik,³ Guillermo J Pons-Estel,^{1,24} Michelle R Ugolini-Lopes,² Verónica Savio,²⁵ Cristina Drenkard,²⁶ Alejandro J Alvarelos,²⁷ Manuel F Ugarte-Gil,^{28,29} Alejandra Babini,²⁵ André Cavalcanti,³⁰ Fernanda Athayde Cardoso Linhares,²² María Jezabel Haye Salinas,²⁷ Yurilis J Fuentes-Silva,³¹ Ana Carolina Montandón de Oliveira e Silva,³² Ruth M Eraso Garnica,³³ Sebastián Herrera Uribe,³⁴ Diana Gómez-Martín,³⁵ Ricardo Robaina Sevrini,³⁶ Rosana M Quintana,^{1,24} Sergio Gordon,³⁷ Hilda Frago-Loyo,³⁵ Violeta Rosario,³⁸ Verónica Saurit,²⁷ Simone Appenzeller,³⁹ Edgard Torres dos Reis Neto,¹³ Jorge Cieza,⁴⁰ Luis A González Naranjo,⁵ Yelitza C González Bello,⁴¹ María Victoria Collado,⁴² Judith Sarano,⁴² Soledad Retamozo,²⁷ María E Sattler,⁴³ Rocío V Gamboa-Cárdenas,³⁸ Ernesto Cairoli,³⁶ Silvana M Conti,²⁴ Luis M Amezcua-Guerra,⁴⁴ Luis H Silveira,⁴⁵ Eduardo F Borba,² Mariana A Pera,¹⁰ Paula B Alba Moreyra,⁴⁶ Valeria Arturi,¹⁰ Guillermo A Berbotto,⁴³ Cristian Gerling,³⁷ Carla A Gobbi,⁴⁶ Viviana L Gervasoni,²⁴ Hugo R Scherbarth,³⁷ João C Tavares Brenol,⁴⁷ Fernando Cavalcanti,³⁰ Lilian T Lavras Costallat,³⁹ Nilzio A Da Silva,³² Odirlei A Monticielelo,⁴⁷ Luciana Parente Costa Seguro,² Ricardo M Xavier,⁴⁷ Carolina Llanos,⁴⁸ Rubén A Montúfar Guardado,⁴⁹ Ignacio García de la Torre,⁵⁰ Carlos Pineda,⁵¹ Margarita Portela Hernández,⁵² Álvaro Danza,⁵³ Marlene Guibert-Toledano,⁵⁴ Gil Llerena Reyes,⁵⁴ María Isabel Acosta Colman,⁸ Alicia M Aquino,⁸ Claudia S Mora-Trujillo,⁴⁰ Roberto Muñoz-Louis,³⁸ Ignacio García Valladares,⁴¹ María Celeste Orozco,⁵⁵ Paula I Burgos,⁴⁸ Graciela V Betancur,⁵⁵ Graciela S Alarcón,^{56,57} de parte del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) y la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR).

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmune compleja y heterogénea, presenta un desafío significativo tanto en diagnóstico como en tratamiento. Los pacientes con LES en Latinoamérica enfrentan problemas especiales que deben considerarse al momento de desarrollar pautas terapéuticas. El objetivo

de este estudio es establecer guías de práctica clínica para pacientes latinoamericanos con lupus. Dos equipos independientes (reumatólogos con experiencia en el manejo de lupus y metodólogos) sostuvieron un encuentro inicial en Ciudad de Panamá, Panamá, en abril de 2016. Seleccionaron una lista de preguntas de los problemas clínicos más comunes en pacientes latinoamericanos con LES.

Editor encargado
Josef S Smolen

Para la lista de afiliaciones
vea el final del artículo

Dirección de correspondencia
Dr Mario H Cardiel, Centro de
Investigación Clínica de Morelia
SC, Morelia, México;
mhcardiel@hotmail.com

BAP-E, EB, ERS y MHC
contribuyeron por partes iguales

Recibido 2 de abril de 2018
Revisado 26 de junio de 2018
Aceptado 28 de junio de 2018



© Autor(es)(o su(s)
empleador(es)
2018. Reutilización permitida
bajo el CC BY-NC.
Reproducción comercial no
permitida.
Ver derechos y permisos.
Publicado por BMJ.

Para citar: Pons-Estel BA,
Bonfa E, Soriano ER, *et al.*
Ann Rheum Dis.
doi: 10.1136/
annrheumdis-2018-213512

Estos problemas fueron estudiados a partir de la mejor evidencia disponible y resumidos en un formato estandarizado según el enfoque de Clasificación de Recomendaciones, Evaluación y Desarrollo. Todas las conclusiones preliminares fueron discutidas en un segundo encuentro cara a cara en Washington, D.C., en noviembre de 2016. Por consiguiente, nueve secciones de órganos/sistemas se presentan entre los hallazgos principales; una sección con enfoque de tratamiento "general" fue añadida. Se hizo especial énfasis en los aspectos de ejecución regional. Se examinaron las mejores opciones farmacológicas para manifestaciones musculoesqueléticas, mucocutáneas, renales, cardíacas, pulmonares, neuropsiquiátricas, hematológicas y para el síndrome antifosfolípido. Los roles de las principales opciones terapéuticas (por ej., glucocorticoides, antipalúdicos, agentes inmunosupresores, intercambio terapéutico de plasma, belimumab, rituximab, abatacept, aspirina a dosis baja y anticoagulantes) se resumieron en cada sección. En todos los casos, los beneficios y riesgos, la veracidad de la evidencia, valores y preferencias, y aspectos de viabilidad y equidad se consideraron para producir una recomendación con enfoque especial sobre aspectos étnicos y socioeconómicos. Las guías han sido desarrolladas para pacientes latinoamericanos con lupus y podrían utilizarse en escenarios similares.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmune multisistémico complejo que produce, en muchos casos, daños irreversibles, baja calidad de vida y disminución de la esperanza de vida.¹⁻³ Hay factores genéticos y ambientales que juegan un papel importante en su patogénesis.⁴⁻⁸ Las manifestaciones y severidad de la enfermedad varían según los orígenes raciales/étnicos y el nivel socioeconómico (SES) de los pacientes.^{1 9 10} Información del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), Lupus in Minorities: Nature vs Nurture (LUMINA) y del Lupus Family Registry and Repository ha demostrado que los pacientes latinoamericanos y norteamericanos mestizos (de ascendencia amerindia y europea), afrodescendientes e indígenas americanos, desarrollan el lupus de manera más temprana,^{11 12} aunque pueda haber retraso en el diagnóstico.¹ También sufren una enfermedad más severa, con mayores niveles de actividad de la enfermedad,¹ acumulan mayores daños a los órganos² y tienen índices más altos de mortalidad,¹ falleciendo principalmente debido a la actividad de la enfermedad y/o infecciones.^{1 3 13-15}

