

Tratamiento del Lupus eritematoso sistémico

Hidroxiclороquina y ¿qué más?

Ernesto Cairoli, Dr, MSc, PhD.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Clínica Médica "C", Prof. Dr. Juan Alonso Bao.
Profesor Agregado de Medicina Interna. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.
Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.



Resumen: *El tratamiento del paciente con LES debe ser ajustado a cada situación.*

Debe insistirse en las medidas generales, fotoprotección, control de factores de riesgo cardiovascular, vacunación y adecuada selección del método anticonceptivo y planificación familiar.

La hidroxiclороquina debe ser administrada en todo paciente con LES independientemente de si se encuentra activo o en remisión. Los glucocorticoides deberán utilizarse a la menor dosis posible y por el menor tiempo posible, debiendo en casos específicos considerar el inicio precoz de inmunodpresores ahorradores de glucocorticoides.

Las terapias biológicas en el LES como rituximab y belimumab, amplían el espectro de posibilidades terapéuticas, ofreciendo soluciones tanto en el tratamiento de pacientes refractarios a tratamientos convencionales, como en aquellos en quienes se quiere lograr utilizar bajas dosis de glucocorticoides.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, tratamiento, hidroxiclороquina, glucocorticoides, azatioprina, micofenolato, terapias biológicas, rituximab, belimumab.

Abstract: *The treatment of patients with SLE must be adjusted to each situation.*

It should be emphasized in the general measures, photoprotection, control of cardiovascular risk factors, immunization and proper selection of contraception and family planning.

Hydroxychloroquine should be administered in all patients with SLE. Glucocorticoids should be used in the lowest possible dose for the shortest time possible, in specific cases must be considered early onset of immunosuppressant glucocorticoid savers.

Biological therapies in SLE, such as rituximab and belimumab, expand the range of therapeutic possibilities, offering solutions in the treatment of refractory patients and those who are seeking to use low doses of glucocorticoids.

Key words: systemic lupus erythematosus, treatment, hydroxychloroquine, glucocorticoids, azathioprine, mycophenolate, therapies biological, rituximab, belimumab.

Alcance de la puesta a punto

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el paradigma de estudio y comprensión de la clínica y patogenia de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas y la presencia de múltiples autoanticuerpos. Tiene un curso clínico variable con períodos de estabilidad o remisión, alternados con episodios de actividad o brote, que llevan al desarrollo de daño agudo pudiendo dejar secuelas (*daño acumulativo*) con disfunciones graves ⁽¹⁾.

Correspondencia del autor:

Dr. Ernesto Cairoli, Clínica Médica "C", piso 8, Hospital de Clínicas,
Av. Italia s/n, tele-fax: (+598) 2487 87 02.
Email: ecairoli@hc.edu.uy

En el momento de indicar o modificar el tratamiento del paciente con LES, el médico debe establecer el objetivo de lo que quiere tratar, identificando:

- si el conjunto de síntomas presentes forma parte de la actividad del LES,
- si se trata de una manifestación resultante de injuria previa (*daño secular*) o
- si se trata de la expresión de alguna de las múltiples comorbilidades que trae aparejada esta enfermedad.

En caso de tratar un episodio de actividad, la principal orientación es la manifestación clínica. Dicho con un sentido práctico: las variaciones en los niveles de marcadores de actividad, como disminución del complemento (*en especial descenso de C3*) o los aumentos en los niveles de anticuerpos anti-ADNs, no deben conducirnos a modificar el tratamiento, pero si a estrechar la vigilancia. Debemos

ajustar el tratamiento según la manifestación clínica, ya sea por la presencia o exacerbación de síntomas así como la presencia de cambios en el hemograma (*por ejemplo plaquetopenia*) o en el examen de orina (*sedimento activo de reciente comienzo*).

Independientemente del aspecto que definamos abordar, el tratamiento completo e integral de todo el paciente solo se logra con tiempo, escucha y dedicación en el acto asistencial, estableciendo un tratamiento personalizado para cada caso, ya que no hay dos pacientes con la misma enfermedad. Sería deseable que en el caso del paciente con LES, el médico realice su asistencia sobre una máxima de la medicina francesa: *“la prise en charge”*, que podemos entender como *“la toma a cargo”*, se asuma el médico como responsable del paciente, o de una manera más simple, *“se ponga al hombro el paciente”* y lo ayude a transitar su enfermedad.

En este artículo enfocaremos el tratamiento del LES del adulto con especial énfasis en el *tratamiento farmacológico inmunomodulador e inmunodepresor*. No abordaremos, por razones de extensión y prioridad, situaciones especiales en el LES como embarazo, lactancia, puerperio, lupus pediátrico, neonatal y asociación con el síndrome antifosfolípido, temas de gran importancia y que requieren un abordaje específico y en profundidad.

Pilares que rigen el tratamiento del LES

Desde el título de este trabajo se busca remarcar la importancia de la *hidroxicloroquina* en el tratamiento del LES. Obviamente, tratar un paciente con lupus implica mucho más que esa simple indicación, la afirmación apuesta a resaltar el rol de este fármaco, de manera tal que del total de medicamentos que el paciente recibe, la hidroxicloroquina es el fármaco que no puede faltar. En un sentido práctico decimos que *“todo paciente con LES debe recibir hidroxicloroquina”* (salvo la infrecuente presencia de contraindicaciones para su uso).

El tratamiento del paciente con LES se rige sobre la base de 3 pilares:

- Medidas generales.
- Manejo de comorbilidades y medidas preventivas.
- Indicación de inmunomoduladores, inmunodepresores y terapias biológicas.

Los médicos de medicina general, medicina familiar y comunitaria tienen su principal punto de acción en los primeros dos pilares. El especialista en medicina interna, reumatólogo, dermatólogo y nefrólogo (como principales especialistas vinculados a la asistencia del paciente con LES), encuentran su principal punto de acción en el segundo y sobre todo tercer pilar de tratamiento.

1) Medidas generales en el tratamiento del LES

Información - educación sobre el LES

La instancia educativa sobre los aspectos relacionados con el LES debe realizarse intensamente en las primeras consultas. Es importante informar sobre cómo identificar la actividad, dando importancia a cambios cutáneos, mani-

festaciones articulares, alteración en la orina o descontrol de la presión arterial. Deben reconocerse las situaciones que pueden asociarse a actividad del LES y alertar sobre el beneficio de la rápida consulta. En el seguimiento debe insistirse de forma periódica sobre temas como *fotoprotección, anticoncepción y hábitos de vida saludables*.

Valorar la adherencia al tratamiento

Valorar la adherencia y cumplimiento del tratamiento, es importante para no confundir el incumplimiento del tratamiento con la presencia de fracaso terapéutico y definirlo como refractario a tratamientos convencionales, obligando al médico a escalar a tratamientos con mayor poder inmunodepresor, pero a la vez con mayor número de efectos adversos.

Es difícil identificar con certeza el grado de adherencia. Muchas veces podemos guiarnos por el *fascies cushingoides* de en la toma de glucocorticoides, el oscurecimiento de la piel en piernas con la toma de hidroxicloroquina. Debemos preguntar sobre la toma de la medicación y revisar la hoja de indicaciones que el paciente lleva consigo. Otra forma sería contabilizar el número de comprimidos en las tabletas o verificar el número de recetas presentadas para retiro de medicación (en casos de farmacia hospitalaria centralizada). La presencia de múltiples tratamientos (polifarmacia), bajo nivel de instrucción formal, paciente con bajos recursos económicos y la presencia de depresión son factores que predisponen a la mala adherencia al tratamiento del LES. En la indicación del tratamiento el médico debe ser claro, facilitando en todo momento el menor número de tomas a lo largo del día ⁽²⁾.

Realización de ejercicio físico, higiene del sueño e impacto del estrés emocional

Salvo durante el episodio de actividad grave y/o con limitación motora importante, el paciente con LES debe ser estimulado a realizar ejercicio físico. La actividad física regular mejora el perfil de riesgo cardiovascular relacionado con hipertensión arterial, dislipemia y sobrepeso-obesidad, la mineralización ósea, evita atrofia muscular, disminuye la fatiga y mejora la calidad del sueño.

Actividad física como caminar, natación, ejercicio aeróbico de bajo impacto o andar en bicicleta deben ser estimuladas en su realización. Si bien no han sido demostrados mayor número de episodios de actividad en el verano (relacionados con la fotoexposición) o complicaciones graves del Raynaud en invierno, es recomendable advertir sobre eventuales riesgos.

Tanto el ejercicio físico como los buenos hábitos a la hora de dormir (higiene del sueño) son dos factores muy importantes para abatir la fatiga del paciente con LES. Es recomendable establecer la misma hora para ir a dormir, evitar consumo de bebidas estimulantes en horas de la tarde, evitar realizar ejercicio físico horas antes de acostarse, no mirar televisión en la cama cuando va a dormir, evitar el uso de computadora, tablet o teléfono celular dos horas antes de ir dormir entre las medidas más destacables.

Si bien algunos autores han implicado al estrés emocional como factor asociado a inducción o exacerbación del LES, los diferentes estudios realizados no lograron demostrar dicha relación, por lo que la hipótesis aún no ha sido pro-

bada. No obstante, la reducción del estrés emocional es importante y podría ser aconsejable.

Cese del tabaquismo

El cese del tabaquismo debe ser uno de los objetivos más importantes en las medidas generales a implementar en el paciente con LES.

El tabaquismo es un factor perjudicial en modalidad múltiple, a saber:

- se trata de un factor de riesgo cardiovascular,
- incrementa el riesgo de desarrollo de lupus cutáneo, el cual es más frecuente en tabaquistas,
- disminuye el efecto de la hidroxicloroquina en el control del lupus cutáneo, con descenso del efecto cercano al 50% ⁽³⁾.

