REGISTRO OFICIAL
ÓRGANO DEL GOBIERNO DEL ECUADOR
Administración del Sr. Ec. Rafael Correa Delgado
Presidente Constitucional de la República

SUPLEMENTO

Año I - Nº 15

Quito, viernes 14 de junio de 2013

Valor: US$ 1.25 + IVA

ING. HUGO ENRIQUE DEL POZO BARREZUETA
DIRECTOR

Quito: Avenida 12 de Octubre N 16-90 y Pasaje Nicolás Jiménez

Dirección: Telf. 2901 - 629
Oficinas centrales y ventas:
Telf. 2234 - 540

Distribución (Almacén):
Mañosca Nº 201 y Av. 10 de Agosto
Telf. 2430 - 110

Sucursal Guayaquil:
Malecón Nº 1606 y Av. 10 de Agosto
Telf. 2527 - 107

Suscripción anual: US$ 400 + IVA para la ciudad de Quito
US$ 450 + IVA para el resto del país
Impreso en Editora Nacional

48 páginas

www.registroficial.gob.ec

Al servicio del país desde el 1º de julio de 1895

SUMARIO:

FUNCIÓN EJECUTIVA

ACUERDO:

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA:

00003326 Apruébase y autorízase la publicación de la Guía de Práctica Clínica "LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)" ……. 1

GOBIERNOS AUTÓNOMOS DESCENTRALIZADOS

ORDENANZAS MUNICIPALES:

- **Cantón Girón: Para el pago de las remuneraciones a las y los concejales …… 38**
- **Cantón Girón: Para la determinación, administración, control y recaudación del impuesto a los vehículos dentro del cantón …… 40**
- **Cantón Santa Ana de Cotacachi: Que reforma a la Ordenanza sustitutiva para la determinación, administración, control y recaudación del impuesto de patentes municipales …… 42**

FE DE ERRATAS:

- **A la publicación de la Resolución N° TEL-204-10-CONATEL-2013, del Consejo Nacional de Telecomunicaciones, efectuada en el Registro Oficial N° 955 de 16 de mayo del 2013 …… 43**

No. 0003326

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

Considerando:

Que: la Constitución de la República del Ecuador manda: "Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.";

Que; el Art. 361 de la Norma Suprema ordena: "El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.";

Que: la Ley Orgánica de Salud dispone: "Art. 4. La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.";

Que; el Art. 6 de la Ley Ibídem prescribe: "Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública: (…) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud, (…).";

Que: el Estatuto Orgánico de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, emitido mediante Acuerdo Ministerial No. 00001034 de 1 de noviembre de 2011, establece como Misión de la Dirección Nacional de Normatización definir normas, manuales de protocolos clínicos, protocolos terapéuticos, protocolos odontológicos y guías de manejo clínico, por ciclos de vida y niveles de atención, así como de procesos de organización y gestión;

Que; el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad potencialmente fatal y sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves, como decaimiento, artritis, dermatitis, a otras muy graves o fatales como compromiso renal o del sistema nervioso central, presentándose a cualquier edad, siendo más común entre los 30 y 50 años, predominando en mujeres en una relación de 10 a 1 con respecto a los hombres;

Que; es necesario contar con un instrumento que permita a los profesionales de la salud, orientarse en la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas, en el tratamiento para las personas que padezcan esta enfermedad, para lo cual se ha adoptado la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Chilena de Reumatología, con la autorización de la Dra. Marta Aliste, Presidenta de dicha Sociedad, según consta en el Oficio s/n de Abril de 2013, dirigido a la Máxima Autoridad de esta Cartera de Estado; y,

Que: mediante memorando Nro. MSP-DNN-2013-0505-M de 5 de abril de 2013, la Directora Nacional de Normatización, Encargada, solicita la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.

EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONCEDIDAS POR LOS ARTÍCULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y EL ARTÍCULO 17 DEL ESTADO DE RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

Acuerda:

Art. 1.- Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica denominada**: "LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)",** adoptada y revisada por la Dirección Nacional de Normatización y por la Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud Pública, con la participación de profesionales especialistas del Ministerio de Salud Pública y de la Red Pública Integral de Salud y Red Complementaria.

Art. 2.- Publicar la citada Guía de Práctica Clínica a través de la página web del Ministerio de Salud Pública.

Art. 3.- Disponer la aplicación a nivel nacional de la Guía de Práctica Clínica denominada**, "LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)"**, como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatoria para el Sistema Nacional de Salud.

Art. 4.- De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de la fecha de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud.

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, a 13 de mayo de 2013.

f.) Carina Vance Mafla, Ministra de Salud Pública.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR
SUBSECRETARÍA NACIONAL DE GOBERNANZA
DE LA SALUD PÚBLICA DIRECCIÓN NACIONAL
DE NORMATIZACIÓN

Guía de Práctica Clínica Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
Adopción (LES CHILENA)

PARTICIPARON

Daniel Pacheco (Coordinador)
Facultad de Medicina Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja-Arriarán

Aurelio Carvallo
Facultad de Medicina Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios

Lilian Soto
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Francisco Radrigán
Hospital Dr. Sótero del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile

Óscar Neira
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital del Salvador

Patricia Abumohor
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Clínica Las Condes

Loreto Massardo
Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile

Sonia Kaliski
Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera

Benito González
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna

Carmen Hernández
Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Hospital Regional Concepción

Comité de MINSAL y Sociedad Chilena de Reumatología para la confección de Guías de LES

Participación en la Adopción de la Guía

Dra. Patricia Merlo	**Médica MSC. Reumatóloga. Hospital de la Policía**
Dr. Iván Moreno	**Médico Reumatólogo. Hospital Militar**
Dra. Belia Meléndez	**Médica Reumatóloga. Hospital de la Policía**
Dra. Elizabeth Vallejo	**Médica Internista. Hospital de la Policía**
Dr. Rómulo Villacís	**Médico Reumatólogo. Hospital Carlos Andrade Marín**
Dr. Carlos Vallejo	**Médico Reumatólogo. Profesor PUCE**
Dra. Gabriela Aguinaga	**Directora Nacional de Normatización MSP**
Dra. Ximena Raza	**Coordinadora de Normatización MSP**
Dra. Indira Proaño	**Coordinadora de Enfermedades Raras**

Guía Clínica: Lupus Eritematoso Sistémico

Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, de patogenia auto inmune.

Sus manifestaciones varían desde afecciones leves a graves o fatales. Es más común en mujeres y su prevalencia varía entre 40 a 200 casos/100.000 habitantes. El diagnóstico y reconocimiento precoz de sus manifestaciones sistémicas son críticos para una adecuada derivación, tratamiento y pronóstico de los pacientes. A petición del MINSAL, la Sociedad Chilena de Reumatología designó un grupo de trabajo para la elaboración de una guía clínica de LES.

Objetivos: Definir niveles de atención, criterios de derivación según gravedad y elaborar recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los principales compromisos del LES siguiendo la metodología de realización de guías clínicas.

Metodología: Se siguieron las indicaciones para realización de guías clínicas basadas en criterios de evaluación (AGREE) y una combinación de criterios de medicina basada en la evidencia y consenso de expertos. La pesquisa bibliográfica se centró en la búsqueda de respuesta para 13 preguntas seleccionadas, respecto a: niveles de atención y criterios de derivación; abordaje general; principales compromisos graves del LES y situaciones especiales. Para cada pregunta se hizo una recomendación. La

evidencia se estableció usando una escala tradicional. Además, se midió el grado de acuerdo (GdA) con las recomendaciones efectuadas, mediante una escala de 0 a 10 puntos, por los reumatólogos integrantes del grupo de trabajo y por cinco pares independientes.

Resultados: Se desarrollaron 13 recomendaciones respecto a: 1) Rol del médico no especialista y criterios de derivación. 2) Rol del reumatólogo. 3) Sospecha y diagnóstico precoz del LES. 4) Pronóstico y gravedad. 5) Evaluación de actividad y daño en el LES. 6) Patología asociada al LES. 7) Fármacos utilizados en el LES Y su toxicidad. 8) Bases diagnósticas de nefropatía lúpica. 9) Tratamiento de nefropatía lúpica. 10) Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. 11) LES Y síndrome antifosfolípido. 12) LES Y embarazo. 13) LES en niños. El GdA global para las 13 recomendaciones fue de promedio 9,6 y 9,5 para autores y pares, respectivamente.

Conclusiones: La Guía Clínica de LES, basada en la evidencia y realizada en base a problemas y preguntas, tiene un buen nivel de acuerdo entre los reumatólogos nacionales y es una forma metódica de clasificar y graduar los problemas más frecuentes y graves del LES. Se espera que pueda orientar en la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, guía clínica, guía de tratamientos.