Si bien existen guías para el tratamiento de LES y aunque haya escasa evidencia que sustente terapias específicas para pacientes latinoamericanos con lupus,⁶⁻²¹ este trabajo regional ha considerado el impacto del origen racial/étnico^{1 10 22-28} y de SES^{3 9} en los efectos del lupus y en la respuesta a tratamientos.^{25 26} Distintas variables de medicación tales como costo y disponibilidad fueron también tenidas en cuenta pues afectan la adherencia y son relevantes en la toma de decisiones.^{27 28} GLADEL y la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología han unido esfuerzos para producir estas guías,²⁹ que se presentan por sistemas u órganos, aunque las manifestaciones por lo general ocurren en más de uno. Sin embargo, el tratamiento por lo general se adapta a los síntomas más severos, lo cual usualmente favorece a los menos severos.

MÉTODOS

Dos equipos de trabajo, uno de logística y otro de aspectos metodológicos, constituidos por reumatólogos y expertos latinoamericanos con experiencia en el sistema de guías de Clasificación de Recomendaciones, Evaluación y Desarrollo

Cuadro 1 Guía latinoamericana de GLADEL-PANLAR para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico

Principios generales

- El tratamiento debe ser individual, tanto especialistas como generalistas deberían trabajar conjuntamente y debe enfatizarse la participación activa de los pacientes y su círculo familiar en el plan terapéutico general.
- El objetivo terapéutico debe ser lograr y mantener la remisión o baja actividad de la enfermedad tan pronto como se haga el diagnóstico y por el mayor tiempo posible.
- El tratamiento debe incluir fotoprotección, prevención de infecciones, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular; asistencia psicológica y consejería de embarazo.
- Todos los pacientes con lupus deben recibir AP, excepto aquellos que se rehúsen o que tengan contraindicaciones absolutas para tomarlos.
- Los GCs, de ser necesarios clínicamente, sin importar las manifestaciones de enfermedad del paciente, deberán prescribirse en las dosis más bajas y por el menor periodo de tiempo.

AP, antipalúdicos; GCs, glucocorticoides; GLADEL, Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus; PANLAR, Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología.

(GRADE) desarrollaron un marco para estas guías. Se prepararon nueve secciones según órganos/sistemas con los principales hallazgos. Se hizo especial hincapié en la revisión de problemas locales y publicaciones regionales.

El enfoque GRADE se siguió en el proceso (<http://www.gradeworkinggroup.org>) respondiendo las preguntas clínicas que el panel consideró más relevantes. La descripción de la metodología seguida para desarrollar estas pautas ya ha sido publicada.²⁹ Todos los autores enumerados en este manuscrito han participado en la planificación, redacción, revisión, aprobación final y son responsables de todos los aspectos del manuscrito. No se requirió aprobación ética institucional. Presentamos las recomendaciones finales y su información de apoyo. También se consideraron los comentarios de tres pacientes con LES.

RESULTADOS

Para cada uno de los subtítulos enumerados a continuación, el panel consideró intervenciones basadas en la experiencia, disponibilidad, asequibilidad y un abordaje terapéutico paso a paso de las diferentes alternativas. El estándar de atención (SOC) se definió como el uso de hidroxiquina (HCQ) y, si está indicado clínicamente, glucocorticoides (GCs) a dosis bajas (prednisona ≤ 7.5 mg o equivalente por el tiempo más corto).²⁴ La cloroquina sigue siendo una alternativa para algunos de los países latinoamericanos donde no hay disponibilidad de HCQ y se recomienda un control cuidadoso de los efectos secundarios oftalmológicos. Los principios generales se muestran en el cuadro 1. Las tablas que resumen la evidencia se presentan de manera suplementaria en línea en <https://doi.org/10.5061/dryad.bg8452h>.

Manifestaciones musculoesqueléticas

- ¿Cuál es el mejor tratamiento para pacientes adultos con LES y síntomas musculoesqueléticos (MSK)?

Intervenciones consideradas

- (1) SOC; (2) SOC más metotrexato (MTX); (3) SOC más leflunomida (LFN); (4) SOC más belimumab; (5) SOC más abatacept (ABT); (6) otras opciones: azatioprina (AZA), micofenolato mofetil (MMF),

Tabla 1 Recomendaciones de GLADEL-PANLAR para manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Recomendaciones de tratamiento	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Manifestaciones musculoesqueléticas (MSK)		
<i>En pacientes adultos con síntomas de LES y MSK</i>		
Primera línea: Utilizar SOC (GCs y AP) solos antes de añadir otros IS.	Baja	Débil
Si el trastorno permanece activo tras SOC, añadir MTX o LFN o belimumab o ABT antes de otro IS.	Baja a moderada	Débil
Manifestaciones cutáneas		
<i>En pacientes adultos con diferentes síntomas de lupus cutáneo</i>		
Primera línea: Utilizar SOC solo antes de añadir otro IS	Baja	Débil
Si el trastorno sigue activo tras SOC, añadir MTX, AZA, MMF, CsA, CYC o belimumab antes de otro IS.	Baja a moderada	Débil

ABT, abatacept; AP, antipalúdicos; AZA, azatioprina; CsA, ciclosporina A; CYC, ciclofosfamida; GCs, glucocorticoides; GLADEL, Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus; IS, inmunosupresor; LFN, leflunomida; MMF, micofenolato mofetil; MTX, metotrexato; PANLAR, Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología; LES, lupus eritematoso sistémico; SOC, estándar de atención.

ciclosporina A (CsA) o rituximab (RTX) (tablas complementarias en línea S2.1.1, S2.1.4, S2.1.6, S2.1.7, S2.2.11, S2.1.11, S2.1.12, S2.1.14, S2.1.15, S2.1.17, S2.2.1, S2.2.2, S2.2.4, S3.1.1, S3.1.3 – S3.1.6, S3.2.1, S3.2.2, S12.2 – S12.5, S12.8 – S12.10).