Debe estimularse el abandono del tabaco en cualquiera de sus formas y derivarlo a una policlínica especializada en el control del tabaquismo.

Evitar fotoexposición y realizar fotoprotección

La exposición a la radiación ultravioleta, especialmente de tipo B, es un factor inductor y activador del LES. La exposición a la luz solar entre las 10 h y las 16 h es altamente nociva para el paciente con LES.

La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSa se asocia a fotosensibilización en el 90% de los pacientes caucásicos con LES. Algunos fármacos (especialmente analgésicos y antibióticos con sulfamidas) son fotosensibilizantes, por lo que, de tener opción, debería utilizarse un fármaco alternativo. A veces el paciente recuerda el momento de exposición solar, pero en ocasiones no tiene noción de la intensidad de radiación ultravioleta a la que se expone como por ejemplo en días nublados (solo disminuye un 30% la radiación UV), al manejar el auto o recibiendo el reflejo de la luz solar desde la arena, el agua o el cemento.

Además de la fotoprotección que confiere el tratamiento con hidroxicloroquina, existen medidas a implementar para evitar la fotoexposición:

- evitar exponerse al sol entre las 10 y las 16 h,
- utilizar prendas de vestir holgadas, de color oscuro,
- lentes de sol y sombrero de ala ancha (10 cm) al salir fuera de sitios cubiertos y
- aplicación de pantalla solar 15 a 30 minutos antes de la fotoexposición, con factor de protección solar de al menos 30, evitándola aplicar en áreas de piel lesionada.

Evitar la fotoexposición es un objetivo específico a cumplir de gran beneficio para el paciente, debiendo remarcar que es capaz de inducir daño en la piel y además activar el LES de forma sistémica con injuria orgánica grave extracutánea ⁽⁴⁾.

Tratamientos alternativos

Los niveles de evidencia científica en este punto no abundan. Pueden aceptarse complementos demostrados en otras patologías inflamatorias como ser los aportes de ácidos grasos omega 3 o el uso de té verde. Por otra parte y basados en su poder inmunestimulante se desaconseja el

consumo de comidas o infusiones que contengan brotes de alfalfa, echinacea o astragalus, todos con teórica capacidad activadora del LES.

2) Manejo de comorbilidades y medidas preventivas

Riesgo cardiovascular

Además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el paciente con LES está expuesto a una aterosclerosis subclínica y acelerada que incide en el número de eventos cardiovasculares y cerebrales que podrá sufrir en el futuro. No obstante esto, el paciente con LES tiene las mismas metas a alcanzar que la población general en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular. Debe insistirse en que mantenga un peso corporal adecuado, que realice ejercicio físico y controle sus factores de riesgo cardiovascular.

En caso de requerir antihipertensivos es preferible el uso de IECA o ARA II por su adicional efecto nefroprotector y antiproteinúrico. En caso de dislipemia, se debe tener presente que el tratamiento con glucocorticoides es inductor de estas y que si el cuadro clínico lo permite sería recomendable utilizar la menor dosis posible de glucocorticoides. Así mismo el uso de hidroxicloroquina mejora el perfil aterogénico induciendo menores niveles de LDL y colesterol total.

Las guías de tratamiento del LES de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) del 2011, proponen estimar el riesgo cardiovascular en base a una escala diseñada por dichos autores, proponiendo objetivos de presión arterial y niveles de lipoproteínas diferentes según el riesgo encontrado:

- **bajo riesgo**, considerar objetivos de presión arterial y perfil lipídico igual a la población general;
- **riesgo medio**, lograr cifras de presión arterial menor o igual a 135/85 mmHg y LDL menor/igual de 100 mg/dl;
- **riesgo elevado**, lograr cifras de presión arterial menor/igual a 130/80 mmHg y LDL menor igual a 90 mg/dl). No obstante (y como sus propios autores lo señalan), estas recomendaciones no están refrendadas por estudios científicos y constituyen una recomendación general ⁽⁵⁾.

Riesgo de enfermedad tromboembólica

Particular atención debe prestarse al paciente portador de anticuerpos antifosfolípidicos, indicando aspirina en dosis bajas (100 mg/día) en caso de presentar perfil de elevado riesgo de trombosis. En estos casos debe indicarse enoxaparina 40 mg/día vía s/c en periodos de mayor riesgo tromboembólico (reposo mayor 3 días, cirugía, entre otras). En casos de síndrome antifosfolípido (SAF) asociado al LES, deben indicarse las medidas de anticoagulación ajustadas a cada paciente, siguiendo las recomendaciones del consenso de Galveston ⁽⁶⁾. En pacientes con trombosis venosa, se indica warfarina logrando INR entre 2-3; en pacientes con trombosis arterial pueden optarse por dos

“La buena medicina clínica siempre mezclará el arte de la incertidumbre con la ciencia de la probabilidad”

Dr. William Osler

esquemas igualmente válidos, indicando warfarina y logrando INR mayor de 3 o bien warfarina más aspirina en dosis baja logrando INR entre 2-3 (6).

En caso de ser negativo para anticuerpos antifosfolipídicos, el riesgo de enfermedad tromboembólica debe ser estimado mediante escalas validadas (escala de Padua, escala de Wells para citar dos ejemplos) y establecer la necesidad de tromboprolifaxis en cada caso.

Patologías asociadas al uso de glucocorticoides (osteopenia y osteoporosis)

De los efectos adversos inducidos por los glucocorticoides, la repercusión sobre la masa ósea es prevenible o atenuable. El fenómeno de desmineralización resulta del impacto de los esteroides, la inmovilidad por patología articular concomitante y la carencia de vitamina D resultado de la fotoprotección y/o la injuria renal concomitante. Por tanto, se estimulará el ejercicio aeróbico, deberán identificarse y tratar otros factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, actividad de la enfermedad) y ante todo evitar dosis elevadas de glucocorticoides.

Se deberán aportar suplementos de calcio (1200-1500 mg/día) y vitamina D (800 unidades/día) desde el inicio del tratamiento con corticoides (7, 8). A decir de este autor, "la mano que indica corticoides indica calcio y vitamina D". Los niveles de vitamina D han sido estudiados en diversas enfermedades autoinmunes, existe evidencia no concluyente de su disminución y la mayor presencia de enfermedades autoinmunes o su actividad, así como de la correlación existente entre fatiga y bajos niveles de vitamina D, cuyo aporte en dosis elevada podría corregir este síntoma (habitualmente de causa multifactorial).

En cuanto a la indicación de bifosfonatos, estos deben ser evitados en mujeres en edad reproductiva (por su potencial capacidad teratogénica), así como en pacientes con clearance menor de 30 ml/min. Fuera de estas situaciones, deben utilizarse en presencia de osteoporosis valorada mediante densitometría ósea, pudiendo ser de utilidad estimar el riesgo de fractura mediante la escala FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) (7, 8).

Riesgo y prevención de infecciones

La predisposición a infecciones en pacientes con LES es de causa multifactorial. Los pacientes con LES tienen mayor susceptibilidad a sufrir infecciones por gérmenes oportunistas (tuberculosis, histoplasmosis, criptococosis) (9), como por gérmenes corrientes, pero en este caso con peor curso evolutivo y mayor morbimortalidad.

El paciente con LES tiene 13 veces más riesgo de desarrollar una infección grave a *Streptococcus pneumoniae*, sabiendo además, que casos documentados de sepsis a neumococo se produjeron en pacientes que no habían sido vacunados contra este germen. El paciente con LES debería ser vacunado contra el neumococo con la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente, no habiendo evidencia consistente en que su administración desencadene actividad de la enfermedad. Existen evidencias que los pacientes en tratamiento con inmunodepresores en dosis plenas, generan menores niveles de anticuerpos (comparados contra aquellos sin tratamiento inmunosupresor o que reciben

dosis bajas). No solo se puede, sino que se debe considerar vacunar contra el neumococo, donde en el peor escenario, los niveles de protección no serán los esperados, pero aun así, la respuesta humoral sería protectora (10).

Los pacientes con LES deben ser vacunados anualmente contra el virus de la influenza, no existiendo contraindicación para su administración. Para otro tipo de vacunas las guías del EULAR (11) compilan la evidencia y formulan una posición de consenso, sugiriendo que los pacientes deben ser vacunados en una fase estable de la enfermedad. Las guías establecen que deben evitarse en la medida de lo posible las vacunas a gérmenes vivos atenuados tales como sarampión, paperas, rubéola, poliomielitis, fiebre tifoidea, fiebre amarilla y herpes zoster. En relación a esta última, proponen que la vacunación contra herpes zoster podría indicarse en pacientes que reciben corticoides desde hace menos de 14 días, en dosis menores a 20 mg/día, o tratamiento con metotrexate en dosis menores de 0.4 mg/kg/semana o azatioprina en dosis menor de 3 mg/kg/día (nivel de evidencia: opinión de expertos) (11).

En cuanto al uso preventivo de antibióticos, existen recomendaciones para el tratamiento profiláctico contra *Mycobacterium tuberculosis* y contra *Pneumocystis jirovecii* en pacientes en tratamiento con prednisona. Estas recomendaciones no fueron hechas específicamente para pacientes con LES. El consenso de tratamiento de lupus del EULAR no establece una indicación específica en estas situaciones, por lo que el inicio de profilaxis contra tuberculosis y/o pneumocystis no puede ser recomendada como medida general, debiendo analizar la indicación en función de los riesgos presentes en cada paciente (12).

Síntomas de ansiedad / depresión

El tratamiento de la ansiedad, depresión u otras manifestaciones psiquiátricas deben ser valoradas y asistidas por el especialista en psiquiatría.

Riesgo de neoplasias

Los pacientes con LES tienen un incremento en el riesgo de neoplasias. Se debe insistir rigurosamente en los controles ginecológicos de forma periódica.

La vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) debe ser considerada en mujeres con LES, especialmente en menores de 25 años de edad (11).