Guía Clínica: Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

ÍNDICE

FLUJOGRAMA 1.

Rol del médico no especialista en el enfrentamiento de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

FLUJOGRAMA 2.

Pasos hacia el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

FLUJOGRAMA 3.

Plan Terapéutico en el LES

RECOMENDACIONES CLAVE

1. INTRODUCCIÓN

2. OBJETIVOS

3. PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación

A. Paciente sin diagnóstico previo de LES

B. Paciente con diagnóstico previo de LES

2. Rol del reumatólogo

3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES

4. Pronóstico y gravedad

5. Evaluación de actividad y daño en el LES

6. Patología asociada al LES (Comorbilidad)

7. Fármacos que se utilizan en el LES y su toxicidad

8. Diagnóstico de nefropatía lúpica

9. Tratamiento de la nefropatía lúpica

10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES

11. LES Y síndrome antifosfolípido (SAF)

12. LES Y embarazo

13. LES en niños.

DESARROLLO DE LA GUÍA

4.1 Grupo de trabajo

4.2 Declaración de conflicto de intereses

4.3 Revisión sistemática de la literatura

4.4 Formulación de las recomendaciones

4.5 Validación de la guía

4.6 Vigencia y actualización de la guía

Tabla 1. Preguntas seleccionadas para realización de la búsqueda bibliográfica
Tabla 2. Recomendaciones y enunciados respecto al enfrentamiento clínico de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico, basados en evidencias y opinión de expertos.

Tabla 3. Recomendaciones y enunciados. Grados de recomendación según evidencia y grado de acuerdo (0-10) de expertos

Anexo 1. Abreviaturas y Glosario de Términos

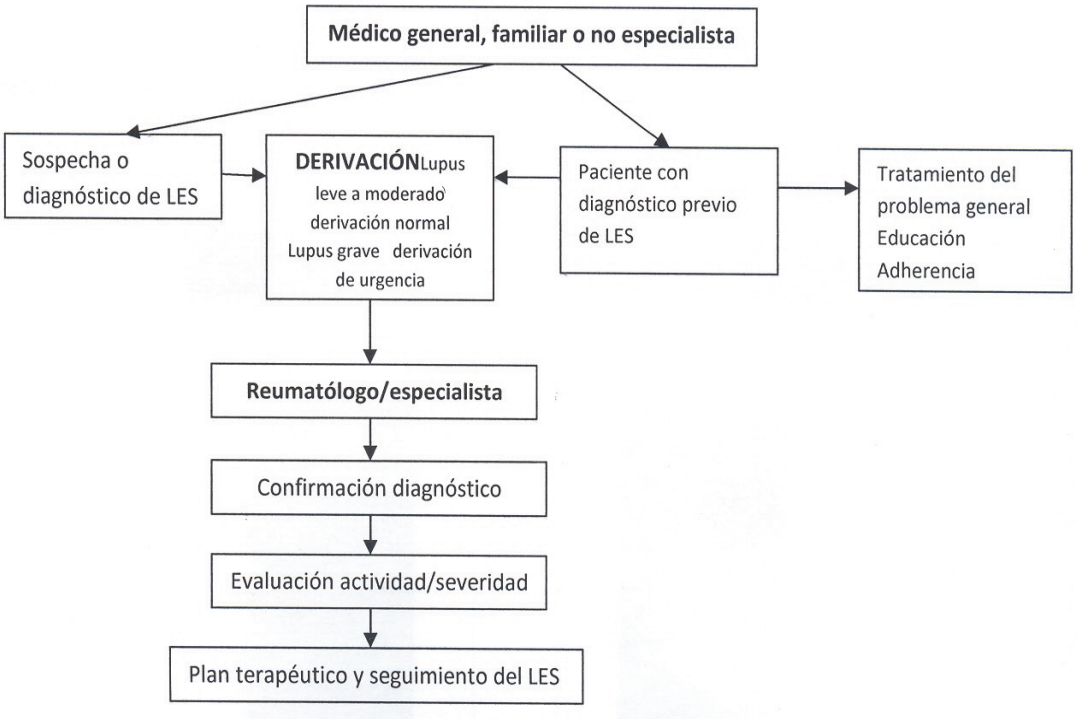
Anexo 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Anexo 3: Categorías para el uso de fármacos en el embarazo

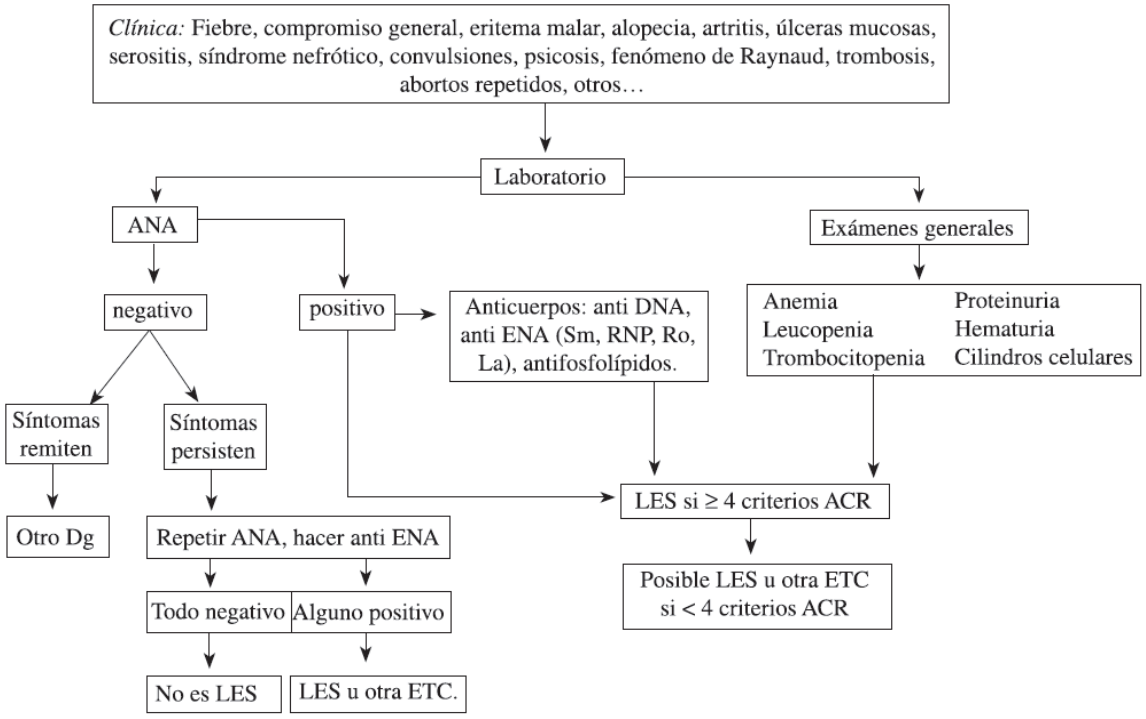
Bibliografía

FLUJOGRAMA 1.

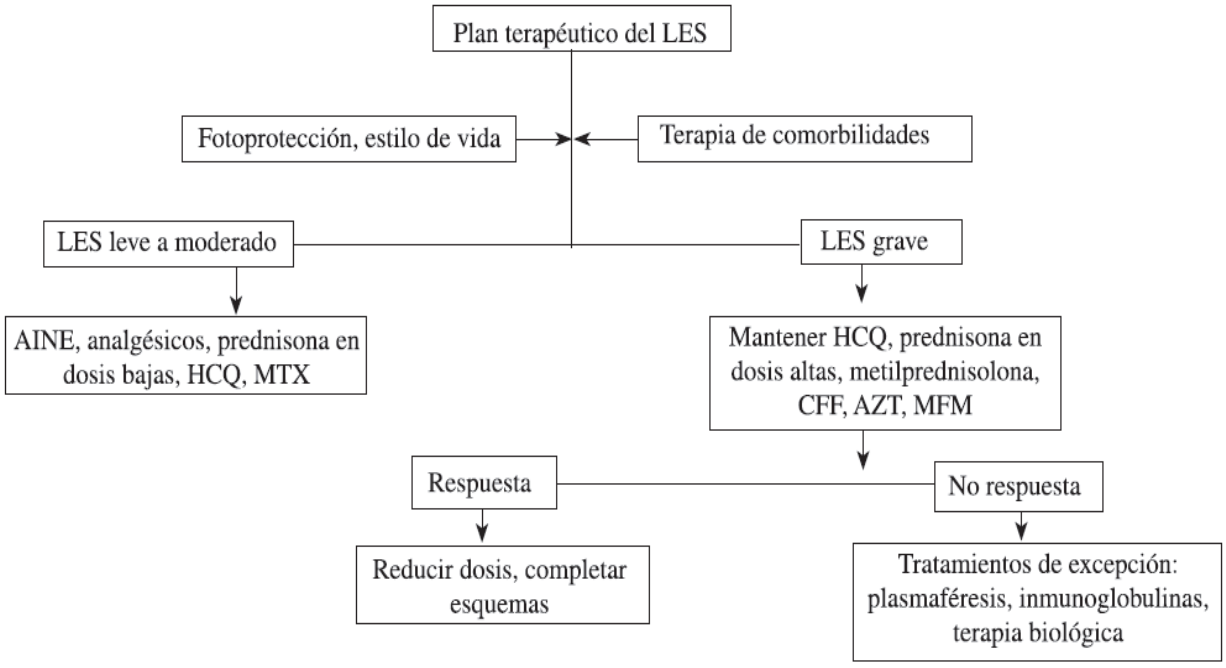
Rol del médico no especialista en el enfrentamiento de un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)