Beneficios y daños

El panel consideró que una proporción significativa de pacientes logrará un control adecuado de los síntomas con SOC y podría evitarse los efectos/costos adversos de las otras opciones terapéuticas.

Recomendación

Si bien el panel consideró que, en comparación con el SOC solo, agregar MTX, LFN, belimumab o ABT posiblemente esté asociado con efectos benéficos, una proporción significativa de pacientes logrará un control adecuado de los síntomas con SOC y podría evitar los efectos adversos/costos excesivos asociados a aquellas otras opciones.

Manifestaciones cutáneas

a. ¿Cuál es el mejor tratamiento para pacientes adultos con diferentes manifestaciones de lupus cutáneo?

Intervenciones consideradas

(1) SOC; (2) SOC más MTX; (3) SOC más AZA; (4) SOC más MMF; (5) SOC más CsA; (6) SOC más belimumab; (7) SOC más ABT; (8) SOC más acitretina; (9) SOC más ataccept; (10) SOC más ciclofosfamida (CYC) (tablas complementarias en línea S4.1.1 – S4.1.7, S4.2.1 – S4.2.5, S4.3.1, S4.4.1, S4.4.2, S4.5.1 – S4.5.13).

Beneficios y daños

El panel consideró que una proporción significativa de pacientes logrará un control adecuado de los síntomas con SOC y podría evitarse los efectos/costos adversos de las otras terapias.

Recomendación

El panel sugiere SOC solo sobre la adición de otros IS en pacientes

adultos con LES con manifestaciones cutáneas (recomendación débil basada en la baja certeza de la evidencia). También sugiere agregar MTX, AZA, MMF, CsA, CYC o belimumab a los pacientes que no responden al SOC (recomendación débil basada en la certeza baja a moderada). El costo y la disponibilidad pueden favorecer a MTX y AZA (tabla 1).

Manifestaciones renales en adultos

a. ¿Cuál es el mejor tratamiento de inducción para pacientes adultos con nefritis lúpica?

Intervenciones consideradas

(1) GCs; (2) GCs más dosis altas de CYC; (3) GCs más CYC a dosis baja; (4) GCs más MMF; (5) GCs más RTX más MMF; (6) GCs más tacrolimus (TAC); (7) GCs más AZA (tablas complementarias en línea S1.1.1.2, S1.1.1.7, S1.1.1.8, S1.1.1.10, S1.1.2.2, S1.1.2.5, S1.1.2.7, S1.1.3.2, S1.1.4.1, S1.2.6).

Beneficios y daños

Sobre la base de la evidencia identificada, el panel concluyó que en comparación con los GCs solos, la adición de otros IS (CYC, MMF o TAC) se asocia con beneficios significativos, mayores tasas de remisión y menores tasas de progresión a enfermedad renal terminal (ESRD). Las comparaciones directas entre MMF, TAC y CYC a dosis alta mostraron que el MMF y el TAC se asocian con menos efectos adversos que la CYC a dosis alta. Entre la CYC a dosis bajas y altas, el balance favorece al primero debido a un mejor perfil de seguridad y una eficacia comparable, aunque esta conclusión se basa en un ensayo que incluyó predominantemente a caucásicos. RTX no proporcionó beneficios adicionales cuando se combinó con MMF.

Recomendación

El panel recomienda SOC (GCs y antipalúdicos (AP) además de un IS (CYC a dosis altas o bajas, MMF o TAC) sobre GCs solos, para la inducción en pacientes con enfermedad renal relacionada con LES (recomendación fuerte basada en certeza moderada de la evidencia). Aunque más descendientes de afroamericanos y pacientes hispanos respondieron a MMF que CYC (25), el acceso limitado a MMF y TAC en varios países latinoamericanos, debido principalmente a problemas de costos, hace que CYC sea la mejor alternativa para la inducción (dosis alta o baja) en estas regiones (tabla 2).

b. ¿Cuál es el mejor tratamiento de mantenimiento para pacientes adultos con nefritis lúpica?

Intervenciones consideradas

Las recomendaciones son aplicables a los pacientes que muestran una remisión parcial o total después del tratamiento de inducción con el objetivo de mantener la remisión renal, prevenir recaídas y lograr el mejor resultado a largo plazo. Se consideraron las siguientes intervenciones: (1) AZA; (2) MMF; (3) CYC; (4) TAC; y (5) CsA (tablas complementarias en línea S1.1.1.7, S1.1.2.1, S1.1.2.2, S1.2.1, S1.2.3, S1.2.4, S1.2.5, S1.2.6, S1.2.7).

Beneficios y daños

El panel concluyó que los agentes IS a largo plazo durante la terapia de mantenimiento prolongan la función renal estable, reducen la proteinuria, prolongan la supervivencia renal y minimizan la toxicidad de los GCs. AZA, CYC, MMF y CsA parecen ser equivalentes con respecto a la eficacia, pero MMF y AZA tienen un mejor perfil de seguridad, en particular con respecto a la toxicidad gonadal y el control de la presión arterial. Encontramos una certeza muy baja de la evidencia de TAC como terapia de mantenimiento, con estudios en su mayoría restringidos a poblaciones asiáticas.

Recomendación

Tabla 2 Recomendaciones GLADEL-PANLAR para nefritis lúpica infantil y en adultos

Recomendaciones de tratamiento	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Terapia de inducción para pacientes adultos con nefritis relacionada con lupus.		
Utilizar SOC (GCs y AP) más otro agente de IS (CYC, MMF o TAC) sobre GCs solo.	Moderada	Fuerte
Terapia de mantenimiento para pacientes adultos con nefritis relacionada con lupus		
Utilizar MMF o AZA sobre CYC.	Bajo	Fuerte*
Terapia de inducción para pacientes infantiles con nefritis relacionada con lupus		
Utilizar dosis altas de GCs (prednisona 1–2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día) más otro agente IS (MMF o CYC) sobre las dosis altas de GCs solos.	Baja	Débil
Terapia de mantenimiento para pacientes infantiles con nefritis relacionada con lupus		
Utilizar MMF o AZA sobre CYC.	Baja	Débil

*Recomendación fuerte apoyada en alta certeza de menor número de eventos adversos con MMF o AZA que con CYC.