Planificación familiar y anticoncepción

El preservativo es el método de elección, sin embargo no es el más eficaz.

Según el consenso europeo de tratamiento del LES, los anticonceptivos orales pueden ser utilizados, siempre que se explique con claridad los potenciales riesgos (especialmente trombóticos) a los que se expone a la paciente. Los trabajos del Dr. Jorge Sánchez-Guerrero y la Dra. Michel Petri demostraron separadamente que los anticonceptivos orales combinados con baja dosis de estrógenos (menos de 30-35 ug de etinilestradiol), no inducen incrementos en la actividad del LES, ni empeoran el curso global de la enfermedad cuando se indican en mujeres con lupus inactivo o con actividad estable (leve a moderada). No obstante, otra variable a considerar para el uso de anticonceptivos orales

en mujeres con LES, es el riesgo de enfermedad tromboembólica especialmente venosa.

La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en cualquier título contraindica el uso de anticonceptivos orales. Más aún, debe evaluarse el riesgo de trombosis general y no solo restringirlo a la existencia de antifosfolipídicos, ya que las trombosis venosas son más frecuentes en pacientes con LES con y sin antifosfolipídicos comparados contra la población general. Por tanto, los anticonceptivos orales con baja dosis de estrógenos pueden indicarse en mujeres con LES inactivo o con actividad leve, que sean negativas para anticuerpos antifosfolipídicos y no presenten riesgo de eventos trombóticos (13).

El dispositivo intrauterino (DIU) de cobre es eficaz y no ha sido demostrado que incremente el riesgo de infecciones en pacientes con tratamiento inmunodepresor. En cuanto al DIU liberador de hormonas (levonorgestrel), parches transdérmicos y dispositivos anticonceptivos intradérmicos, no existen trabajos específicos en mujeres con LES, por lo que su recomendación queda sujeta a las mismas consideraciones que para los anticonceptivos orales (13).

3) Indicación de inmunomoduladores, inmunodepresores y terapias biológicas.

Una forma de ordenar las múltiples opciones terapéuticas específicas del LES es estableciendo categorías, proponiendo tres grupos:

- inmunomoduladores,
- inmunodepresores y
- agentes biológicos.

A) Inmunomoduladores

Hidroxicloroquina

El capítulo de la hidroxicloroquina (HCQ) en el LES podemos considerarlo reciente en la historia de la terapéutica del lupus, siendo a la vez tan extenso como fascinante. Desde el inicio vale remarcar que el robusto cuerpo de la evidencia científica nos conduce a adherir a la máxima formulada por Guillermo Ruiz-Irastorza y Munther Khamashta, quienes desde un editorial de la revista Lupus, afirman: "la HCQ es la piedra angular del tratamiento del LES" ("the cornerstone of lupus therapy") (14).

Sumado a este concepto y en el mismo sentido, encontramos la sentencia de la Dra. Nathalie Costedoat-Chalumeau: "¿por qué todos los pacientes con LES deben recibir HCQ?" (15)

La HCQ integra la lista de los fármacos conocidos como antimaláricos o antipalúdicos de síntesis, existiendo otros como la cloroquina, de buenos resultados pero con un perfil de toxicidad ocular mayor, siendo preferible la utilización de HCQ por el mejor perfil de seguridad. Otro antimalárico importante es la quinacrina (atabrine o mepacrina), cuya indicación en el LES queda restringida al brote cutáneo que no responde a la HCQ o a la combinación con cloroquina (16).

La HCQ, originada de la corteza del árbol de la quina, fue sintetizada como fármaco en 1946 y aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en LES en 1955. Es una 4-amino-quinolona con excreción renal cercana al 45%, logra niveles estables en plasma luego de

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

3 a 6 meses de tratamiento. Su eficacia clínica comienza 4 a 8 semanas del inicio del tratamiento y su efecto clínico máximo se observa entre 3 a 6 meses. En los pacientes tabaquistas se demostró su menor eficacia, por lo que antes de aumentar la dosis debe insistirse con el abandono del hábito.

Se acepta en general que el mecanismo de acción de los antimaláricos reside en su capacidad de interferir en la función de los macrófagos a través de incrementar el pH de compartimentos intracelulares, especialmente a nivel de lisosomas, llevando a la disrupción de la presentación celular selectiva de autoantígenos (que tienen baja afinidad con respecto a los antígenos exógenos). Recientemente se propuso que el mecanismo de acción más importante en el efecto de la HCQ en el LES podría ser la inhibición de los Toll-like receptor, bloqueando de esta manera procesos de la inmunidad innata y adquirida⁽¹⁷⁾.

La HCQ es considerada un fármaco *inmunomodulador* y no inmunodepresor, ya que es capaz de selectivamente incidir y bloquear procesos de autoinmunidad y a la vez, potenciar respuestas antiinfecciosas (es un antimalárico), y antineoplásicas (interfiriendo en procesos de autofagia), hechos que mejoran la vigilancia del sistema inmunológico en vez de deprimirla.

• Dosis de inicio y mantenimiento

El esquema de inicio de HCQ en el LES es variable según los autores consultados. Puede comenzarse con 400 mg día (máximo 6.5 mg/kg/día), administrados en dosis única o 200 mg cada 12 horas durante las primeras 2 a 4 semanas, bajando luego a 200 mg/día como dosis de mantenimiento.

El dilema más importante en cuanto a administración de la HCQ, es que sabemos cuándo iniciarla, pero no sabemos en qué momento disminuir la dosis o espaciar los intervalos de su administración. Si bien no existe una clara recomendación en base a los niveles de clearance de creatinina, la sugerencia es disminuir la dosis de HCQ en casos de insuficiencia renal grave^(17, 18).

• Contraindicaciones absolutas y relativas de la HCQ

Dentro de las contraindicaciones absolutas encontramos la retinopatía o defectos del campo visual atribuibles a cualquier 4-amino-quinolona y la hipersensibilidad a las 4-amino-quinolonas.

Dentro de las contraindicaciones relativas se destacan la presencia de epilepsia, psicosis crónica, alteraciones auditivas pre-existentes, psoriasis o enfermedad neuromuscular^(17, 18).

• Efectos beneficiosos de la HCQ en el LES

A la fecha, la medida de resumen sobre la evidencia disponible relacionada con los efectos de los antimaláricos (cloroquina e HCQ) en el LES, queda presentada en el trabajo de Guillermo Ruiz-Irastorza⁽¹⁹⁾, a través de una revisión sistemática que consideró los diferentes ensayos clínicos, ordenándolos en base a niveles de evidencia (método GRADE) incluyendo estudios entre 1982 y 2007.

La revisión muestra que existe evidencia de alta calidad en cuanto a reducción de la actividad (aún durante el embarazo) y la mortalidad; la evidencia es de calidad moderada en la disminución de eventos trombóticos, disminución

de la densidad ósea o evitando daño orgánico irreversible; la evidencia es de calidad baja en cuanto a reducción de brotes graves, efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, protección contra la osteonecrosis, retardo en la aparición del LES y descenso en la frecuencia de cáncer⁽¹⁹⁾.

• Efecto de la HCQ en la actividad del LES, función renal y sobrevida

El primer estudio clínico multicéntrico, controlado (versus placebo), doble ciego y randomizado fue el realizado por el grupo canadiense de estudio de HCQ (Canadian Hydroxychloroquine Study Group), donde reportaron los efectos perjudiciales del retiro del tratamiento de la HCQ en pacientes con LES. El estudio incluyó 47 pacientes con LES, 25 continuaron el tratamiento con HCQ y 22 pasaron a placebo, siendo seguidos los 6 meses posteriores. El porcentaje de brotes fue de 36% en el grupo tratado y 73% en el placebo, en tanto que el riesgo de brote aumentó 2.5 veces (p 0.02) y la presencia de complicaciones graves se incrementó 6.1 veces (p 0.06) en el grupo donde se interrumpió el aporte de HCQ⁽²⁰⁾.

En Latinoamérica, datos procedentes de la cohorte del Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus (GLADEL) muestran que de 1480 pacientes incluidos, 1141 (77%) utilizaron antimaláricos (cloroquina e HCQ), con una media de duración de exposición al fármaco de 48.5 meses. De ellos, 70 recibieron el tratamiento de 6 a 11 meses, 146 lo recibieron entre 1 y 2 años y 925 (81.1%) recibieron antimaláricos por más de 2 años. Se observó una menor mortalidad en quienes recibían el tratamiento comparado con los que no lo recibían (4.4% versus 11.5%, p 0.001). A su vez la mortalidad fue progresivamente menor en función del tiempo de estar recibiendo el fármaco, sugiriendo que el efecto de la HCQ en la sobrevida de pacientes con LES es tiempo dependiente⁽²¹⁾.

El efecto protector de la HCQ en la preservación de la función renal es uno de los puntos de mayor importancia con impacto directo en la sobrevida. En la cohorte seguida por la Dra. Petri en el Hospital Johns Hopkins, el seguimiento de 450 pacientes demostró que el 64% en tratamiento con HCQ logró la remisión de la nefritis lúpica comparado con el 22% de aquellos sin HCQ (p 0.036)⁽²²⁾.

Resultados de la cohorte GLADEL mostraron evidencias donde los antimaláricos ofrecieron efecto protector frente al desarrollo de daño renal, especialmente a pacientes mestizos⁽²³⁾. Posteriormente se profundizó en el análisis, y se encontró que los pacientes mestizos e hipertensos (consideradas variables independientes) presentaron mayor riesgo de enfermedad renal, donde el uso de antimaláricos se asoció a menor desarrollo de injuria renal (OR 0.39, 95% CI 0.26 - 0.58). Dentro de las limitaciones de este estudio, los autores destacan que la variable analizada fue antimaláricos, sin poder diferenciar quienes recibían cloroquina de los que recibían HCQ^(23, 24). En la misma cohorte de pacientes, los autores demostraron que en pacientes mestizos, el tratamiento con antimaláricos retardó el inicio del desarrollo de nefropatía (HR 0.70, 95% CI 0.50 - 0.99)^(24, 25). Sumado a la evidencia descrita, las guías de tratamiento de nefropatía lúpica del American College of Rheumatology (ACR) y del European League Against Rheumatism (EULAR) han recomendado el uso de HCQ como tratamiento adjunto a la nefritis lúpica^(26, 27).