FLUJOGRAMA 2.
Pasos hacia el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)



FLUJOGRAMA 3.
Plan terapéutico en el LES



RECOMENDACIONES CLAVE

Recomendación 1. Rol del médico especialista o no especialista y criterios de derivación.

Si un médico general, médico familiar o no especialista sospecha o diagnóstica un LES debe derivarlo al Reumatólogo o especialista, en forma urgente si tiene criterios de gravedad (LES grave). Si el paciente tiene diagnóstico previo de LES, debe diferenciar si el motivo de la consulta se relaciona con el LES o su tratamiento o es por otra causa no relacionada. Si existe sospecha de reactivación, complicaciones terapéuticas o pérdida de controles debe derivarlo al especialista. Siempre debe realizar educación respecto a medidas generales y adherencia (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

Recomendación 2. Rol del reumatólogo

El Reumatólogo debería constituirse como el médico tratante o de cabecera del paciente con LES; debe confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y severidad de la enfermedad; realizar plan terapéutico, coordinar con otros especialistas y hacer el seguimiento del paciente **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

Recomendación 3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES

En pacientes con manifestaciones clínicas de LES (fiebre, artralgias/artritis, eritema malar, serositis, síndrome nefrótico, alteraciones neuropsiquiátricas y otras) simultáneas o aditivas se deben realizar exámenes complementarios, como hemograma en búsqueda de citopenias; examen de orina en búsqueda de proteinuria y signos de nefritis; y ANA en búsqueda de fenómeno autoinmune. En ese contexto, la presencia de ANA positivo hace muy sugerente el diagnóstico de LES e indica la pesquisa de autoanticuerpos más específicos de esta enfermedad (anti-DNA, anti ENA**) (GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

Recomendación 4. Pronóstico y gravedad

Evaluar simultáneamente el cuadro clínico y de laboratorio para definir el pronóstico y gravedad del LES. Considerar como lupus leve o moderado a las manifestaciones generales, musculo esqueléticas y/o mucocutáneas, en un paciente con estabilidad clínica y sin complicaciones terapéuticas; y como lupus grave, a las que comprometen la función de órganos o suponen compromiso vital. Esta diferenciación influye en la urgencia de la derivación y en el manejo de la enfermedad **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

Recomendación 5. Evaluación de actividad y daño en el LES

La actividad y recaídas del LES pueden detectarse observando la presencia o reaparición de sus manifestaciones clínicas y/o midiendo cambios en algunas pruebas laboratorio general e inmunológico, los que han sido incluidos en instrumentos de evaluación global validados para hacerlos más objetivos. Es conveniente evaluar periódicamente el grado de actividad o de recaídas en el LES y el daño residual o persistente de la función de órganos **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

Recomendación 6. Patología asociada al LES (Comorbilidad)

El paciente con LES tiene mayor riesgo de algunas patologías asociadas a su propia enfermedad o su tratamiento; estas incluyen enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias, entre otras comorbilidades. Se recomienda la evaluación periódica de estos riesgos, la aplicación de medidas profilácticas y el tratamiento precoz de cada una de ellas **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B y C).**

Recomendación 7. Fármacos que se utilizan en el LES y su toxicidad

Los fármacos que se utilizan en el LES son variados y su elección depende del grado de actividad y severidad de la enfermedad. En el LES leve a moderado se pueden utilizar corticoides en dosis bajas, antimaláricos y metotrexato **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**; en los pacientes con LES grave se pueden utilizar corticoides en dosis altas, hidroxicloroquina e inmunosupresores como ciclofosfamida (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A), azatioprina **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)** o micofenolato de mofetil (GRADO DE RECOMENDACIÓN: A) y ocasionalmente terapias de rescate o de excepción **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)**. Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos adversos de estas terapias.

Recomendación 8. Diagnóstico de Nefropatía Lúpica

Para lograr una detección precoz de nefritis lúpica se deben hacer análisis de orina, medir proteinuria y realizar estudios de función renal en forma regular. Se debería practicar una biopsia renal, fundamentalmente a los pacientes que presenten alteraciones significativas, sugerentes de actividad, refractariedad o recaídas no explicadas por otra causa **(GRADO DE RECOMENDACIÓN B).**

Recomendación 9. Tratamiento de la Nefropatía Lúpica

El tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa (clases III y IV) incluye una fase de inducción con corticoides en dosis altas, combinados con inmunosupresores **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A),** como ciclofosfamida en pulsos por vía endovenosa mensual, o micofenolato mofetil; y una fase de mantención, con corticoides en dosis decrecientes e inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetil o ciclofosfamida. La ciclofosfamida parece tener mayor efectividad, pero mayor frecuencia de efectos adversos que micofenolato de mofetil en la inducción **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A).** Los pacientes con falla renal terminal pueden ser sometidos a trasplante renal con mejores expectativas de vida que con la diálisis **(GRADO DE RECOMENDACION: B).**

Recomendación 10. Manifestaciones Neuropsiquiátricas del LES

El diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES debe incluir un adecuado abordaje clínico y el uso de exámenes de laboratorio, pruebas cognitivas y de imágenes, como la **RNM (GRADO DE RECOMENDACION: A).** Si la causa de la manifestación es inflamatoria, el tratamiento con corticoides e inmunosupresores es beneficioso **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A).** Si la causa es trombótica, la anticoagulación y los antiagregantes plaquetarios son de utilidad **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

Recomendación 11. LES y Síndrome Antifosfolípido

Sospechar y estudiar un SAF en todas las pacientes con LES que presenten trombosis, abortos a repetición, mortinatos o partos prematuros. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, sin cuadro clínico de SAF, se pueden usar bajas dosis de aspirina **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).** En pacientes con SAF y trombosis aguda se debe iniciar heparina, posteriormente cambiar a warfarina; la duración del tratamiento es indefinida (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A).** En pacientes embarazadas con SAF se deben usar aspirina y heparina **(GRADO DE RECOMENDACIÓN A).**

Recomendación 12. LES y Embarazo

El embarazo en el LES no está contraindicado si la enfermedad está inactiva por más de seis meses y no existe compromiso renal severo, aunque puede haber mayor riesgo para la madre y el feto, como preeclampsia y abortos (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).** El uso dehidroxicloroquina, prednisona y aspirina en dosis bajas es aceptable en la embarazada lúpica **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**. El uso de inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida debe evitarse; aunque excepcionalmente puede considerarse su utilización evaluando el riesgo beneficio de su uso, determinado por la gravedad de la enfermedad y el riesgo de daño al feto (**GRADORECOMENDACIÓN: D).**

Recomendación 13. LES en niños

El pediatra debe sospechar LES frente a un niño con artralgias/artritis, nefropatía, decaimiento sin otra causa aparente, lesiones cutáneas o foto sensibilidad. El paciente debe ser derivado a un Reumatólogo/Inmunólogo pediatra para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento. El abordaje debe ser multidisciplinario, en un centro experimentado **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiologia del problema de salud

Magnitud del problema

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad potencialmente fatal y fácilmente confundible con muchas otras condiciones. Su reconocimiento oportuno, es decir, su diagnóstico y tratamiento precoz, puede disminuir significativamente su morbilidad y salvar muchas vidas. El LES es una enfermedad autoinmune, inflamatoria sistémica, crónica, caracterizada por un curso cíclico con remisiones y recaídas. Sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves, como decaimiento, artritis, dermatitis, a otras muy graves o fatales, como compromiso renal o del sistema nervioso central. En el LES se producen numerosos autoanticuerpos contra estructuras nucleares que juegan un papel en su patogenia.[1,2] La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años. Predomina en mujeres en una relación de 10: 1 respecto a los hombres. El porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Su prevalencia va de 40 casos por 100.000 habitantes en blancos caucásicos del norte de Europa a 200 casos por 100.000 habitantes en afroamericanos.[3] La incidencia es alrededor de 124 por 100.000 habitantes en EE.UU. Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son el grupo étnico, marcadores genéticos y déficit hereditarios del complemento en una compleja relación con factores ambientales. La enfermedad es más frecuente en hispanoamericanos, aborígenes americanos, afroamericanos y asiáticos que en blancos caucásicos.