AP, antipalúdicos; AZA, azatioprina; CYC, ciclofosfamida; GCs, glucocorticoides; GLADEL, Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus; IS, inmunosupresor; MMF, micofenolato mofetilo; PANLAR, Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología; SOC, estándar de atención; TAC, tacrolimus.

Recomendación

El panel recomienda AZA o MMF sobre CYC para el mantenimiento en pacientes con nefritis relacionada con LES (recomendación fuerte basada en la baja certeza de la evidencia, ya que la certeza de una mejor eficacia de MMF o AZA sobre la CYC es baja, pero la certeza de menos efectos adversos es alta). Los problemas de costo y disponibilidad pueden favorecer AZA (tabla 2).

Nefritis lúpica infantil

a. ¿Cuál es el mejor tratamiento de inducción para la nefritis por lupus de inicio en la infancia (cLN)?

Intervenciones consideradas

(1) MMF más GCs; (2) CYC más GCs; (3) GCs (tabla complementaria en línea S9.2.3).

Beneficios y daños

El panel concluyó que tanto el MMF más las dosis altas de GCs (prednisona 1–2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día) como la CYC más dosis altas de GCs se asocian con beneficios significativos en comparación con los GCs solos. No se observaron diferencias significativas entre estas dos alternativas. El panel señaló que pueden existir efectos farmacocinéticos diferenciales de MMF en cLN, lo que podría requerir un aumento de la dosis. El riesgo de reducción de la reserva ovárica y las anomalías espermáticas deben considerarse en pacientes con cLN tratados con CYC.

Recomendación

El panel sugiere altas dosis de GCs más MMF o CYC sobre altas dosis de GCs solos en pacientes con cLN como terapia de inducción (recomendación débil basada en baja certeza de la evidencia). El costo y la disponibilidad pueden favorecer la CYC a pesar del riesgo de toxicidad gonadal (tabla 2).

b. ¿Cuál es el mejor tratamiento de mantenimiento para cLN?

Intervenciones consideradas

(1) SOC más MMF; (2) SOC más AZA (tabla complementaria en línea S9.2.3).

Beneficios y daños

El panel concluyó que MMF o AZA disminuyen la aparición de ESRD sin eventos adversos significativos, como terapia de mantenimiento para cLN. El panel señaló que pueden existir efectos farmacocinéticos diferenciales de MMF en cLN, lo que puede requerir un aumento de la dosis.³⁰

Recomendación

El panel sugiere MMF o AZA sobre CYC para pacientes con cLN que respondieran, parcial o completamente, a la terapia de inducción (recomendación débil basada en la baja certeza de la evidencia). El costo y la disponibilidad pueden favorecer a AZA (tabla 2).

Manifestaciones cardíacas

a. ¿Cuál es el mejor tratamiento para pacientes adultos con pericarditis aguda relacionada con el lupus?

Intervenciones consideradas

(1) SOC más colchicina; (2) SOC más medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); (3) SOC más belimumab; (4) dosis baja a moderada de GCs durante 4 semanas y disminución gradual (tablas complementarias en línea S6.2.1 y S6.3.1).

Beneficios y daños

Sobre la base de la evidencia identificada, el panel concluyó que el uso de SOC combinado con colchicina se asocia con beneficios significativos (disminución de la tasa de recurrencia de pericarditis) en comparación con SOC solo. Belimumab probablemente hizo poca o ninguna diferencia en la mejoría de los síntomas relacionados con la pericarditis.

Recomendación

El panel sugiere SOC más colchicina sobre SOC más AINE o belimumab para pacientes con pericarditis aguda relacionada con LES (recomendación débil basada en una baja certeza de la evidencia) (tabla 3).

Manifestaciones pulmonares

a. ¿Cuál es el mejor tratamiento para la hemorragia alveolar difusa (HAD) relacionada con el lupus?

Tabla 3 Recomendaciones de GLADEL-PANLAR para manifestaciones cardíacas y pulmonares

Recomendaciones de tratamiento	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Manifestaciones cardíacas		
<i>En pacientes adultos con pericarditis aguda relacionada con lupus</i>		
Utilizar SOC más colchicina sobre SOC más AINE o belimumab.	Baja	Débil
Manifestaciones pulmonares		
<i>En paciente adulto con hemorragia alveolar difusa relacionada con lupus</i>		
Utilizar GCs intravenoso más CYC y/o Ig intravenoso y/o TPE y/o RTX sobre GCs solos.	Muy baja	Fuerte*

* Recomendación sólida apoyada sobre posibles beneficios en el contexto de una situación que amenace la vida.

CYC, ciclofosfamida; GCs, glucocorticoides; GLADEL, Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus; Ig, inmunoglobulina; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; PANLAR, Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología; RTX, rituximab; SOC, estándar de atención; TPE, intercambio plasmático terapéutico.

Intervenciones consideradas

(1) Dosis altas de GCs más CYC; (2) dosis altas de GCs más inmunoglobulinas intravenosas (Ig); (3) dosis altas de GCs más intercambio terapéutico de plasma (TPE); (4) dosis altas de GCs más RTX (tablas complementarias en línea S6.1.1 y S6.1.2).

Beneficios y daños

En ausencia de evidencia confiable sobre los efectos de las diferentes intervenciones en este escenario y considerando la alta tasa de mortalidad de HAD, el panel decidió que el enfoque intenso y temprano es obligatorio sin priorizar una intervención sobre otra.

Recomendación

El panel recomienda que los pacientes con HAD relacionada con LES sean tratados con GCs intravenosos más CYC y/o Ig y/o TPE y/o RTX intravenosos sobre los GCs solos (recomendación sólida basada en una certeza muy baja de la evidencia, ya que existen posibles beneficios en una situación que amenaza la vida). El costo y la disponibilidad pueden favorecer a GCs más CYC (tabla 3).

Manifestaciones neuropsiquiátricas

a. ¿Cuál es el mejor tratamiento para pacientes adultos con manifestaciones neuropsiquiátricas agudas graves relacionadas con el lupus?

Intervenciones consideradas

(1) Dosis altas de GCs; (2) dosis altas de GCs más CYC; y (3) dosis altas de GCs más RTX (tablas complementarias en línea S5.1.1, S5.1.2, S5.1.3, S5.1.6, S5.2.1, S5.2.3, S5.3.3, S5.4.1, S5.4.3, S5.5.1, S5.5.2, S5.6.1).