En base a un único trabajo, se considera que la HCQ podría retardar el inicio del LES.

Sobre una cohorte militar y de forma retrospectiva, fueron estudiados 130 soldados con LES que inicialmente no cumplían los cuatro criterios clasificatorios diagnósticos del ACR. Aquellos que recibían HCQ como tratamiento preventivo de la malaria (n 26) presentaron un intervalo de tiempo mayor entre el primer síntoma y el diagnóstico definitivo de LES (presencia de 4 o más criterios, 1.08 versus 0.29 años, p 0.018), a la vez de tener menor número de autoanticuerpos específicos diagnósticos de LES⁽²⁸⁾.

• Efectos de la HCQ en el perfil lipídico

Los antimaláricos tienen efectos beneficiosos en el perfil lipídico tanto de los pacientes con LES como con artritis reumatoide, especialmente en aquellos tratados con glucocorticoides.

En la cohorte del Johns Hopkins, Petri y colaboradores encontraron que el uso de HCQ se asoció a menores niveles de colesterol tanto con dosis de 200 mg como 400 mg/día. Proponen un concepto de significativa utilidad, planteando que la HCQ es capaz de “balancear” o “neutralizar” los efectos adversos del perfil lipídico inducidos por el uso de 10 mg/día de prednisona⁽²⁹⁾. La HCQ en tan solo tres meses, es capaz de inducir disminuciones significativas en los niveles de colesterol total y LDL (7.6% y 13.7% respectivamente) en pacientes con LES sin actividad, lo que probablemente se traduzca en la disminución del riesgo cardiovascular⁽³⁰⁾.

• Efectos antitrombóticos de la HCQ

Otro de los efectos beneficiosos de la HCQ en el LES está asociado a sus efectos antitrombóticos, principalmente relacionados con los anticuerpos antifosfolipídicos y el SAF. Fuera del LES, el antecedente de mayor relevancia lo constituyó la experiencia de Loudon publicada en 1988, recogiendo la experiencia del uso de HCQ en el postoperatorio de reemplazo de cadera, donde dosis entre 1200 y 1600 mg día disminuyeron significativamente la embolia pulmonar y las muertes por enfermedad tromboembólica venosa⁽³¹⁾.

En pacientes con LES en presencia y ausencia de anticuerpos antifosfolipídicos, la HCQ ha demostrado disminuir el número de eventos trombóticos (tanto arteriales como venosos) de manera significativa⁽³²⁾. El efecto antitrombótico de los antimaláricos puede residir en su capacidad de inhibir la agregación plaquetaria, inhibiendo la unión de los anticuerpos antifosfolipídicos a los complejos de beta-2GP I en bicapas fosfolipídicas, incrementando los niveles y restituyendo las propiedades antitrombóticas de la anexina-5.

Las propiedades antitrombóticas de la HCQ han sido estudiadas en modelos experimentales con líneas celulares de trofoblastos, indicando que la HCQ favorecería la normal gestación en mujeres con SAF primario ya sea por una efi-

ciente anidación, incrementos de IL-6 local, restitución de las propiedades anticoagulantes de la anexina-5 o bloqueando la interacción de anticuerpos antifosfolipídicos^(33, 34).

• Otros efectos beneficiosos de la HCQ en el LES

Para otros efectos beneficiosos de la HCQ en el LES, el cuerpo de la evidencia que los refrenda es débil. El efecto *hipoglicemiante* de la HCQ es conocido en diabéticos y la menor evolución a diabetes procede de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide. También existe información donde la administración de HCQ en pacientes con LES se asoció a *menor disminución de la masa ósea*. El *menor desarrollo de cánceres* ha sido observado en una cohorte española, donde la administración de HCQ tuvo un HR de 0.15 (95% CI, 0.02 - 0.99, p 0.049).

El efecto anti-infeccioso de la HCQ es claro en la prevención de la malaria, así como en la recomendación de planes terapéuticos alternativos contra la fiebre Q (causada por *Coxiella burnetii*) y la enfermedad de Whipple (causada por *Tropheryma whipplei*). En pacientes con LES, la administración de HCQ se asoció a un efecto protector con un OR 0.06 (95% CI, 0.02 - 0.18) como variable independiente protectora frente al desarrollo de infecciones graves^(17, 18, 19).

Otro efecto beneficioso, de mayor importancia, es la asociación entre la administración de HCQ (en las 10 semanas previas y durante toda la gestación) y la disminución de las complicaciones cardíacas por lupus neonatal, observada en 257 madres con lupus, anti-Ro positivas y con antecedentes de al menos un embarazo con alteraciones cardíacas por lupus neonatal (reducción de riesgo con OR 0.23, 95% CI 0.06 - 0.92, p 0.037)⁽³⁵⁾.

• Efectos adversos de la HCQ en pacientes con LES

Los antimaláricos son en general bien tolerados y rara vez necesitan ser discontinuados. De manera frecuente se pueden observar efectos adversos como presencia de intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor y distensión abdominal), prurito (prurito acuagénico) o cambios en la coloración cutánea, manifestaciones que desaparecen con la reducción de la dosis y rara vez requieren su retiro.

De manera infrecuente pueden producirse otros efectos adversos que son potencialmente graves como los detectados a nivel de la retina, neuromuscular y cardíacos. En estos casos se requiere discontinuar el tratamiento, observando un lento y a veces incompleto retroceso de los síntomas. Si comparamos los efectos adversos de los antimaláricos, la HCQ tiene un mejor perfil de seguridad que la cloroquina^(17, 18, 19, 36).

• Toxicidad oftalmológica

El comienzo del tratamiento con HCQ puede inducir la presencia de manifestaciones oculares como disminución de la agudeza visual, dificultad para enfocar o fotofobia,

El tratamiento del paciente con Lupus eritematoso sistémico (LES) requiere tiempo adicional para informar al paciente sobre la enfermedad, ayudándolo a reconocer los signos de actividad frente a los que debe acudir a consultar.

trastornos observados en las primeras semanas del tratamiento y que desaparecen poco después manteniendo el tratamiento en iguales condiciones.

El depósito corneal (queratopatía por antimaláricos) puede producir visión borrosa y halos de colores alrededor de las luces, hecho observable en el 90% de los pacientes que reciben cloroquina y en 5% con HCQ.

En la retina, la HCQ se une a la melanina de la capa epitelial pigmentada pudiendo dañar conos y bastones. En una etapa temprana (o de premaculopatía), aparece en la mácula edema, despigmentación irregular o parcheada junto a sectores de hiperpigmentación del área central de la retina (imagen en sal y pimienta) y pérdida del brillo en la fovea. Estos cambios precoces son considerados reversibles luego de discontinuar la HCQ. El daño macular avanzado o maculopatía asociada a los antimaláricos tiene una presentación característica definida como lesión en "ojo de buey", término acuñado para describir la toxicidad por cloroquina en los años sesenta, oftalmológicamente caracterizada por una mácula con una zona hiperpigmentada central, irregular, rodeada de un halo concéntrico hipopigmentado. De mantenerse el aporte del antimalárico, la lesión tiende a extenderse hacia la periferia generando atrofia de la retina^(37,38). Inicialmente los pacientes pueden estar asintomáticos, instalando luego nictalopía (ceguera nocturna) y escotomas paracentrales, anulares periféricos o típicamente escotomas temporales. Cuando la maculopatía está establecida es improbable que los síntomas remitan a pesar de la suspensión del tratamiento, pudiendo en algunos casos observar la progresión del déficit visual^(38,39).

La incidencia de la retinopatía es baja y su estudio fue incluido en la revisión sistemática de Ruiz Irastorza⁽¹⁹⁾. Sobre un total de 647 pacientes recibiendo cloroquina por más de diez años, 16 (2.5%) presentaron diagnóstico definitivo de toxicidad retiniana. Contrariamente, sobre un total de 2043 pacientes que recibieron HCQ durante un período similar de tiempo, solo 2 (0.1%) tuvieron diagnóstico definitivo de retinopatía. La prevalencia de retinopatía por antimaláricos es baja, especialmente en los primeros 5 años de tratamiento. Pasado dicho período, la toxicidad puede llegar al 1%, especialmente en aquellos que reciben dosis acumulativas mayores a 1000 gramos de HCQ o 460 gramos de cloroquina. Una alternativa a la necesidad del antimalárico y evitar su toxicidad, sería utilizar quinacrina que no genera toxicidad retiniana^(38,39).

Recientemente fueron revisadas las recomendaciones para la detección de retinopatía por cloroquina e HCQ⁽³⁸⁾. Si bien la toxicidad retiniana de la HCQ es un hecho raro, visto lo grave del cuadro, se impone un control sistemático con el oftalmólogo con el objetivo de lograr una detección temprana (en etapa de premaculopatía), para detener el tratamiento y evitar la injuria irreversible.

Existen *factores de riesgo que incrementan la posibilidad del desarrollo de retinopatía*, a saber:

- más de 400 mg/día de HCQ (o más de 6.5 mg/kg de peso ideal en individuos de baja estatura) o más de 250 mg/día de cloroquina (o más de 3 mg/kg de peso ideal en individuos de baja estatura).
- Dosis acumulativa de HCQ mayor a 1000 gramos o de cloroquina mayor a 460 gramos.
- Edad mayor a 60 años.
- Retinopatía o maculopatía previas.

- Disfunción renal o hepática.