El LES puede afectar simultáneamente numerosos sistemas del organismo, por lo que provoca gran morbilidad y mortalidad. La mortalidad está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada, y por complicaciones de la insuficiencia renal. La supervivencia a cinco años supera actualmente el 90% en países desarrollados; sin embargo, esto no es así en América Latina, donde es más frecuente y más grave. En la cohorte latinoamericana de lupus de inicio reciente GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus) los factores socioeconómicos fueron marcadores pronósticos importantes; el LES fue más grave en negros y mestizos.[4] Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a cinco años, 77% a 10 años y 66% a 15 años. En esa serie los factores que afectaron la mortalidad fueron actividad a la presentación, compromiso renal y la presencia de trombocitopenia. En contraste, en Toronto, Canadá, las tasas de supervivencia son de 79% a 15 años y 68% a 20 años. Causas de muerte: 16% actividad lúpica, 32% infección, 31 % accidente vascular, infarto del miocardio.[6]

1.2 Alcance de la guía

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Los escenarios clínicos al inicio del LES son múltiples dados su carácter sistémico y heterogeneidad clínica; lo mismo hace que el diagnóstico precoz de la enfermedad sea difícil y que las estrategias para su manejo sean variadas. Al comienzo es probable que el paciente acuda a un médico general, médico familiar o a médicos de diferentes especialidades; posteriormente, en el manejo especializado, pueden verse involucrados junto al reumatólogo numerosos especialistas.

Estas guías presentan recomendaciones para:

a) Definir niveles de atención y criterios de derivación de los pacientes

b) Optimizar la sospecha y el diagnóstico precoz del LES

c) Hacer recomendaciones respecto a su diagnóstico, tratamiento y seguimiento en casos graves y situaciones especiales.

Usuarios a los que está dirigida la guía

Médicos que en su práctica pueden verse enfrentados a pacientes con LES con diagnóstico previo o sin él, especialmente médicos de atención primaria o médicos generales.

También está dirigida a reumatólogos, internistas, nefrólogos, hematólogos, infectólogos, cardiólogos, dermatólogos, neurólogos, gíneco-obstetras, psiquiatras, traumatólogos, fisiatras, pediatras, cirujanos u otros especialistas.

En algunos casos el médico deberá hacer un diagnóstico temprano y derivar al especialista; en otros, será un apoyo al reumatólogo para situaciones específicas y que tienen un rol fundamental para un manejo multidisciplinario.

1.3 Declaración de intención de adopción de la Guía y metodología

Para elaborar esta Guía Clínica, la Sociedad Chilena de Reumatología, a petición del MINSAL, designó un grupo de trabajo que definió los alcances y objetivos de la misma y determinó los aspectos necesarios de abordar. Como metodología se siguieron las indicaciones para la realización de guías clínicas basadas en criterios de evaluación (AGREE) y una combinación de criterios de medicina basada en la evidencia y consenso de expertos. La búsqueda bibliográfica se basó en la búsqueda de respuesta para 13 preguntas seleccionadas, respecto a: Niveles de atención y criterios de derivación.[2] y abordaje general[5] Principales compromisos graves del LES [4], situaciones especiales.[2] (Tabla 1) Para cada pregunta se estableció una recomendación basada en la evidencia y opiniones de expertos (Tabla 2). La evidencia se estableció usando una escala tradicional (Anexo 2).

Esta guía no pretende establecer estándares absolutos para casos individuales, ya que para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del LES es necesaria la competencia en la obtención e interpretación de la información clínica y de los exámenes complementarios. Estos parámetros podrían cambiar en la medida que avance el conocimiento científico, las tecnologías y según evolucionen los patrones de atención. Es necesario hacer notar que la adherencia exacta a las recomendaciones de la guía no asegura absolutamente un desenlace exitoso en cada paciente individual.

No obstante, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones emitidas sean debidamente fundamentadas y documentadas en los registros de los pacientes. Cabe hacer notar que en algunos casos las recomendaciones no están avaladas por estudios poderosos, ya que éstos no han sido necesarios o son considerados éticamente inaceptables; lo que no invalida su eficacia clínica ni es argumento para limitar su utilización o financiamiento.

2. OBJETIVOS

Definir niveles de atención, criterios de derivación según gravedad del LES y elaborar recomendaciones para el manejo (diagnóstico, tratamiento y seguimiento) de los principales compromisos del LES, aplicando metodología de desarrollo de guías clínicas y una combinación de medicina basada en la evidencia y consenso de expertos.

3. PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

1. Rol del médico no especialista y criterio de derivación. ¿Cuál es el rol del médico general, médico familiar o no especialista y cuáles son los criterios de derivación de los pacientes con sospecha o diagnóstico de LES?

Por la diversidad de formas de inicio del LES, un paciente puede consultar primeramente a un médico general, de atención primaria, médico familiar o a otro de cualquier disciplina.

Además, en algún momento de su evolución, el paciente puede necesitar la participación de cualquiera de ellos.

El rol del médico general, médico de atención primaria, médico familiar o médico no especialista en LES puede darse en dos contextos diferentes.

A. Paciente sin diagnóstico previo de LES

Si el médico general, médico familiar o no especialista sospecha o diagnostica un LES debe derivar el paciente al reumatólogo. La sospecha se basa principalmente en criterios clínicos y de laboratorio (Ver recomendación 3: Sospecha y diagnóstico precoz de LES).

La derivación debe ser precoz y con diferentes niveles de urgencia, según la actividad o gravedad de la enfermedad al momento de la evaluación.

l. Derivación normal

Si sospecha LES y el enfermo está clínicamente estable con función normal de órganos o sistemas y sin compromiso vital (LES leve a moderado), aunque el diagnóstico no esté totalmente establecido, se debe solicitar cita al Reumatólogo a través del conducto regular.

2. Derivación de urgencia

El médico debe gestionar una pronta evaluación por el reumatólogo en la consulta o mediante una hospitalización directa en un servicio de medicina o de urgencia de un centro que cuente con reumatólogo o especialista adecuado, en aquellos pacientes en que presenten o existan sospechas de enfermedad activa grave [LES grave(**7)]** con compromiso vital o de la función de órganos o sistemas. Se incluyen los siguientes compromisos: insuficiencia renal aguda, convulsiones o psicosis, anemia hemolítica severa, trombocitopenia severa, hemorragia, trombosis, síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC), insuficiencia cardiaca, compromiso multiorgánico o cualquier otro compromiso que pueda afectar rápidamente la vida del paciente o la vitalidad de un órgano.[8] Esta derivación debe hacerse efectiva dentro de las primeras 24-48 horas **(Ver definición de LES grave y LES leve a moderado en recomendación 4: Pronóstico y gravedad del LES).**

B. Paciente con diagnóstico previo de LES

Si el paciente con LES consulta a un médico no especialista por cualquier causa, éste debe diferenciar si el motivo de consulta es secundario al LES o su tratamiento; en esos casos debe ser derivado al reumatólogo. Si la consulta no es relacionada con el LES debe proceder como ante cualquier otro paciente; debe asegurarse de la adherencia del paciente a la terapia farmacológica y no farmacológica y a los controles programados por su lupus. Debe también educar al paciente respecto de: riesgos de la exposición al sol, uso de bloqueadores solares, alimentación equilibrada, actividad física y peso adecuado y de los riesgos derivados del incumplimiento de las indicaciones. Derivarlo al reumatólogo si ha perdido sus controles.

Recomendación 1.

Si un médico general, médico familiar o no especialista sospecha o diagnostica un LES debe derivarlo al reumatólogoo especialista en LES, en forma urgente si tiene criterios de gravedad (LES grave). Si el paciente tiene diagnóstico previo de LES, debe diferenciar si el motivo de la consulta se relaciona con el LES o su tratamiento o es por otra causa no relacionada. Si existe sospecha de reactivación, complicaciones terapéuticas o pérdida de controles debe derivarlo al especialista. Siempre debe realizar educación respecto a medidas generales y adherencia **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

2. Rol del Reumatólogo

¿Por qué debe ser enviado al reumatólogo un paciente con sospecha o diagnóstico de LES?