Beneficios y daños

El panel concluyó que ambas opciones (GCs más CYC y GCs más RTX) se asociaron con grandes beneficios y daños moderados en comparación con GCs más placebo en pacientes con manifestaciones neurológicas agudas. No se identificaron estudios que compararan estas dos opciones. En términos de LES y manifestaciones neurológicas graves, los ensayos clínicos con GCs más CYC se centraron tanto en las manifestaciones neurológicas generales como en las convulsiones, psicosis, mielitis, neuropatía periférica, enfermedad del tronco encefálico y neuritis óptica, específicamente. No se encontraron datos sobre otras manifestaciones neuropsiquiátricas. El panel ponderó significativamente el hecho de que la certeza de la evidencia era mejor para CYC que para RTX y que RTX solo se evaluó en pacientes refractarios.

Recomendación

El panel sugiere usar GCs más CYC sobre GCs solos o GCs más RTX para el tratamiento de manifestaciones neurológicas graves en pacientes con LES (recomendación débil basada en una baja certeza de la evidencia). El costo y la disponibilidad pueden favorecer la CYC (tabla 4).

Manifestaciones hematológicas

a. ¿Cuáles son las mejores intervenciones para pacientes con anemia hemolítica aguda severa relacionada con el lupus (hemoglobina ≤ 8 g/dL)?

Intervenciones consideradas

(1) Dosis altas de GCs; (2) GCs más RTX (tablas complementarias en línea S7.1.12 y S7.1.13).

Beneficios y daños

El panel llegó a la conclusión de que, en comparación con los GCs como terapia de primera línea, la adición de RTX proporcionó efectos beneficiosos moderados (reduciendo el riesgo de brotes) y daños moderados (aumentando el riesgo de infecciones). Sin embargo, el panel ponderó significativamente los riesgos asociados con RTX, así

Tabla 4 Recomendaciones de GLADEL-PANLAR para manifestaciones neuropsiquiátricas y hematológicas

Recomendaciones de tratamiento	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Manifestaciones neuropsiquiátricas		
<i>En pacientes adultos con manifestaciones neuropsiquiátricas agudas graves relacionadas con el lupus</i>		
Utilizar GCs más CYC sobre GCs solos o GCs más RTX.	Baja	Débil
Manifestaciones hematológicas		
<i>En pacientes con anemia hemolítica aguda grave relacionada con el lupus (hemoglobina ≤ 8 g/dL)</i>		
Utilizar dosis altas de GCs	Baja	Débil
Si la anemia hemolítica o que amenace la vida permanece activa, use RTX. El costo y la disponibilidad pueden provocar el uso de IS sobre RTX.	Baja	Fuerte
<i>En pacientes con trombocitopenia severa relacionada con lupus (recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$)</i>		
Utilizar dosis altas de GCs	Moderada	Débil
En caso de fallo de primera línea, hemorragia potencialmente mortal, cirugía urgente o pacientes con infecciones actuales y en curso: utilizar Ig por vía intravenosa con/sin GCs o RTX más GCs. El costo y la disponibilidad pueden favorecer el uso de IS sobre RTX	Moderada	Fuerte

CYC, ciclofosfamida; GCs, glucocorticoides; GLADEL, Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus; Ig, inmunoglobulina; IS, inmunosupresor; PANLAR, Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología; RTX, rituximab.

como la disponibilidad y los problemas de costos.

Recomendación

El panel sugiere el uso de dosis altas de GCs para pacientes con anemia hemolítica grave (recomendación débil basada en la baja certeza de la evidencia). También sugiere RTX para pacientes con anemia hemolítica potencialmente mortal y/o para aquellos en quienes falle el tratamiento con dosis altas de GCs (recomendación débil basada en la baja certeza de la evidencia). Sin embargo, el costo y la disponibilidad pueden favorecer el uso de IS en lugar de RTX, aunque no haya datos que apoyen esta afirmación (tabla 4).

a. ¿Cuáles son las mejores intervenciones para los pacientes con trombocitopenia severa relacionada con el lupus (recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$)?

Intervenciones consideradas

(1) Dosis altas de GCs; (2) dosis altas de GCs más RTX; (3) dosis altas de GCs más Ig intravenosa (tablas complementarias en línea S7.1.12, S7.1.13, S7.1.15).

Beneficios y daños

El panel concluyó que, en comparación con los GCs como tratamiento de primera línea, RTX e Ig intravenosa proporcionaron efectos beneficiosos moderados (aumentando el recuento de plaquetas). Los efectos dañinos se juzgaron como moderados para RTX (aumento de infecciones) y pequeños para Ig intravenosa (reacciones a la infusión). El panel ponderó significativamente los riesgos asociados con RTX, así como la disponibilidad y los problemas de costos. En situaciones que pongan en peligro la vida, el panel ponderó significativamente el efecto beneficioso de las Ig y RTX intravenosas en el recuento de plaquetas.

Recomendaciones

El panel sugiere el uso de dosis altas de GCs en pacientes con lupus con trombocitopenia severa (recomendación débil basada en una calidad moderada de la evidencia). También recomienda Ig intravenosa con/sin GCs o RTX más GCs para pacientes que sean refractarios a dosis altas de GCs, aquellos con sangrado que ponga en peligro la vida, aquellos que requieran cirugía urgente y aquellos con infecciones (recomendación fuerte basada en una certeza moderada de la evidencia). Sin embargo, el costo y la disponibilidad pueden favorecer el uso de IS en lugar de RTX, aunque no haya datos que apoyen esta afirmación (tabla 4).

Síndrome antifosfolípido

a. ¿Cuál es el mejor tratamiento para los pacientes adultos con LES con síndrome antifosfolípido (APS) y enfermedad tromboembólica venosa (ETV)?

Intervenciones consideradas

(1) Anticoagulación (AC) extendida con antagonista de la vitamina K (en comparación con la AC no extendida); (2) AC de alta intensidad (relación internacional normalizada (INR) 3–4,5) en comparación con AC de intensidad moderada (INR 2–3) (tablas suplementarias en línea S10.2.1 y S10.2.2).