La American Academy of Ophthalmology actualizó en el 2011 las recomendaciones para la detección de la retinopatía, proponiendo que toda persona que comience a recibir cloroquina o HCQ, se le debe realizar un control ocular basal dentro del primer año de tratamiento, que incluya: examen de córnea, retina, microscopía de hendidura, campimetría automatizada, fondo de ojo y al menos una de las siguientes técnicas: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, autofluorescencia de fondo de ojo y/o electroretinograma multifocal.

Luego de 5 años de tratamiento, el estudio de tamizaje (o screening) debería ser anual en pacientes sin factores de riesgo para retinopatía y desde el inicio del tratamiento en aquellos con factores de riesgo^(38,39).

• Toxicidad cardíaca

La mayoría de la información sobre antimaláricos y cardiotoxicidad surge de pacientes tratados con cloroquina y en significativa menor proporción con HCQ. La injuria cardíaca asociada al uso de antimaláricos puede observarse a diferentes niveles, ya sea en forma de alteraciones de la conducción eléctrica miocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva o ambas.

A nivel del electrocardiograma la HCQ no induce alteraciones de la conducción cardíaca, siendo considerada como un fármaco seguro⁽⁴⁰⁾. Clínica y ecocardiográficamente la presentación a menudo incluye un patrón restrictivo con hipertrofia biventricular como se observa en las miocardiopatías infiltrativas⁽⁴¹⁾. La presencia de cardiotoxicidad por HCQ puede coexistir con toxicidad simultánea en otro territorio, como ocurre con la miopatía presente en 48%, retinopatía en 24% y neuropatía en 20% de los casos⁽¹⁸⁾.

En pacientes con LES inactivo, las dosis acumulativas de HCQ mayores a 365 g (habitualmente 5 años en dosis de 200 mg/día) son capaces de inducir una significativa disminución de la frecuencia cardíaca en reposo (11% de reducción, $p < 0.003$), lo que sugiere un efecto cardioprotector (similar beta-bloqueante) por reducción del consumo miocárdico de oxígeno, pero al mismo tiempo, podría estar evidenciando la existencia de una probable cardiotoxicidad incipiente⁽⁴²⁾. Sumpter y colaboradores sugieren que los efectos cardiotoxicos directos de la HCQ pueden estar en relación con el tiempo de utilización⁽⁴³⁾.

Al momento, no existen recomendaciones de consenso sobre el uso prolongado de HCQ y el control sobre los efectos cardiovasculares tóxicos directos en pacientes con LES. No obstante, podría ser recomendable realizar un electrocardiograma periódicamente, en especial luego de 5 años de tratamiento ininterrumpido, así como en casos de insuficiencia cardíaca se debería considerar la posible toxicidad miocárdica por HCQ en pacientes con dosis acumulativas elevadas⁽⁴²⁾.

• Toxicidad neuromuscular

A nivel neurológico los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, insomnio o pesadillas.

En ocasiones pueden referir tinnitus y muy raramente disminución de la agudeza auditiva.

A nivel muscular, la miotoxicidad es infrecuente y puede manifestarse con las características de una miopatía proxi-

mal sin elevación de creatinina, cuadro que revierte con la interrupción del tratamiento^(17, 18).

B) Inmunodepresores

Los inmunodepresores utilizados en el LES son un grupo heterogéneo de fármacos, con diferente mecanismo de acción y espectro de utilidad que deben ser analizados separadamente.

A los efectos de una exposición ordenada podemos dividirlos en glucocorticoides y otros inmunodepresores.

Glucocorticoides

En 1948 Hench, Kendall y Reichstein reportaron la utilización de los glucocorticoides en el tratamiento de un paciente con artritis reumatoide. La continuación de esta línea de trabajo les valió en 1950 el otorgamiento del Premio Nobel en Medicina por el descubrimiento del uso de los glucocorticoides en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas.

En condiciones fisiológicas y en ausencia de estrés, el cortisol producido por el cuerpo humano es el equivalente a 2.5 mg/día de prednisona. Esto advierte, que aun dosis muy bajas de prednisona cumplen un rol importante en el control de la respuesta inmunológica, no debiendo menospreciarlas y considerarlas terapéuticamente de mucho valor. Los efectos de los glucocorticoides en las enfermedades autoinmunes y especialmente en el LES, se logran a través de dos vías:

- la vía genómica o clásica, vía de lenta activación, modulada con dosis bajas-intermedias de prednisona (saturación de sus receptores con 30 mg de prednisona) y
- la vía no genómica, una vía de rápida activación y que requiere dosis elevadas de prednisona para su activación (saturación de sus receptores con más de 100 mg de prednisona), por lo que para mejor modulación de esta vía, desde el punto de vista clínico, es preferible utilizar la metilprednisolona.

Esta es la base que explica que desde el punto de vista clínico-farmacológico exista más diferencia entre 5 y 10 mg de prednisona que entre 35 y 95 mg de prednisona, ya que en este rango de dosis ya se saturó la vía clásica y dichas dosis no son suficientes para reclutar completamente la vía no genómica, exponiendo a la persona a una dosis con baja efectividad desde el punto de vista farmacológico y cargada de efectos adversos⁽⁴⁴⁾.

• **Cuál es la dosis adecuada de glucocorticoides?**

Visto los mecanismos descritos anteriormente, podemos afirmar que *“más dosis no es mejor”* y debe ser nuestro objetivo en el paciente con LES *“utilizar la menor dosis posible, por el menor tiempo posible”*, siempre y cuando el cuadro clínico lo permita. A decir de Ruiz Irastorza: *“la fórmula de 1 mg/kg/día solo se encuentra avalada por la costumbre”*.

A la vez y abogando por el uso de dosis bajas de glucocorticoides, debe tenerse presente que los efectos adversos son dosis - tiempo dependientes y pueden observarse con dosis por encima de 5 mg/día de prednisona⁽⁴⁵⁾.

Considerando las guías del EULAR en el manejo de los glucocorticoides en enfermedades autoinmunes, podemos

sugerir utilizar en el caso del LES durante la inducción de la remisión por actividad grave, entre 30–40 mg día de prednisona, o en casos donde esté justificado utilizar metilprednisolona, dosis de 500 a 750 mg día intravenoso por tres días. En cuanto al mantenimiento, debemos proponernos como objetivo, llevar en 3 a 4 meses a dosis bajas de prednisona, considerando óptimas la dosis de 5 a 7.5 mg/día^(7, 8, 12, 27).

Un ejemplo concreto del uso de dosis bajas de glucocorticoides es el referido por las guías del EULAR para el tratamiento de la nefropatía lúpica (proliferativa), donde se propone indicar metilprednisolona en dosis de 500–750 mg intravenoso por 3 días consecutivos, seguido de prednisona vía oral en dosis de 0.5 mg/kg/día durante 4 semanas, buscando llegar a dosis de menos de 10 mg/día de prednisona al cabo de 4 a 6 meses^(27, 46).

Los esfuerzos para evitar el uso de glucocorticoides en el tratamiento de la nefritis lúpica, llevaron a planes sin corticoides orales, logrando en base a metilprednisolona (500 mg día 1 y día 15), rituximab (1 g día 1 y día 15) y mantenimiento con micofenolato (1 a 3 g día), llegar a la remisión completa en 72% y parcial en 18% a 36 semanas de realizado el tratamiento⁽⁴⁷⁾.

Por otra parte, la utilización de HCQ permite disminuciones significativas de las dosis de glucocorticoides pudiendo en un importante número de pacientes suprimir los corticoides.

Efectos adversos y tratamientos asociados

Los efectos adversos son numerosos, donde destacamos: incremento del riesgo cardiovascular por la inducción de hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, hiperglicemia y diabetes, además de comportarse como un factor de riesgo independiente favorecedor de eventos cardiovasculares en dosis por encima de 7.5 mg/día (OR 2.56, CI 2.18 – 2.99).

A nivel hidroelectrolítico inducen hipopotasemia y retención hidrosalina; a nivel endocrino-metabólico se asocian al desarrollo de hipertrigliceridemia, alteraciones menstruales y supresión del eje hipotálamo-hipofisario.

A nivel óseo inducen la presencia de osteopenia, osteoporosis y favorecen la osteonecrosis aséptica.

A nivel cutáneo pueden determinar obesidad troncal, acantosis nigricans, acné, hirsutismo y estrías. A nivel muscular produce miopatía esteroidea (aguda y crónica). Los efectos neuropsicológicos frecuentes son la ansiedad y menos frecuentes el desarrollo de psicosis y convulsiones.

A nivel oftalmológico los glucocorticoides se asocian al desarrollo de glaucoma y cataratas^(7, 8, 48).

Dosis entre 5 y 7.5 mg/día de prednisona (de manera dosis y tiempo dependiente) son capaces de inducir el desarrollo de osteoporosis, síndrome de Cushing, incremento en el riesgo de infecciones, enfermedad cardiovascular, glaucoma y cataratas. En la prevención de osteopenia y osteoporosis, las recomendaciones del EULAR en el manejo de glucocorticoides en enfermedades autoinmunes, sugieren la utilización de suplementos de calcio y vitamina D, desde el inicio del tratamiento:

- si la dosis empleada es mayor a 7.5 mg/día o
- si utilizando dosis menores se estima que la duración del tratamiento será mayor de 3 meses. También se recomienda el uso sistemático de antiácidos cuando el

paciente recibe concomitantemente glucocorticoides y AINE^(7, 8, 48).

Otros inmunodepresores

Además de los glucocorticoides se utilizan otros inmunodepresores para controlar a corto y largo plazo la actividad del LES. En muchas ocasiones, estos fármacos se introducen cuando el paciente no logra controlar la enfermedad o lo hace a expensas de dosis elevadas de prednisona. Esta condición de utilizarlos en casos de corticodependencia y/o corticorresistencia lleva a considerar a este grupo de inmunodepresores como *“fármacos ahorradores de glucocorticoides”*.