Es recomendable y necesario que el paciente tenga un médico tratante con experiencia en diagnosticar, tratar y controlar pacientes con LES; este médico debería ser un reumatólogo (por su condición de especialista en medicina interna y subespecialista en enfermedades musculoesqueléticas y difusas del tejido conectivo). Este especialista debe asumir la responsabilidad de guiar, decidir y coordinar el manejo de la enfermedad.

El Reumatólogo o el especialista en LES se constituirá en el médico tratante y cumplirá los siguientes propósitos:

1. Confirmación del diagnóstico.
2. Evaluación de la actividad y severidad de la enfermedad.
3. Establecimiento de un plan terapéutico general de la enfermedad activa.
4. Coordinación con otros especialistas según necesidad y compromiso específico.
5. Prevención y manejo de toxicidad a drogas.
6. Evaluación del enfermo en circunstancias específicas como embarazo, cirugías, enfermedades intercurrentes (comorbilidad) y otras[7,8]
7. Seguimiento, control y monitorización de la actividad del LES.

Es recomendable que el paciente mantenga sus controles por LES con el Médico Reumatólogo. La frecuencia de los controles debería ser cada tres o cuatro meses en el caso de LES leve a moderado y mensualmente durante el primer año después del alta de un LES grave. Estas frecuencias pueden variar según los casos individuales. En caso de imposibilidad de acceso al reumatólogo, el médico tratante debería ser el especialista en Medicina Interna o el subespecialista relacionado con el compromiso más severo del paciente (nefrólogo, hematólogo, broncopulmonar, neurólogo, etc.) **(Ver flujograma 1: Rol del médico no especialista y especialista en el enfrentamiento del paciente con LES).**

Recomendación 2. El reumatólogo debería constituirse como el médico tratante del paciente con LES; debe confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y severidad de la enfermedad; realizar plan terapéutico, coordinar con otros especialistas y hacer el seguimiento del paciente **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

3. Sospecha y diagnóstico *precoz* del LES

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y las alteraciones de laboratorio más importantes para sospechar y hacer un diagnóstico precoz de LES?

El LES es un desafío para los clínicos, quienes deben sospecharlo y hacer un diagnóstico lo más precozmente posible.[9,10] La presentación más típica es la de una mujer joven con compromiso del estado general, artralgias o artritis, fiebre, úlceras mucosas, alopecia y lesiones cutáneas diversas; siendo lo más característico la fotosensibilidad y el eritema sobre las mejillas y el dorso de la nariz. Puede a veces encontrarse hipertensión arterial, orinas espumosas, dolor pleurítico o dolor abdominal. Sin embargo, no siempre la presentación es típica; puede tratarse de un niño,[11,12]un adulto mayor[13, 14]o un varón y/o debutar con síntomas de mayor gravedad como compromiso de conciencia, accidente cerebrovascular, convulsiones o psicosis; o con compromiso neurológico medular o periférico, síndrome nefrítico o nefrótico, equimosis o anemia hemolítica.

En niños es más frecuente debutar con compromiso renal grave, encefalopatía o anemia hemolítica. En el

adulto mayor (10%-20%) puede dar síntomas inespecíficos de curso larvado; son menos frecuentes las manifestaciones cutáneas, foto sensibilidad, artritis y nefritis aguda, y más frecuentes la serositis, el compromiso pulmonar, fiebre, fenómeno de Raynaud y síndrome seco.

También es necesario pensar en la posibilidad de LES en mujeres con abortos a repetición, trombosis arterial o venosa, flebitis o accidente vascular encefálico.

En suma, el LES puede tener una presentación heterogénea[15] y caracterizarse inicialmente por síntomas inespecíficos. La presentación clínica tan variable hace difícil el diagnóstico si no se tiene un alto grado de sospecha. Resulta muy útil preguntar en forma dirigida por antecedentes familiares de LES u otras enfermedades del tejido conectivo (ETC). Es necesario realizar un examen físico cuidadoso y solicitar estudio de laboratorio pertinente. Entre los exámenes de mayor utilidad en el diagnóstico están: 1) Hemograma (en busca de anemia crónica o de carácter hemolítico, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia). 2) Orina completa (para evidenciar proteinuria, hematuria, especialmente con dismorfia, leucocituria, cilindros celulares). 3) Estudio de la función renal (compromiso reciente o rápidamente progresivo). 4) Complemento C3 y C4 (disminuidos en enfermedad activa). 5) VDRL o RPR falsamente positivo. 6) Anticuerpos antinucleares (ANA) que están presentes sobre el 95% de los casos, por lo que son de mucha utilidad ante la sospecha inicial; pero son bastante inespecíficos, ya que pueden estar presentes en otras condiciones reumatológicas o en enfermedades infecciosas o post vacunación. Su presencia en el contexto clínico da gran probabilidad al diagnóstico. Si están positivos se deben estudiar anticuerpos más específicos para LES, como anti DNA y anti ENA.

El LES puede simular otras condiciones con las cuales hay que hacer diagnóstico diferencial: enfermedades infecciosas: mononucleosis infecciosas, infección por Parvovirus B 19 Y HIV, hepatitis virales y endocarditis bacteriana. Muchas otras condiciones se pueden presentar con compromiso del estado general y dolor articular y/o muscular, entre ellas, los síndromes paraneoplásicos, las artritis de otra causa, como las artritis virales, reactivas, otras ETC. La fibromialgia (FM) puede acompañar al LES y a veces es muy difícil diferenciar si el dolor en un paciente con LES es por una reactivación o por una FM secundaria. Dados los síntomas tan diversos, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha definido criterios para la clasificación de LES, para poder comparar pacientes de distintos centros y además distinguirlos de otras ETC.[16] **(Ver flujograma 2: Pasos hacia el diagnóstico del LES)**.

Recomendación 3. En pacientes con manifestaciones clínicas de LES (fiebre, artralgias/artritis, eritema malar, serositis, síndrome nefrótico, alteraciones neuropsiquiátricas y otras) simultáneas o aditivas se deben realizar exámenes complementarios, como hemograma en búsqueda de citopenias, examen de orina en búsqueda de proteinuria y signos de nefritis, y ANA en búsqueda de fenómeno autoinmune. En ese contexto, la presencia de ANA positivo hace muy sugerente el diagnóstico de LES e indica la pesquisa de autoanticuerpos más específicos de esta enfermedad (anti DNA, anti ENA) **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

4. Pronóstico y gravedad

¿Cuáles son las manifestaciones o condiciones que definen a un LES como lupus leve a moderado o lupus grave?

El pronóstico del LES depende de sus manifestaciones y de los órganos comprometidos. En general, las manifestaciones cutáneas se relacionan con poco daño, menos incidencia de lupus neuropsiquiátrico y buen pronóstico.[17,19] La artritis en estudios retrospectivos se ha asociado con buen pronóstico[18] pero un estudio prospectivo la asoció con lupus grave neuropsiquiátrico.[20] Por el contrario, el compromiso renal en estudios prospectivos y retrospectivos ha demostrado ser de mal pronóstico en el LES, igualmente el compromiso neuropsiquiatrico.[21,24]

Desde el punto de vista del laboratorio, la anemia grave se correlaciona con compromiso y falla renal y mortalidad en el LES.[21] La trombocitopenia <100.000 se asocia con enfermedad renal y compromiso neuropsiquiátrico, evolución desfavorable y disminución de la sobrevida.[17,25,26] La leucopenia y linfopenia han sido asociadas con mala evolución.[19,27] La presencia de anticuerpos anti DNA medida por método de Farr se ha asociado a compromiso renal, [24,28] progresión a falla renal y disminución de la sobrevida.[5,,21,29,30] La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha relacionado con daño del sistema nervioso central y compromiso renal grave.[30,32] Los anticuerpos anti RNP se han relacionado con compromiso renal en algunos estudios,[32] pero en otros han demostrado una relación favorable con la nefritis.[24,33] Los anticuerpos anti Ro/SSA se han relacionado con compromiso de piel y poco compromiso renal.[34]

Hay varios estudios longitudinales retrospectivos que muestran asociación entre creatinina sérica y mal pronóstico en LES. En la cohorte LUMINA se encontró que creatinina >2,0 mg/dl basal se relacionaba con mayor mortalidad. [5,35,37] Bajos niveles de C3 y/o C4 se han relacionado con enfermedad renal, falla renal terminal[24,29] y lupus neuropsiquiátrico.[18]

Hay estudios de series de casos que han mostrado relación entre alteraciones de la RNM cerebral y gravedad de manifestaciones neuropsiquiátricas.[38,39] La presencia de nefritis en la biopsia renal en estudios prospectivos y retrospectivos, utilizando la clasificación de la OMS y

criterios de actividad y cronicidad, ha mostrado ser un predictor de incremento de la creatinina sérica, falla renal terminal y muerte.[30,40]