Beneficios y daños

El panel consideró el efecto de la AC extendida como un gran beneficio, reduciendo la ETV con un aumento en el riesgo de sangrado como un daño moderado. Para las comparaciones de diferentes intensidades de AC, el panel decidió utilizar la evidencia de los estudios observacionales porque consideró que probablemente refleja mejor la realidad dado que los ensayos clínicos aleatorios (ECA) tienen fallas graves (falta de precisión de la intervención, ya que la mayoría de los pacientes no alcanzaron el objetivo INR>3). Consideraron la reducción de la ETV como un gran beneficio y el aumento del sangrado como un gran daño. Por lo tanto, el panel consideró que el balance podría favorecer la intervención solo cuando el riesgo de recurrencia de ETV sea particularmente alto.

Recomendación

El panel recomienda AC prolongada con terapia con antagonistas de vitamina K para pacientes con APS con ETV (recomendación fuerte basada en la calidad moderada de la evidencia). El panel recomienda AC moderada (INR 2.0–3.0) sobre alta intensidad (INR 3.0–4.0) para pacientes con APS con ETV (recomendación fuerte basada en una calidad muy baja de la evidencia, ya que la certeza del efecto sobre la recurrencia de la ETV es muy baja pero la certeza en el riesgo de sangrado es alta (aumento significativo en el sangrado mayor con INR 3.0–4.0).

b. ¿Cuál es el mejor tratamiento para pacientes adultos con LES con APS y accidente cerebrovascular?

Intervenciones consideradas

Tratamiento antitrombótico extendido con: (1) antagonista de vitamina K; (2) aspirina a dosis bajas (LDA: 81–100 mg/día); (3) antagonista de vitamina K más LDA; (4) AC de alta intensidad (INR 3–4.5) (tablas complementarias en línea S10.3.1 y S10.3.2).

Beneficios y daños

El panel decidió utilizar la evidencia proporcionada por los estudios observacionales porque probablemente refleja mejor la realidad, ya que los ETV tienen fallas severas (lo indirecto de la población ya que la mayoría de los pacientes no fueron diagnosticados adecuadamente con APS). El panel consideró la reducción observada en la trombosis arterial con AC de alta intensidad como un gran beneficio, y el aumento del sangrado como un gran daño. Además, se observó que el riesgo basal observado (riesgo con LDA) de recurrencia tromboembólica en pacientes con APS y eventos arteriales era particularmente alto, en comparación con el riesgo de recurrencia en pacientes con ETV.

Recomendación

El panel sugiere una alta intensidad extendida (INR 3.0–4.0) sobre la AC de intensidad moderada (INR 2.0–3.0) o LDA solo para pacientes con LES con APS y accidente cerebrovascular (recomendación débil basada en una certeza muy baja de la evidencia).

c. ¿Cuál es el mejor tratamiento para mujeres embarazadas con LES con anticuerpos antifosfolípidos y pérdida recurrente de embarazo?

Intervenciones consideradas

(1) HCQ más LDA; (2) HCQ más LDA más heparina; (3) HCQ más Ig intravenosa (tablas complementarias en línea S10.5.1, S10.5.2, S10.5.3, S10.5.4, S10.5.5, S10.5.6, S10.5.7, S10.5.8).

Beneficios y daños

El panel evaluó la reducción observada en la pérdida de embarazo con la adición de heparina a LDA como un gran beneficio. Esta intervención no se asoció con daños significativos. La adición de GCs o Ig intravenosa a heparina más LDA se asoció con grandes daños (aumento significativo en el parto prematuro) sin beneficios relevantes. Con respecto a la administración de heparina, el panel consideró la reducción en la pérdida del embarazo con heparina de bajo peso molecular (LMWH, por sus siglas en inglés) en comparación con la heparina no fraccionada (HNF) como un gran beneficio sin efectos adversos significativos. No se observaron beneficios adicionales con LMWH-enoxaparina 80 mg en comparación con 40 mg.

Recomendación

El panel recomienda HCQ más LMWH más LDA sobre HCQ más LDA o la adición de GCs o Ig intravenosa para pacientes embarazadas con LES con anticuerpos antifosfolípidos y pérdida recurrente de embarazo (recomendación sólida basada en una certeza moderada de la evidencia (LMWH más LDA frente a otras alternativas) y muy baja certeza de la evidencia (GCs e Ig intravenosa frente a otras alternativas), ya que existe una alta certeza de los daños relacionados con los GCs (aumento del parto prematuro) y la Ig intravenosa (aumento de los costos, carga relacionada con la administración del medicamento). También sugiere LMWH a una dosis de 40 mg/día sobre la HNF o dosis más altas de LMWH (recomendación débil basada en una baja certeza de la evidencia) (tabla 5).

Discusión

El tratamiento del LES en América Latina sigue siendo un reto a pesar de varias pautas publicadas sobre el manejo de esta enfermedad.^{16–21} En el desarrollo de estas guías se consideraron las diferencias epidemiológicas, en recursos sanitarios, en aspectos socioeconómicos y en prioridades.

Aunque estas pautas consideren las limitaciones de la región, la inclusión de enfoques alternativos para adaptar el tratamiento no excluye la tarea de proporcionar a los médicos los últimos avances en el campo. Esta fue una gran ventaja del presente trabajo, ya que resaltar estos avances proporciona una base valiosa para el requisito futuro de la autorización gubernamental de nuevos medicamentos en estos países.

Es de destacar que los problemas que enfrentan los países latinoamericanos son compartidos por varias naciones en desarrollo. Por lo tanto, se espera que estas pautas también sean muy útiles para ellas. Además, debido a la creciente globalización y al aumento de los movimientos migratorios de personas de países con grupos de LES más susceptibles en términos de frecuencia y gravedad de la enfermedad tanto en términos de raza/etnia (mestizos, asiáticos, africanos) y bajo nivel socioeconómico a países con mejores oportunidades de vida, consideramos que estos lineamientos pueden ser utilizados por médicos en cualquier parte del mundo, incluso en países desarrollados, donde estos individuos pueden migrar y buscar atención para su lupus.