En el tratamiento de la nefropatía lúpica, existen guías y consensos (americano, europeo, español) donde el uso de inmunodepresores está claramente pautado y elegido en base a estudios clínicos randomizados y controlados, por lo que la selección de los planes terapéuticos cuenta con óptimos niveles de evidencia científica.

Contrariamente, en el tratamiento del LES no renal, la utilización de inmunodepresores no cuenta con estudios clínicos aleatorizados y controlados que puedan otorgar el suficiente nivel de evidencia, debiendo utilizar revisiones sistemáticas o series de casos para tomar decisiones terapéuticas en el lupus no renal.

En esta sección se describirán brevemente aquellos inmunodepresores más comúnmente utilizados en el LES: *metotrexate (MTX)*, *leflunomida (LEF)*, *azatioprina (AZA)*, *micofenolato mofetilo (MFM)*, *ciclosporina (CI)*, *tacrolimus (TAC)* y *ciclofosfamida (CF)*.

Metotrexate

El MTX es el inmunodepresor de elección cuando el paciente con LES tiene como mayor sitio de impacto las articulaciones.

Es un antimetabolito (análogo del ácido fólico) que inhibe competitivamente la dihidrofolato reductasa, alterando el ciclo de división celular, inhibiendo la síntesis de nucleótidos.

Si bien existen trabajos en LES documentando la eficacia del MTX, el grueso de la experiencia en su manejo es resultado de su utilización en artritis reumatoide. Previo a su indicación deben realizarse hemograma, hepatograma, función renal, albuminemia, radiografía de tórax y considerar otros estudios como serología VIH, hepatitis B y C, así como test de embarazo (fármaco teratogénico)⁽⁴⁹⁾.

Debe tomarse especial precaución en casos de enfermedad renal crónica (o disminución esperable del clearance de creatinina en pacientes ancianos), debiendo calcularse el clearance de creatinina ya que está contraindicada su administración en casos de insuficiencia renal con clearance menor a 30 ml/min. También está contraindicado su uso en casos de leucopenia, plaquetopenia, enfermedad renal significativa, embarazo, alcoholismo o infección grave (especialmente respiratoria).

La dosis sugerida es de 10 a 15 mg por semana, incrementando en 5 mg de forma progresiva cada 2 a 4 semanas, hasta llegar a un máximo de 22.5-25 mg por semana (excepcionalmente a 30 mg/semana). Debe tomarse en único día fraccionando la dosis en dos tomas (a veces en tres

tomas incluyendo el día siguiente) a los efectos de mejorar la tolerancia.

El MTX debe indicarse asociado a 5 mg de ácido fólico, administrado a las 24 horas de la última toma del MTX (reduce la aparición de efectos adversos). A decir de éste autor, *“la mano que indica MTX indica ácido fólico”*.

Los controles analíticos deben realizarse inicialmente de forma mensual (30–45 días) y luego cada 3 meses (al llegar a la dosis estable) solicitando hemograma, hepatograma (TGO y TGP son suficientes) y creatinina. En caso de intolerancia digestiva o falta de respuesta clínica puede utilizarse MTX vía parenteral⁽⁴⁹⁾.

Los efectos adversos frecuentes son náuseas, diarrea, dolor abdominal, mucositis, caída del cabello, hepatitis, neumonitis, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, hipogamaglobulinemia e infecciones virales y bacterianas.

Leflunomida

Al igual que con el MTX, la experiencia en la utilización de LEF procede de pacientes tratados con artritis reumatoide.

La LEF es un derivado isoxazol, inhibidor selectivo y reversible de la dihidro-oronato deshidrogenasa, interfiriendo en la síntesis de novo de las pirimidinas.

El inicio del tratamiento con LEF se realiza con dosis carga de 100 mg día vía oral por 3 días, continuando con 10-20 mg día como dosis de mantenimiento, observando sus efectos terapéuticos a las 4 a 6 semanas.

Las contraindicaciones, efectos adversos y controles periódicos son similares a los del MTX (incluyendo la teratogenicidad), con la excepción que puede ser utilizado en casos de enfermedad pulmonar intersticial ya que no ocasiona neumonitis.

Azatioprina

La AZA es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, análogo de las purinas, que actúa como antimetabolito de éstas, siendo metabolizada en el hígado.

La AZA es uno de los inmunodepresores más utilizados en el tratamiento del LES no renal y sin embargo, los niveles de evidencia en estudios clínicos surgen de estudios realizados en pacientes con nefropatía lúpica, trasladando dicha modalidad terapéutica al LES no renal, lo que no garantiza los resultados obtenidos en nefritis.

Las dosis utilizadas en LES son de 2–3 mg/kg/día, siendo la dosis de 2 mg/kg/día la mayormente utilizada en los estudios clínicos de nefropatía lúpica. Es recomendable, comenzar con dosis bajas y aumentar la dosis cada 5–7 días hasta llegar a la dosis objetivo estimada.

El hecho de comenzar de buenas a primeras con la dosis objetivo conduce, en nuestra experiencia, a efectos adversos (generalmente digestivos) que llevan al abandono del tratamiento. Puede ser administrada en dos tomas a los efectos de mejorar la tolerancia. Su efecto terapéutico suele comenzar a 4–6 semanas de iniciado el tratamiento⁽⁵⁰⁾.

En pacientes con alteraciones de la función renal se recomienda disminuir la dosis, administrando con clearance de creatinina de entre 50–10 ml/min el 75% de la dosis y con clearance menor de 10 ml/min el 50% de la dosis.

También se recomienda disminuir las dosis en pacientes con alteración de la función hepática o con patología hematológica no producida por el LES. Debe realizarse una vigilancia analítica estrecha con hepatograma y hemograma cada 2-3 semanas al comienzo del tratamiento y luego de cada cambio de dosis, hasta llegar a la dosis objetivo y lograr una dosis estable, donde los controles deben realizarse cada 4 semanas y posteriormente cada 3-4 meses (50).

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, pancreatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia (dosis dependiente), infecciones virales (herpes zoster) y bacterianas.

En cuanto al embarazo, se acepta su uso durante la gestación, (es categoría D de la FDA, hay evidencia de riesgo fetal, pero los efectos beneficiosos deben evaluarse ante potenciales riesgos para el feto), y en la lactancia su uso es probablemente seguro por su escaso pasaje a la leche materna, en todo caso para minimizar aún más el riesgo podemos recomendar separar 3 h la lactancia de la toma de AZA.

Una serie de 183 pacientes con LES mostró que el 37% recibió AZA en algún momento de la evolución de la enfermedad, con una dosis media de 95 mg/día (rango 50-150 mg/día). De los pacientes en tratamiento con AZA el 45% suspendieron el tratamiento, de los cuales el 40% fue por fallo terapéutico (quienes en su mayoría pasaron a tratamiento con micofenolato) (51).

Micofenolato mofetilo y micofenolato sódico

El MFM y el micofenolato sódico son las dos formas farmacológicas de presentación del ácido micofenólico, principio activo con efecto inmunodepresor logrado al bloquear de la síntesis de novo de purinas por inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Bloquean la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, logrando además un potente efecto antiinflamatorio y en menor medida antifibrótico.

Desde el año 2000 en adelante los trabajos en LES con MFM han aumentado progresivamente, existiendo suficiente evidencia en el tratamiento de la nefropatía lúpica con MFM. De hecho, el MFM forma parte de las opciones terapéuticas en consensos y guías de tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa y mesangial, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento.

El MFM en el tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa se utiliza en dosis de 2-3 g/día en la inducción de la remisión y en dosis de 1-2 g/día en el tratamiento de mantenimiento. La evidencia disponible sostiene que el MFM es más eficiente en la inducción de la remisión en pacientes afroamericanos o en latinoamericanos (26, 27, 50).

Cuando la opción a utilizar es el micofenolato sódico, las dosis de 720 mg son equivalentes a 1 g de MFM. En pacientes con alteración de la función renal, hepática o en pacientes ancianos se recomienda utilizar dosis menores a las establecidas.

En el tratamiento del LES no renal, el uso del MFM está ampliamente difundido, pero los niveles de evidencia no son los suficientes como para realizar una recomendación de su uso basados en la evidencia. No obstante, los resultados con MFM son buenos y comparables a otros inmunodepresores como los descritos anteriormente.

Al igual que con la AZA, sugerimos comenzar con dosis bajas, con aumentos progresivos cada 5 a 7 días hasta lograr la dosis objetivo propuesta, para minimizar los efectos adversos y mejorar la tolerancia. El MFM presenta interacciones con múltiples medicamentos. Una de las interacciones más importantes es cuando se utiliza junto con omeprazol, el cual ha demostrado disminuir la eficacia del MFM, por lo que la recomendación es sustituir el omeprazol por otro tipo de antiácido.

Los efectos adversos más frecuente son los gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor abdominal) observándose en 15 a 35% de pacientes. También pueden observarse efectos secundarios a nivel hematológico (leucopenia y plaquetopenia) y excepcionalmente neurológicos y cardiovasculares. Se ha demostrado un aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas y virales (CMV y herpes). El ácido micofenólico está contraindicado en el embarazo y la lactancia (26, 27, 50).

Ciclosporina y Tacrolimus

La CI y el TAC son fármacos inmunodepresores conocidos como inhibidores de la calcineurina, logrando sus efectos mediante la inhibición en la síntesis de interleuquinas, principalmente interleuquina-2.

La CI ha sido utilizado en formas hematológicas graves de LES con buenos resultados. El TAC viene siendo intensamente estudiado (principalmente en pacientes asiáticos) en el tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa, observando resultados donde supera a la CF y son comparables a los obtenidos con MFM, pero con la desventaja de incrementar la presencia de hipertensión arterial y elevación de la glicemia (52).