De acuerdo a los factores antes mencionados y con fines prácticos se ha clasificado al LES en dos grupos según la gravedad de sus manifestaciones:

Lupus leve a moderado: Se considera como manifestaciones leves del LES a las manifestaciones generales, fiebre, compromiso mucoso y cutáneo (alopecia, fotosensibilidad, eritema agudo, subagudo y crónico), compromiso articular, serositis, fenómeno de Raynaud y a las manifestaciones hematológicas menores como anemia no hemolítica, leucopenia y trombocitopenia leve (> 50.000 plaquetas). La pesquisa de un lupus leve a moderado amerita una derivación normal al reumatólogo. Teniendo en cuenta estas manifestaciones y factores evolutivos o terapéuticos, la ACR considera las siguientes características como las de un LES leve[7]:

1. Diagnóstico confirmado o altamente posible.

2. Enfermedad clínicamente estable.

3. Ausencia de compromiso vital.

4. Función normal o estable en los sistemas u órganos que son blancos probables del LES (riñón, piel, articulaciones, sistema hematológico, pulmón, corazón, sistema gastrointestinal, sistema nervioso central).

5. Ausencia de toxicidad de la terapia.

Lupus grave: Se definirá como aquel que tiene compromisos que denotan mal pronóstico a corto o largo plazo, ya sea por afectar uno o varios órganos que pueden llevar a daño irreversible con compromiso de la función o disminución de la sobrevida.[8] La pesquisa de un lupus grave amerita una derivación de urgencia. Dentro de ellos se incluyen los siguientes ejemplos de daños:[7]:

Renal: Glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis persistente, síndrome nefrótico.

Neuropsiquiátrico: Convulsiones, accidente vascular encefálico, mielitis transversa, síndrome desmielinizante, mono y polineuritis, neuritis óptica, coma, psicosis, estado confusional agudo.

Hematológico: Anemia hemolítica, leucopenia severa (leucocito s <1.000/mm^3), trombocitopenia severa (<50.000/mm^3), púrpura trombocitopénica trombótica.

Cardiovascular: enfermedad coronaria, endocarditis de Libman-Sacks, miocarditis, pericarditis con taponamiento cardíaco, hipertensión arterial maligna.

Pulmonar: Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, pulmón encogido *(shrinking lung),* neumonitis, fibrosis intersticial.

Gastrointestinal: Vasculitis mesentérica, pancreatitis.

Piel: Compromiso dérmico generalizado con ulceraciones o ampollas.

SAF: Trombosis arterial o venosa, infartos, SAF catastrófico (SAFC).

Misceláneas: Vasculitis localizada o sistémica, miositis.

Recomendación 4

Evaluar simultáneamente el cuadro clínico y de laboratorio para definir el pronóstico y gravedad del LES. Considerar como lupus leve o moderado a las manifestaciones generales, musculoesqueléticas y/o mucocutáneas, en un paciente con estabilidad clínica y sin complicaciones terapéuticas; y como lupus grave, a las que comprometen la función de órganos o suponen compromiso vital. Esta diferenciación influye en la urgencia de la derivación y en el manejo de la enfermedad **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

5. Evaluación de actividad y daño en el LES

¿Cómo se puede detectar la actividad y las recaídas del LES?

El LES tiene un curso crónico intercalado con exacerbaciones o recaídas que varían en intensidad. Es muy importante determinar el efecto del lupus sobre el paciente, y evaluar si la enfermedad está activa y por lo tanto tiene un compromiso reversible susceptible de terapia, o en cambio tiene daño residual permanente e irreversible. La distinción entre actividad de la enfermedad y daño permanente tiene importantes implicancias para el pronóstico y tratamiento apropiado para cada paciente.[41,42] Desde la década pasada se han desarrollado y validado distintos Índices de actividad global y órgano-específicos en el contexto de estudios de largo plazo, que han mostrado la capacidad de reflejar cambios en la actividad de la enfermedad o ser fuertes predictores de daño y mortalidad.[42,44]) Es así como un comité de expertos de la ACR analizó seis instrumentos de medición para ver su sensibilidad ante los cambios de actividad del LES en cuanto a mejoría, empeoramiento o mantención (o estabilidad) de la enfermedad. Estos son: BILAG: British Isles Lupus Assessment Group. SLEDAI: Systemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index. SLAM-R: Revised Systemic Lupus Activity Measure. ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measure. SELENA-SLEDAI Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment. RIFLE: Responder Index for Lupus Erythematosus. Estos seis instrumentos de medición de actividad mostraron propiedades discriminativas calificadas entre buenas a excelentes.[43,45] El ECLAM, y especialmente el SLEDAI y el BILAG son los más utilizados.[42,45,50] El SLEDAI tiene 24 condiciones clínicas y de laboratorio, que de estar presentes determinan actividad, con una ponderación individual de actividad entre 1 y 8[50], con un score final entre 0-105 puntos. Ocho puntos de actividad: convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, compromiso visual, compromiso de nervios craneanos, cefalea lúpica, accidente cerebrovascular y vasculitis. Cuatro puntos: artritis, miositis, alteración de sedimento urinario (cilindros celulares, hematuria o piuria), proteinuria en orina de 24 horas, eritema malar, alopecia, úlceras mucosas, pleuresía y pericarditis. Dos puntos: disminución del complemento sérico, presencia o aumento de anti DNA (técnica de Farr). Un punto: fiebre, trombocitopenia o leucopenia.

El BILAG[46,49] incluye un total de 86 ítems en ocho órganos o sistemas: general, mucocutáneo, neurológico, rnusculoes-quelético, cardiovascular, respiratorio,

vasculitis, renal y hematológico. Cada ítem es registrado como presente o ausente en los meses previos, siempre que sea debido al LES y no a comorbilidad.

Las puntuaciones que componen el BILAG tienen valores numéricos asignados: A = 9 Enfermedad más activa. B = 3 Actividad intermedia. C = 1 Actividad mínima o enfermedad estable. D = 0 Enfermedad inactiva. E = 0 Enfermedad nunca activa. Lo anterior resulta en una suma potencial entre 0 y 72 puntos, lo que ha sido validado; está demostrado que un score de 9 (A) representa una reactivación.

Se considera que la actividad del LES debería ser analizada con escalas cuantitativas, con criterios de respuesta definidos a priori, constituyendo instrumentos de evaluación muy valiosos de medición de actividad global de la enfermedad y de los órganos en forma individual. Tendrían especial indicación en trabajos controlados de terapias y también clínicos. (43,45)

El *SLICC/ACR Damage Index (SDJ)* es un instrumento validado en forma específica para medir daño residual en el LES. El daño irreversible es definido como un compromiso clínico continuamente presente al menos seis meses. Se consideran como eventos irreversibles el infarto al miocardio o un ataque cerebrovascular.

Daño es definido para 12 órganos o sistemas: ocular (0-2), neuropsiquiátrico (0-6), renal (0-3), pulmonar (0-5), cardiovascular (0-6), vascular periférico (0-5), gastrointestinal (0-6), musculoesquelético (0-7), piel (0-3), endocrino (diabetes) (0-1), gonadal (0-1) y neoplasias (0-2) El daño en el tiempo sólo puede mantenerse estable o aumentar, teóricamente con un máximo de 47 puntos.

Aunque estos instrumentos de actividad y daño no han sido evaluados en estudios *aleatorizados,* se sugiere el uso de al menos uno de ellos para monitorizar la actividad de la enfermedad; por otra parte, en guías europeas de LES(44,51) se ha establecido que muchas de las alteraciones clínicas y de laboratorio incluidas en estos índices, como lesiones en piel, artritis, serositis, manifestaciones neurológicas, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, alteraciones del sedimento de orina, proteinuria, caídas del complemento sérico y elevación de niveles de anticuerpos anti DNA, tienen evidencias respecto a su utilidad en la monitorización de la actividad y recaídas del LES.

Estas evaluaciones son necesarias y, según el cuadro clínico, algunas de ellas se deberían realizar cada uno-dos meses en los LES graves, ya que se ha demostrado que una actividad persistente y elevada de la enfermedad junto con el número de recaídas son los mejores predictores de daño residual y mortalidad.(41)

Recomendación 5

La actividad y recaídas del LES pueden detectarse observando la presencia o reaparición de sus manifestaciones clínicas y/o midiendo cambios en algunas pruebas de laboratorio general e inmunológico, los que han sido incluidos en instrumentos de evaluación global validados para hacerlos más objetivos. Es conveniente evaluar periódicamente el grado de actividad o de recaídas en el LES y el daño residual o persistente de la función de órganos (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

6. Patología asociada al LES (Comorbilidad)

¿Hay mayor riesgo de comorbilidad (enfermedad cardiovascular, osteoporosis, infecciones, neoplasias y otras) asociadas al LES o su terapia?