Reconocemos como una limitación que la calidad de la

Tabla 5 Recomendaciones de GLADEL-PANLAR para pacientes adultos con LES con anticuerpos antifosfolípidos o síndrome antifosfolípido

Recomendaciones de tratamiento	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes adultos con lupus con APS y enfermedad tromboembólica venosa		
Uso extendido a lo largo del tiempo de anticoagulación.	Moderada	Fuerte
Utilizar anticoagulación de intensidad moderada (INR 2.0–3.0) sobre la anticoagulación de alta intensidad (INR 3,0 a 4,0).	Muy baja	Fuerte*
En pacientes adultos con LES con APS y accidente cerebrovascular		
Utilizar anticoagulación de alta intensidad	Baja	Débil
Utilizar anticoagulación de alta intensidad (INR 3,0 - 4,0) sobre la anticoagulación de intensidad moderada (INR 2.0– 3.0) o LDA	Muy baja	Débil
En mujeres embarazadas con lupus con APS obstétrico y pérdidas recurrentes de embarazo		
Utilizar HCQ más LMWH más LDA sobre HCQ más LDA, o agregue GCs o Ig intravenosa.	Moderada	Fuerte

*Recomendación fuerte apoyada en la alta certeza de incremento del riesgo de sangrado significativo con anticoagulación de alta intensidad. APS, síndrome antifosfolípido; GCs, glucocorticoides; GLADEL, Grupo Latinoamericano del Estudio de Lupus; HCQ, hidroxicloroquina; Ig, inmunoglobulina; INR, ratio internacional normalizado; LDA, aspirina a dosis baja; LMWP, heparina de bajo peso molecular; PANLAR, Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología; LES, lupus eritematoso sistémico.

evidencia no fuera tan alta como se deseaba para la mayoría de las recomendaciones y probablemente esté sesgada por algunos ensayos clínicos aleatorizados. Si bien se publicó información regional sobre varios temas^{1 4 10 11 23 24 31–49}, reconocemos que estas pautas deben actualizarse a medida que surjan cambios en nuestra comprensión del LES basados en la investigación. No obstante, a la publicación de estas guías debe seguirle el compromiso del sistema de salud y la ejecución por parte de especialistas, pasos importantes hacia la mejora del tratamiento del lupus en América Latina y los países de ingresos bajos y medios.

Afiliaciones de los autores

- ¹ Departamento de Medicina Interna, Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR), Rosario, Argentina
- ² Rheumatology Division, Faculdade de Medicina, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, Brazil
- ³ Sección de Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Instituto Universitario, Escuela de Medicina, and Fundación Dr Pedro M Catoggio para el Progreso de la Reumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Centro de Investigación Clínica de Morelia, DC, Morelia, México
- ⁵ Servicio de Clínica Médica del Hospital Alemán de Buenos Aires, Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario, Fundación San Vicente, Medellín, Colombia
- ⁷ Centro de Biología Celular y Biomedicina, Facultad de Medicina y Ciencia. Universidad San Sebastián, Santiago, Chile

- ⁸ Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay
- ⁹ Hospital Angeles del Pedregal, Ciudad de México, México
- ¹⁰ Servicio de Reumatología, HIGA General San Martín, La Plata, Argentina
- ¹¹ Servicio de Reumatología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México
- ¹² Servicio de Reumatología Infantil, Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Escola Paulista de Medicina, Universidades Federal de São Paulo, Brazil
- ¹⁴ Discipline of Rheumatology, University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
- ¹⁵ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Servicio de Reumatología. Clínica San Felipe, J. María., Lima, Perú
- ¹⁶ Servicio de Reumatología, Policlínica Méndez Gimón, Caracas, Venezuela
- ¹⁷ Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes (UNERA), Corporación Médica Monte Sinaí., Cuenca, Ecuador
- ¹⁸ Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Hospital Santa Rosa Bogotá, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia
- ¹⁹ Centro Integral de Reumatología, Reumalab, Medellín, Colombia
- ²⁰ Sección de Reumatología, Hospital del Salvador. Universidad de Chile. Unidad de Reumatología. Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad de Desarrollo., Santiago, Chile
- ²¹ Pediatric Department, Faculdade de Medicina, Children’s Institute, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil
- ²² Clínica Reumatológica, Universidad de la República, and Unidad Docente Asistencial, Hospital Pasteur, Instituto Nacional de Reumatología., Montevideo, Uruguay
- ²³ Servicio de Reumatología, Hospital Clinic, Barcelona, Spain
- ²⁴ Servicio de Reumatología, Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Argentina
- ²⁵ Servicio de Reumatología, Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba, Argentina
- ²⁶ Division of Rheumatology, Department of Medicine, Emory School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA
- ²⁷ Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
- ²⁸ Servicio de Reumatología, Hospital General Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud., Lima, Perú
- ²⁹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
- ³⁰ Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife, Brazil
- ³¹ Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina, Universidad de Oriente, Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Venezuela
- ³² Serviço de Reumatologia, Departamento de Clinica Medica, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brazil
- ³³ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
- ³⁴ Servicio de Reumatología, ‘Luz Castro de Gutierrez’ ESE, ARTMEDICA, Medellín, Colombia
- ³⁵ Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, Ciudad de México, Mexico
- ³⁶ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Facultad de

Ann Rheum Dis: publicado inicialmente como 10.1136/annrheumdis-2018-21-3512 el 25 de julio de 2018. Descargado de <http://ard.bmj.com/> el 26 de julio de 2018. Protegido por derecho de autor.

Medicina, Clínica Médica 'C', Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

³⁷ Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, HIGA Dr Oscar Alende, Mar del Plata, Argentina

³⁸ Servicio de Reumatología, Enfermedades Reumatológicas e Investigación Clínica (ERIC), Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, Dominican Republic

³⁹ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

⁴⁰ Servicio de Reumatología, Departamento de Especialidades Médicas, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud., Lima, Perú

⁴¹ Servicio de Reumatología, CEIBAC, SC, Guadalajara, México

⁴² Servicio de Inmunología, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴³ Servicio de Reumatología, Hospital Escuela "Eva Perón", Granadero Baigorria, Argentina

⁴⁴ Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, Mexico

⁴⁵ Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México, México

⁴⁶ Unidad de Reumatología, Cátedra de Clínica Médica I, Hospital Córdoba. Cátedra de Semiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba., Córdoba, Argentina

⁴⁷ Rheumatology Division, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁴⁸ Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

⁴⁹ Departamento de Reumatología, Consultorio de Especialidades del Instituto Salvadoreño de la Seguridad Social, San Salvador, El Salvador

⁵⁰ Departamento de Inmunología y Reumatología, Hospital General de Occidente., Zapopan, Jalisco, México.