Ciclofosfamida

La CF es un agente alquilante que altera la síntesis y replicación del ADN, inhibiendo la función y proliferación de linfocitos B y T. Constituye el "patrón oro" (gold standard) para el tratamiento de inducción de la remisión de muchas entidades autoinmunes con compromiso vital.

En el caso de la nefropatía lúpica proliferativa, en 1986 investigadores del National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos, propusieron la utilización de la CF en dosis de 750 mg/m² de superficie corporal (habitualmente 1 g i/v), en pulsos mensuales, durante 6 meses con posteriores administraciones cada 3 meses hasta completar 2 años de tratamiento. Posteriormente (año 2002) y con la intención de demostrar que dosis menores eran igualmente eficaces y asociadas a menor número de efectos adversos, Frédéric Houssiau lideró el Euro-Lupus Nephritis Trial, donde utilizaron dosis de 500 mg i/v de CF ("minibolos"), en dosis fijas, no ajustadas al peso ni a la función renal, cada 15 días, por un total de 3 meses, aportando así la mitad de la dosis en la mitad de tiempo del esquema clásico (en la inducción de la remisión), logrando resultados similares y sin generar efectos adversos graves. En el tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa, los pulsos de CF sean en dosis altas (pauta clásica o del NIH) o en dosis bajas (minibolos o pauta del Euro-Lupus), cuentan con suficiente evidencia a favor, fueron validadas e incluidas en guía americanas y europeas, ofreciendo cada una particularidades a considerar en cada caso, en función de la gravedad de la nefritis, edad

Tabla 1

Aproximación al tratamiento del LES según órganos afectados	
Característica clínica del LES	Inmunoterapias sugeridas
LES sin actividad clínica ni inmunológica	HCQ
LES cutáneo	HCQ, corticoides tópicos, PDN, MTX Forma grave: Mepacrina, MFM, BLM
LES articular	HCQ, PDN, MTX, LF Forma grave: BLM
LES pleuro-pericárdico	HCQ, PDN, MTPDN
LES hematológico (anemia hemolítica, trombocitopenia)	HCQ, PDN, MTPDN, IGIV Forma grave: RTX, esplenectomía, CF
LES neuropsiquiátrico	HCQ, PDN, MTPDN, CF Forma grave: RTX, PEX
LES renal (formas proliferativas)	HCQ, PDN Inducción de la remisión: MTPDN x 3 días seguido de CF según pauta NIH o Euro-Lupus o MFM. Tratamiento de mantenimiento: MFM o AZA Refractariedad: RTX

Abreviaturas: AZA azatioprina, BLM belimumab, HCQ hidroxiclороquina, IVIC inmunoglobulina intravenosa, LF leflunomida, MFM micofenolato mofetil, MTPDN metilprednisolona, MTX metotrexate, PDN prednisona, PEX recambio plasmático, RTX rituximab.

del paciente y el deseo de quedar embarazada en el caso de la mujer (26, 27).

En el caso del LES no renal, la evidencia disponible que sostiene el uso de la CF en el LES grave, surge de estudios en grandes series, metaanálisis y revisiones sistemáticas. La CF en pulsos i/v se ha utilizado con buenos resultados en el lupus neuropsiquiátrico, formas hematológicas graves, neumonitis lúpica y hemorragia alveolar.

La dosis debe ser ajustada en cada caso, donde las variables a considerar serán la función renal, el nivel de leucocitos y la edad del paciente (53).

Debe tenerse presente, que el efecto de la CF comienza 2 a 3 semanas después de la infusión, por lo que su utilización debe hacerse de forma combinada con glucocorticoides como la metilprednisolona, fármaco de rápida acción.

La ciclofosfamida tiene múltiples efectos secundarios: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, astenia, adinamia (los primeros días postinfusión), mielosupresión (especialmente leucocitaria), cistitis hemorrágica (frecuente con el uso vía oral de la CF), incremento en el riesgo de neoplasias (cutánea y hematológicas) y toxicidad gonadal femenina y masculina. En el caso de la mujer, la insuficiencia ovárica aumenta con la edad y la dosis total recibida, expresándose clínicamente por oligomenorrea, traduciendo la pérdida de folículos primordiales y disminución de la secreción hormonal. La evolución a la amenorrea definitiva en mujeres con LES, se produce aproximadamente en el 40% de los casos, cuando la mujer es mayor de 30 años y recibe la pauta clásica de 1 g mensual por 6 meses (26, 27, 53, 54).

C) Terapias biológicas

Las terapias biológicas son estrategias terapéuticas dirigidas a modificar la respuesta inmunológica (con inducción de inhibición o estimulación) de los diferentes efectores del sistema inmunitario, realizada por anticuerpos monoclonales o fragmentos de estos, con el objetivo de evitar los efectos

deletéreos de la pérdida de la autotolerancia. A través de estas terapias se busca obtener una respuesta específica y potente, disminuyendo el espectro de efectos adversos de los inmunodepresores tradicionales, especialmente el de la insuficiencia gonadal femenina (54, 55).

Por otra parte, es necesario *aumentar las herramientas terapéuticas para enfrentar situaciones de pacientes con LES refractario*. El concepto de refractariedad implica la imposibilidad de lograr una respuesta terapéutica adecuada a pesar de un tratamiento inmunodepresor correctamente instituido (según el órgano afecto, el inmunodepresor elegido, la dosis administrada y el tiempo de utilización del fármaco en dosis terapéuticas).

En el LES, de manera general, se puede considerar como refractariedad aquella situación donde, independientemente del uso de HCQ y PDN en dosis bajas, la actividad no remite a pesar del uso secuencial de al menos dos agentes inmunodepresores (habitualmente ciclofosfamida, azatioprina y/o ácido micofenólico). También nos enfrentamos a la misma limitación terapéutica cuando el paciente refiere intolerancia o efectos adversos graves con el uso de inmunodepresores. Estos son los escenarios donde deben ser consideradas las terapias biológicas como parte del tratamiento (55, 56).

Existen un gran número de terapias biológicas que están siendo estudiadas en el tratamiento del LES, todas dirigidas contra sitios regulatorios específicos de la respuesta inmunológica a saber:

- dirigidas contra linfocitos B: rituximab, belimumab, epratuzumab, atacicept;
- dirigidas contra linfocitos T: abatacept, ruplizumab, toralizumab, lupuzor;
- contra la IL-6: tocilizumab;
- inhibidores de la vía del interferón I: sifalimumab, rontalizumab;
- inhibidores del complemento: eculizumab (54,55).

De las arriba mencionadas, por sus resultados terapéuticos en la práctica clínica (más allá de los estudios clínicos), al menos dos ameritan ser analizadas en detalle: rituximab y belimumab.

Rituximab

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la molécula CD20 (receptor de superficie de linfocitos B), surgido de la combinación de una región constante kappa de inmunoglobulina G1 humana y una región variable de origen murino, capaz de inducir la disminución en el número de linfocitos B⁽⁵⁵⁾.

La utilización del RTX en el tratamiento del LES es considerada "off label" (según su término en inglés), que vale decir, que se trata de una indicación fuera de la recomendación (o ficha técnica) aprobada por las agencias reguladoras de medicamentos (FDA y EMA).

Se diseñaron dos estudios clínicos para valorar la utilidad del RTX en pacientes con LES no refractario, con afección renal y no renal, denominados LUNAR y EXPLORER respectivamente, lo cuales no cumplieron con los objetivos primarios propuestos de demostrar superioridad terapéutica comparando contra el tratamiento estándar⁽⁴⁷⁾.

Independientemente de estos resultados, existen trabajos disponibles (series de casos, revisiones) donde el RTX fue utilizado en pacientes refractarios con excelentes resultados. Apoyando el valor del RTX en el tratamiento del LES, cabe notar que el RTX es una de las opciones terapéuticas (tercera línea) de tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa en las guías del ACR 2012. Parafraseando una carta al editor publicada en Arthritis Rheumatism en el año 2009, nos adherimos al título de dicha nota, donde los autores expresan: "RTX en el LES: bueno en la vida real, malo en los ensayos controlados"^(55,56).

Diferentes trabajos de revisión, mostraron que las patologías que mejor respondieron al tratamiento con RTX fueron pacientes con LES refractarios en nefropatía lúpica, lupus neuropsiquiátrico, anemia hemolítica y trombocitopenia inmune. Mas recientemente, el RTX también se utilizó en casos de nefropatía lúpica no refractaria (estudio denominado RITUXILUP), en asociación con MFM, pero con la característica de no utilizar glucocorticoides vía oral (evitando además el uso de CF), logrando resultados comparables al tratamiento estándar.

La pauta de administración del RTX utilizada en el LES es de 1000 mg i/v los días 1 y 15. Esta infusión de RTX logra una depleción de linfocitos B (CD19 < 5/ul) de 6 a 12 meses de duración, pudiendo aparecer nuevos brotes de LES luego de 6 meses de reestablecido el nivel de linfocitos B. La utilización de RTX puede inducir la presencia de anticuerpos conocidos como HACA- human anti-chimeric antibodies, los que pueden interferir con el efecto del RTX.

La administración de RTX en pacientes con LES así como en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, puede favorecer el desarrollo de infecciones graves. Su desarrollo fue mayor en pacientes que presentaron, previo al inicio del fármaco, las siguientes características:

- dosis altas de glucocorticoides (prednisona > 15 mg/día),
- insuficiencia renal (clearance menor < 45 ml/min),
- bajo nivel de IgG y 4) y
- bajo nivel de linfocitos B CD19⁽⁵⁷⁾.

Por tanto, a pesar que el RTX que es considerado una indicación "off label" para su utilización en el tratamiento del LES, la evidencia lo sostiene como una opción terapéutica eficaz en casos de LES refractario y en casos donde se quiere conducir el tratamiento con bajas dosis de glucocorticoides y/o evitar altas dosis de ciclofosfamida^(55,56).