El pronóstico de sobrevida de los pacientes con LES ha mejorado significativamente en las últimas décadas. La tasa de mortalidad estandarizada para la cohorte de Toronto se redujo más de un 70%, de 12,6 a 3,46, en 36 años de seguimiento. No obstante, la tasa de mortalidad en el LES persiste elevada, y fluctuó entre 2,17 y 3,81 en estudios realizados en la última década.(52,53) Si bien se ha reducido la mortalidad asociada a la actividad del LES, han emergido otras causas de mortalidad, relacionadas con su comorbilidad o complicaciones del tratamiento. Por tal razón, cobra especial importancia la prevención, detección precoz y manejo de estas condiciones, como son enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias, entre otras.(54)

Existen en la literatura guías clínicas recientes que analizan la frecuencia del problema, hacen recomendaciones y definen indicadores de calidad en el manejo del LES y su comorbilidad. (55,56)

Enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales aparecen precozmente en el curso de la enfermedad y en pacientes jóvenes. En la cohorte de J. Hopkins, 53% de los pacientes tenían tres o más FRCV a una edad promedio de 38,3 años. De modo similar, en el registro SLICC un 33% de los pacientes presentaron hipertensión arterial y 36% hipercolesterolemia a seis meses del diagnóstico, con una edad promedio de 34,5 años.(57) La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con LES fluctuó entre 18% y 32,4% en siete estudios, incluyendo información de Brasil con 20% y Argentina con 28,6%.(58)

El riesgo de infarto al miocardio en mujeres con LES puede ser tan elevado como 52,4 veces entre los 35 y 44 años y 4,2 veces entre los 55 y 64 años, comparado con personas sin LES. (59)

Según el Programa Nacional de Educación en Colesterol y el Panel de Tratamiento del Adulto (NCEP ATP III), los FRCV tradicionales son: hipercolesterolemia y bajos niveles de HDL, hipertensión arterial, tabaquismo, historia familiar de ECV prematura, edad y diabetes mellitus. Adicionalmente, los pacientes con LES tienen otros FRCV no tradicionales: uso de corticosteroides, insuficiencia renal, síndrome metabólico, deficiencia de folatos de vitamina B 12 e hiper homocisteinemia, disfunción endotelial, autoanticuerpos (antifosfolípidos, anti-oxLDL), aumento de reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno) y aumento de citoquinas proinflamatorias (TNFa, IL_6).(57)

Técnicas no invasivas permiten cuantificar precozmente la enfermedad ateroesclerótica (AE) subclínica. La prevalencia de placa AE carotídea evaluada por ecografía fue tres veces más frecuente en pacientes con LES que en controles.(60)

Diferentes estudios destacan el rol protector de la terapia con antimaláricos en la enfermedad del LES.(61)

Hay evidencia que bajos niveles de vitamina D se asocian a mayor prevalencia de: hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, ECV, infarto al miocardio y accidentes vasculares cerebrales en el LES.(62)

En un paciente con LES deberían evaluarse al inicio, y al menos una vez al año, sus factores de riesgo cardiovascular, incluyendo: hábito tabáquico, actividad física, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo, historia familiar y personal de eventos vasculares, cardíacos o cerebrales, presión arterial, índice de masa corporal, glicemia y colesterol, incluyendo COT, HDL, LDL Y TG. **(GRADO DE RECOMENDACION: B).(55)**

Osteoporosis en pacientes con LES

El uso de corticosteroides provoca una pérdida acelerada de masa ósea, dosis y tiempo-dependiente y más acentuada en los primeros seis meses. También la actividad inmunológica en el LES, por la acción de citoquinas proinflamatorias, induce pérdida de masa ósea. Adicionalmente, los pacientes pueden tener otros factores de riesgo, como son sedentarismo, deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal y menopausia precoz.(63,64) La prevalencia de osteoporosis puede elevarse entre 20% y 48,8% de los pacientes y la prevalencia de osteopenia puede alcanzar 68,7% en diferentes estudios.(63,65) En todo paciente con LES deberían evaluarse hábitos de actividad física y tabaquismo, ingesta de calcio y vitamina D, riesgo de osteoporosis, ya sea por guías de a) ser mujer post-menopáusica, o b) ser paciente usuario de corticoides.(66,68)**(GRADO DE RECOMENDACION: C).(55)**

Infecciones en pacientes con LES

Las infecciones son responsables de aproximadamente un 25% de las muertes en el LES. Los factores de riesgo más comunes asociados a la terapia son el uso y la dosis de corticosteroides, inmunosupresores, especialmente ciclofosfamida y terapias biológicas. Los gérmenes con mayor impacto en las hospitalizaciones y muertes son patógenos comunes, como *Streptococcus n.* y *Haemophylus i,* para los cuales existen vacunas eficaces, y *Staphylococcus a.;* la infección por diferentes especies de *Salmonella* es también frecuente. Entre las infecciones virales, la más frecuente es *Varicela zoster,* y menos habitual, *Citomegalovirus.*

Un problema especial es el riesgo de reactivación de TBC latente asociada a la terapia inmunosupresora, que debe evaluarse individualmente.(69)

La infección por *Pneumocistis jirovesii o pneumocystis carini,* no obstante su gravedad, es infrecuente y la indicación de profilaxis con cotrimoxazol está limitada a pacientes con factores de riesgo específicos.(70)

En todo paciente con LES debe evaluarse: serología de VIH, VHB y VHC, según factores de riesgo del paciente. Riesgo de tuberculosis latente, según las guías locales **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: C)**(55)

Debe realizarse regularmente vacunación para influenza y neumococo (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: D)**.(55) Monitoreo Regular de Neutropenia o Linfopenia <500 células/mm'. Monitoreo Regular de IgG <500 mg/dl **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)**. (55)Profilaxis para *Pneumocystis jirovesii o pneumocystis carini* en pacientes con: leucopenia, Iinfopenia, hipocomplementemia, insuficiencia renal, SLEDAl elevado y corticosteroides en dosis elevadas **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).(69)**

Neoplasias en pacientes con LES

Estudios en diferentes cohortes han evidenciado que los pacientes con LES tienen hasta un 25% de mayor riesgo para desarrollar algunas neoplasias, con una tasa estandarizada de riesgo entre 1,15 Y 1,25 Especialmente linfoma no-Hodgkin, con una prevalencia tres veces mayor a la población general. Otras neoplasias de mayor representación en pacientes con LES son el cáncer pulmonar, cáncer hepatobiliar y el cáncer cervicouterino.(71) En todo paciente con LES debe evaluarse riesgo de cáncer según las guías de la población general, incluyendo determinación de Papanicolaou **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: C)**.(55)

Recomendación 6

El paciente con LES tiene mayor riesgo de algunas patologías asociadas a su propia enfermedad o su

tratamiento; éstas incluyen enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias, entre otras comorbilidades. Se recomienda la evaluación periódica de estos riesgos, la aplicación de medidas profilácticas y el tratamiento precoz de cada una de ellas (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B y C)**.

7. Fármacos que se utilizan en el LES Y su toxicidad

¿Cuáles son las indicaciones y principales efectos adversos de los fármacos más frecuentemente utilizados en el LES?