⁵¹ Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México, Mexico

⁵² Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades CMN SXXI, IMSS, Ciudad de México, Mexico

⁵³ Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad de la Republica, Hospital Pasteur, Administración de Servicios de Salud del Estado, Montevideo, Uruguay

⁵⁴ Servicio Nacional de Reumatología, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ)., La Habana, Cuba

⁵⁵ Servicio de Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵⁶ Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, School of Medicine, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

⁵⁷ Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

Reconocimientos Los autores agradecen profundamente a las señoritas Teresa Cattoni (Buenos Aires, Argentina), Laura Athie (Ciudad de México, México) y Kim Schofield (Atlanta, EE. UU.), las tres pacientes con LES que revisaron cuidadosamente este manuscrito y brindaron comentarios y sugerencias muy útiles.

Contribuyentes Todos los autores enumerados en este manuscrito han participado en la planificación, redacción, revisión, aprobación final y son responsables de todos los aspectos del manuscrito.

Financiación PANLAR financió el desarrollo de estas guías. PANLAR recibió fondos no restringidos de GlaxoSmithKline (GSK) y UCB Pharma para este propósito.

Aviso legal Ninguna de las entidades influyó en el contenido de las guías.

Conflicto de intereses LBF, BAPE y OAM han sido conferencistas para GlaxoSmithKline (GSK). JCTB ha recibido becas de investigación de GSK. RMX, ON y JFM han recibido subvenciones de apoyo para reuniones de GSK. JAGP ha sido profesor de Roche. ERS ha recibido becas de investigación y ha sido profesor de Roche. JFM ha sido un investigador clínico para Anthera. MHC ha recibido becas de investigación de Roche y es asesor de Eli Lilly.

Consentimiento del paciente No requerido.

Procedencia y revisión por pares No comisionada; revisión externa por pares.

Acceso abierto Este es un artículo de acceso abierto distribuido de acuerdo con la licencia Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), que permite a otros distribuir, mezclar, adaptar, desarrollar este trabajo de forma no comercial y otorgar licencias de sus trabajos derivados en términos diferentes, siempre y cuando el trabajo original se cite correctamente, se otorgue el crédito correspondiente, se realicen los cambios indicados y el uso no sea comercial. Consulte: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCIAS

- 1 Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine* 2004;83:1-17.
- 2 Alarcón GS, McGwin G, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum* 2001;44:2797-806.
- 3 Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001;45:191-202.
- 4 Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:1138-47.
- 5 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257-68.
- 6 Sánchez E, Rasmussen A, Riba L, et al. Impact of genetic ancestry and sociodemographic status on the clinical expression of systemic lupus erythematosus in American Indian-European populations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3687-94.
- 7 Alarcón-Riquelme ME, Ziegler JT, Molineros J, et al. Genome-Wide association study in an amerindian ancestry population reveals novel systemic lupus erythematosus risk loci and the role of european admixture. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:932-43.
- 8 Guarnizo-Zuccardi P, Lopez Y, Giraldo M, et al. Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2007;70:376-82.
- 9 Durán S, Apte M, Alarcón GS. LUMINA Study Group. Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus

- patients of various ethnic groups. *J Natl Med Assoc* 2007;99:1196–8.
- 10 Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Molineros J, et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin America: a commentary. *Rheumatology* 2016;55:436–40.
 - 11 Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008;17:596–604.
 - 12 Kheir JM, Guthridge CJ, Johnston JR, et al. Unique clinical characteristics, autoantibodies and medication use in Native American patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2018;5:e000247.
 - 13 Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550–7.
 - 14 Teixeira RCA, Borba Neto EF, Christopoulos GB, et al. The Influence of Income and Formal Education on Damage in Brazilian Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2017;23:246–51.
 - 15 Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol* 2012;39:496–503.
 - 16 Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia* 2012;32(Suppl 1):1–35.
 - 17 Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, 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.
 - 18 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:797–808.
 - 19 Aguirre V, Alvo M, Ardiles L, et al. [A consensus of the Chilean Nephrology and Rheumatology Societies on renal involvement in systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Chil* 2015;143:1569–78.
 - 20 Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, et al. [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol* 2015;55:1–21.
 - 21 Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology* 2017.
 - 22 Burgos PI, McGwin G, Pons-Estel GJ, et al. US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis* 2011;70:393–4.
 - 23 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus* 2013;22:899–907.
 - 24 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Hachuel L, 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.
 - 25 Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010;49:128–40.
 - 26 Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.
 - 27 Mehat P, Atiquzzaman M, Esdaile JM, et al. Medication Nonadherence in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res* 2017;69:1706–13.
 - 28 Prudente LR, Diniz JS, Ferreira TX, et al. Medication adherence in patients in treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:863–70.
 - 29 Cardiel MH, Soriano ER, Bonfá E, et al. Therapeutic Guidelines for Latin American Lupus Patients: Methodology. *J Clin Rheumatol* 2018;24:1.
 - 30 Sagcal-Gironella AC, Fukuda T, Wiers K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:307–13.
 - 31 Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med* 2017;4:e000213.
 - 32 Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:620–5.
 - 33 Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855–62.
 - 34 Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168–72.
 - 35 Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G, 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.
 - 36 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830–9.
 - 37 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, González LA, et al. Possible protective effect of hydroxychloroquine on delaying the occurrence of integumentary damage in lupus: LXXI, data from a multiethnic cohort. *Arthritis Care Res* 2010;62:393–400.
 - 38 García MA, Alarcón GS, Boggio G, 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.
 - 39 González-Naranjo LA, Betancur OM, Alarcón GS, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:675–83.
 - 40 Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, et al. Factors predictive of high disease activity early in the course of SLE in patients from a Latin-American cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:199–203.
 - 41 Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pastor-Asurza CA, et al. Predictive factors of flares in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* 2018;27.
 - 42 García MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005;14:938–46.
 - 43 Pons-Estel GJ, Saurit V, Alarcón GS, et al. The impact of rural residency on the expression and outcome of systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* 2012;21:1397–404.
 - 44 Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, et al. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus* 2014;23:3–9.
 - 45 Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, et al. Late-onset systemic lu-

- pus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus* 2015;24:788–95.
- 46 Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1019–23.
 - 47 Haye Salinas MJ, Caeiro F, Saurit V, et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus* 2017;26:1368–77.
 - 48 Pons-Estel GJ, Aspey LD, Bao G, et al. Early discoid lupus erythematosus protects against renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal data from a large Latin American cohort. *Lupus* 2017;26:73–83.
 - 49 Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis* 2017;76:2071–4.