Belimumab

Un hecho importante en las nuevas terapias para el LES fue la aparición y validación del uso del belimumab (BLM), un anticuerpo monoclonal anti-BLyS (B-lymphocyte stimulator) (también llamado BAFF, B-cell lymphocyte activating factor from-the-TNF), molécula capaz de estimular la diferenciación y proliferación de linfocitos B sintetizada en monocito-macrófagos y células dendríticas. Los pacientes con LES activo tienen niveles plasmáticos elevados de BLyS.

El BLM es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, capaz de unirse a BLyS soluble en plasma, inhibiendo su unión a receptores sobre linfocitos B, bloqueando su activación. Induce depleción de linfocitos B activados pero sin alterar los niveles de linfocitos B memoria, hecho importante ya que se mantiene la producción de anticuerpos protectores contra infecciones, tal como se demuestra con la inducción de la producción de anticuerpos luego de una revacunación^(58,59).

La aprobación en el 2011 por la FDA y la EMA para la utilización del BLM en pacientes con LES, constituyó una decisión histórica, siendo la primera aprobación para la utilización de un medicamento en lupus luego de algo mas de 50 años.

El BLM está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES, demostrando mayor beneficio en aquellos pacientes con LES activo, en tratamiento con corticoides, con elevación en los niveles de anticuerpos anti-ADN (mayor de 30 UI/ml) y disminución en los niveles de complemento (tanto C3 como C4), así como en los pacientes con índices de actividad mayor o igual a 10 en la puntuación determinada por la escala SELENA-SLEDAI. Esta recomendación nace de la evidencia generada en los ensayos clínicos que condujeron a la aprobación del BLM por la FDA. En estos trabajos, fueron excluidos los pacientes con nefropatía lúpica grave y lupus neuropsiquiátrico grave, por lo que el BLM no está indicado en estas situaciones.

Si consideramos la indicación del BLM según la afectación de diferentes órganos, debemos considerar que en los trabajos originales no estuvo dentro de los objetivos el análisis por separado de cada órgano. No obstante la sociedad española de medicina interna (SEMI), y la sociedad española de reumatología (SER) recomiendan la utilización del BLM en artritis y el daño cutáneo refractarios al tratamiento inmunodepresor convencional. Puede ofrecer beneficio (con menores niveles de evidencia) en casos de serositis refractaria, trombocitopenia (con menos de 30.000 plaquetas), vasculitis cutánea o nefropatía lúpica no grave. El BLM representa una alternativa eficaz para el tratamiento de la fatiga y de la anemia inflamatoria asociadas al LES. La pauta de administración del BLM es por vía intravenosa, en dosis de 10 mg/kg de peso, administrado al inicio los días 1, 14 y 28 y luego mensualmente^(60,61).

Otras terapias en el LES

Debe hacerse una mención a la utilidad de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en casos de LES en actividad, con principal aplicación en formas hematológicas graves como anemia hemolítica y trombocitopenia inmune. Lo mismo vale para el recambio plasmático (PEX, de su designación en inglés, Plasma Exchange), de utilidad en casos refractarios infrecuentes en el LES como es la hemorragia alveolar.

La utilización de los diferentes fármacos en el tratamiento del LES considerando el predominio de la enfermedad sobre los diferentes órganos y sistemas, queda esquematizada en la tabla 1, siendo una aproximación terapéutica a cada situación.

Conclusiones

El tratamiento del paciente con LES debe ser ajustado a cada situación, respetando la máxima que no hay dos pacientes con la misma enfermedad.

Debe insistirse en las medidas generales, fotoprotección, control de factores de riesgo cardiovascular, vacunación y adecuada selección del método anticonceptivo y planificación familiar.

La hidroxicloroquina debe ser administrada en todo paciente con LES, sin importar grado de actividad o complicación asociada al LES.

Los glucocorticoides deben utilizarse la menor dosis posible y por el menor tiempo posible, controlando estrechamente la aparición de múltiples efectos adversos. Debe considerarse el inicio precoz de inmunodepresores ahorradores de glucocorticoides y optar en cada caso por el que mayor beneficio haya demostrado en esa afección. Las terapias biológicas en el LES ofrecen opciones efectivas, tanto en el tratamiento de pacientes refractarios como en aquellos en quienes se quiere lograr utilizar bajas dosis de glucocorticoides.

Recibido: 18/09/2015
Aprobado: 02/10/2015

Bibliografía

Sigue

1. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimm Rev* 2012; 11: 593-595.
2. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheum* 2013; 27: 329-340.
3. Chasset F, Francés C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 634-639.
4. Ishimori M, Weisman MH, Setoodeh K, Wallace D. Principles of therapy, local measures and nonsteroidal medications. En "Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes, Eighth edition, 2013. Daniel J. Wallace and Bevra Hannanhs Hahn; Cap 47: 582-590.
5. Jimenez-Alonso J. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas, sociedad española de medicina interna (SEMI); lupus eritematoso sistémico 2011; pag 1-70.
6. Ruiz-Iratorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruzal, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206-218.
7. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 156-1567.
8. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1905-1913.
9. Cairoli E, Tafuri J, Olivari D. Laryngeal histoplasmosis in systemic lupus erythematosus: first reported case. *Lupus* 2010; 19: 1354-1355.
10. Sanchez A, Robaina R, Pérez G, Cairoli E. Streptococcus pneumoniae necrotizing fasciitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015, oct 8, epub ahead of print.
11. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-422.
12. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR satnding committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
13. Cravioto MC, Durand-Carbajal M, Sánchez-Guerrero J. Anticoncepción en pacientes con lupus eritematoso generalizado. *Rev Invest Clin* 2009; 61: 150-160.
14. Ruiz-Iratorza G, Khamashta MA. Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus* 2008; 17: 271-273.
15. Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Piette JC, Amoura Z. Why all systemic lupus erythematosus should be given hydroxychloroquine treatment? *Joint Bone Spine* 2010; 77: 4-5.
16. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 958-967.
17. Aviña-Zubieta JA, Esdaile JM. Antimalarial medications. En "Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes, Eighth edition, 2013. Daniel J. Wallace and Bevra Hannanhs Hahn. Chapter 49: 601-608
18. Costedoat-Chalumeau N et al. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med* 2014, http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.007.
19. Ruiz-Iratorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta M. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20-8.
20. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. N Engl J Med* 1991; 324:150-4.
21. 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: 855-862.
22. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15: 366-70.
23. Pons-Estel GJ, Alarcón GS. Lupus in hispanics: a matter of serious concern. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 824-34.
24. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Hachuel L, et al. Antimalarials 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. 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.
26. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American Collage of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797-808.
27. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-82.
28. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 401-9
29. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus

Bibliografía

- erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994; 96: 254-9.
30. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*, 2012; 21:1178-1182.
 31. Loudon JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med* 1988; 85: 57-61.
 32. Tektonidou M, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29-36.
 33. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 77-80.
 34. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimm Rev* 2015; 14: 358-362.
 35. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni C, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-ro antibody associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126: 76-82.
 36. Rodriguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antimalarials in dermatology: mechanism of action, indications and side effects. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 243-52.
 37. Orozco-Gómez LP, Ruiz-Morfin I. Maculopatía en ojo de buey. *Rev Mex Oft* 2005; 79:51-3.
 38. Marmor MF, Kellner U, Lai TLL, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415-22.
 39. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; feb 12 (Epub ahead of print).
 40. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology* 2007; 46: 808-10.
 41. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:549-58.
 42. Cairoli E, Danese N, Teliz M, Bruzzone MJ, Ferreira J, Rebella M, Cayota A. Cumulative dose of hydroxychloroquine is associated with a decrease of resting heart rate in patients with systemic lupus erythematosus. A pilot study. *Lupus* 2015; in press.
 43. Sumpter MD, Tatro LS, Stoecker WV, Rader RK. Evidence for risk of cardiomyopathy with hydroxychloroquine. *Lupus* 2012; 21: 1594-96.
 44. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatoid diseases. An update on the mechanism of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408-3417.
 45. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus of the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrología* 2012; suppl 1: 1-35.
 46. Luijten RKM, Fritsch-Stork R, Bijlsma JWJ, Derksen RHM. The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmun Reviews* 2013; 12: 617-628.
 47. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280-1286.
 48. Ruiz Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1145-1153.
 49. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multi-national evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrative systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-1093.
 50. Ward MW. Recent clinical trials in lupus nephritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2014; 40: 519-535.
 51. Croyle L, Hoi A, Morland EF. Characteristic of azathioprine use and cessation in a longitudinal lupus cohort. *Lupus Sci Med*. 2015; 2 (1):e000105.
 52. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2015; 10.1016/j.autrev.2015.09.006/in press.
 53. Baitar JM, Marín R, Ortega F. Ciclofosfamida en glomerulonefritis primarias y secundarias. *Nefrología – NefroPlus* 2010; 3: 9-15.
 54. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and nephritis. *Lancet* 2014; 384: 1878-88.
 55. Cairoli E, Espinosa G, Cervera R. Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Chile* 2010; 138: 881 - 887.
 56. Beckwith H, Lightstone L. Rituximab in systemic lupus erythematosus and nephritis. *Nephron Clin Pract* 2014; 128: 250-254.
 57. Heusele M, Clerson P, Guery B, et al. Risk factors for severe bacterial infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving rituximab. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 799-805.
 58. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus. *N Engl J Med* 2013; 368: 1528-1535.
 59. Vilas-Boas A, Moraes SA, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus. *RMD Open* 2015; 1:e000011.
 60. Ramos-Casals M, Ruiz Irastorza G, Jiménez Alonso J, et al. Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus GEAS-SEMI clinica practice guide. *Rev Clin Esp (Barc)* 2013; 213: 42-58.
 61. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, et al. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2013; 9: 281-296.