El LES es una enfermedad crónica con episodios de actividad y remisión para la que no existe tratamiento curativo; los casos de remisión completa y mantenida son excepcionales. El clínico que trata pacientes con LES deberá enfrentar y controlar los episodios de la enfermedad aguda y planear estrategias que supriman los síntomas a un nivel aceptable para el enfermo y que prevengan a la vez el daño de órganos. Los pacientes en este proceso pueden experimentar algún efecto adverso a los fármacos utilizados. La elección de los medicamentos dependerá de: a) Si la manifestación lúpica se juzga tal que amenaza la vida o a un órgano blanco que justifique el uso de terapias potentes pero agresivas. b) Si esta manifestación se juzga potencialmente reversible. e) La evaluación de cómo balancear el tratamiento de la enfermedad con la prevén-ción de las complicaciones tanto del lupus como de los medicamentos.[73]

En el LES, debido a su evolución incierta, no existen recomendaciones terapéuticas absolutas. Sin embargo, hay algunas fuertemente basadas en estudios de medicina basada en evidencias con comprobada eficacia en estudios aleatorios, doble ciego, etc., y otras basadas en la vasta experiencia o recomendaciones de expertos en el uso de medicamentos en esta patología. [74]

Terapia del lupus leve

Manifestaciones como la fatiga, el compromiso del estado general y el dolor se tratan al suprimir otros síntomas de LES. Así, agentes antiinflamatorios no esteroides (AINES)[75] y antimaláricos[76,77] se indican para tratar las artralgias y artritis. Sin embargo, hay que señalar que los pacientes con LES presentan mayor riesgo que la pobla-ción general con el uso de AINES: meningitis aséptica por uso de ibuprofeno, elevación de enzimas hepáticas, hipertensión arterial y una mala función renal. Los antimaláricos (cloroquina/hidroxicloroquina) son muy útiles en reducir la dermatitis, artritis, fatiga, el número de brotes de actividad y el daño residual acumulado por el LES,[78,79] por lo que se considera fundamental su uso permanente. Los antimaláricos pueden producir toxicidad retinal, por lo que se deben controlar con estudios oftalmológicos periódicos;[80] aun así se considera que se pueden mantener de por vida en pacientes con LES.[81,82] El metotrexato[81,83] y la Ieflunomida[84] pueden utilizarse en ocasiones, especialmente para las manifestaciones articulares del LES. El tratamiento con dosis de corticosteroides sistémicos en dosis bajas (menores de 0,5 mg/kg/ día) es necesario en la mayoría de los casos de lupus leve.[30,85,86]

Terapia de lupus grave. Manifestaciones graves del LES como las definidas en Recomendación 4. Pronóstico y gravedad del LES, suelen requerir dosis altas de esteroides por vía intravenosa u oral, acompañadas de medicamentos inmunosupresores o citotóxicos como la ciclofosfamida endovenosa u oral, [87,89] el micofenolato de mofetil,[90,93] la azatioprina[18,19,94] y excepcionalmente otros inmunosu-presores, como la ciclosporina[95] o el tacrolimus.[96]

Si la respuesta no fuere buena, es decir, si el LES es refractario a la terapia convencional (por ejemplo, falta de remisión de la nefritis en tres a seis meses), se han intentado diferentes esquemas de terapias de rescate, o excepcionales, como la terapia con inmunoglobulinas,[97] la plasmaféresis.[98] o el uso de medicamentos biológicos. Entre éstos están los que tienen por blanco receptores de linfocitos B, como el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20, [99] y el belimumab.[100]

Entre los efectos adversos importantes de la terapia inmunosupresora que inciden en la morbimortalidad del LES están el aumento de la susceptibilidad a infecciones por gérmenes habituales y oportunistas y el aumento de la frecuencia de algunos cánceres. En general, se debe evitar la asociación de citotóxicos, por presentar efectos muy intensos con complicaciones aún mayores que pueden ser fatales.

Medicamentos utilizados frecuentemente en el LES. Dosis, indicaciones y principales efectos adversos

Medicamento	Dosis	Indicaciones frecuentes	Efecto adverso frecuente
AINES, anaIgésicos	Dosis límite superior	Artralgia, artritis, serositis	Gastrointestinales, renales cardiovasculares, alergias
Corticoides tópicos	1 aplicación tres v/día	Lupus cutáneo	Atrofia, des pigmentación, infección, foliculitis
Protector solar	FPS >30-tres v/día	Lupus cutáneo	Dermatitis de contacto
Prednisona o Prednisolona	0,1-1 mg/kg/día	Artritis, serositis, compromiso de órganos (Iupus leve o grave)	Cushing, infecciones, HTA, diabetes, acné, glaucoma, necrosis ósea, osteoporosis, insuficiencia cardiaca
Metilprednisolona	Ig-IV /día/tres días		

Medicamento	Dosis	Indicaciones frecuentes	Efecto adverso frecuente
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día	Artritis, serositis, lupus piel (lupus leve o grave)	Daño retina, agranulocitosis Anemia, miocardiopatía, neuropatía, convulsiones
Cloroquina	250 mg/día		
Metotrexato	7,5-25 mg/semana	Artritis, lupus cutáneo	Teratogenia, citopenias, fibrosis pulmonar, infección supresión medular, toxicidad hepática
Leflunomida	20 mg/día	Artritis, nefritis	Teratogenia, infecciones, toxicidad hepática, fibrosis
Ciclofosfamida	Oral: 1,5-3 mg/kg/día IV:0,5-1g/m2/mes/seis meses Considerar MESNA	Compromiso renal, neuropsiquiátrico, hematológico, lupus grave	Teratogenia, cistitis, cáncer, supresión médula, infección citopenias, esterilidad
Micofenolato de mofetil	2-3 g/día	Compromiso renal, hematológico, lupus grave	Teratogenia, diarrea, tos, infección, edema, fiebre
Azatioprina	2-3 mg/kg/día	Compromiso renal, hematológico, lupus grave	Teratogenia, citopenia, supresión medular, infección, pancreatitis
Rituximab	Ig/semana/2 v/6-12/meses	Terapia de excepción, refractariedad en lupus grave	Infección, citopenias, leucoencefalopatía
Inmunoglobulinas IV	400-1000 mg/kg/día 2-5/días	Compromiso hematológico o neuropsiquiátrico grave,SA lupus grave refractario	Sobrecarga de volumen

Una manera de minimizar los riesgos de los efectos adversos es realizar exámenes de pesquisa antes de comenzar la terapia y durante el tratamiento con una frecuencia que suele ser entre uno y tres meses.

Por otra parte, en los enfermos con lupus se presenta frecuentemente comorbilidad, que puede formar parte del LES o del daño de órganos asociado con la enfermedad, por ejemplo, anemia crónica, hipertensión arterial, distintos grados de insuficiencia renal, trombosis, osteoporosis, osteonecrosis, miopatías, dislipidemias, ateroesclerosis acelerada, fenómeno de Raynaud, cuadros de depresión o de ansiedad, convulsiones, entre otros, los mismos que deben ser tratados precoz e intensamente.[7,47] **(Ver recomendación 6 y flujograma 3.)**

Recomendación 7

Los fármacos que se utilizan en el LES son variados y su elección depende del grado de actividad y severidad de la enfermedad. En el LES leve a moderado se pueden utilizar corticoides en dosis bajas, antimaláricos y metotrexato **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A);** en los pacientes con LES grave se pueden utilizar corticoides en dosis altas, hidroxicloroquina e inmunosupresores como ciclofosfamida **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A),** azatioprina **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)** o micofenolato de mofetil **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)** y ocasionalmente terapias de rescate **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).** Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos adversos de estas terapias.

8. Diagnóstico de nefropatía lúpica

¿Cuáles son las bases del diagnóstico de la nefropatía lúpica?

El compromiso renal es una de las manifestaciones más graves del LES. Su prevalencia es de alrededor de 50% [101] y si no se trata puede causar insuficiencia renal terminal en el lapso de cinco a 10 años.[102] En la mayoría de los casos aparece en pacientes con LES activo.[103] La presentación más habitual es con signos de nefritis: proteinuria, hematuria microscópica, cilindruria e hipertensión arterial. Como síndrome nefrótico se presenta hasta en 30% a 40 % Y como nefritis rápidamente progresiva, en cerca de 10 %;[104] en algunos pacientes puede ser subclínica. Los factores de riesgo para desarrollar nefritis lúpica son: serositis,[105] anemia severa,[105] trombocitopenia,[29] presencia de anticuerpos anti DNA, hipocomplementemia y los factores de riesgo de insuficiencia renal: magnitud de la proteinuria,[5,106] anemia severa,[106] trombocito-penia,[108] anti - DNA,[22] creatinina basal.[29.109]

Tipos de compromiso renal por lupus

Existen diferentes subtipos histopatológicos en la nefritis lúpica y el tratamiento varía según ellos.[110] Puede haber sobreposición de subtipos y no es rara la evolución de un subtipo a otro, en forma espontánea o por efecto de la

terapia.[107] La clasificación actual, basada en características de la microscopia óptica, inmunohistoquímica y microscopia electrónica, se divide en seis subtipos.[111]

Clase 1:	Nefritis mesangial mínima
Clase Tl:	Nefritis mesangial
Clase ID:	Nefritis proliferativa focal
Clase IV:	Nefritis proliferativa difusa segmentaria o global
Clase V:	Nefritis membranosa
ClaseVI:	Esclerosis avanzada

Utilidad de la biopsia renal:[44]
La biopsia renal en el LES permite confirmar la etiología lúpica del compromiso renal, identificar compromiso más grave "enfermedad proliferativa", detectar el daño glomerular y tubular, detectar lesiones microtrombóticas asociadas a antifosfolípidos, diferenciar entre lesiones inflamatorias activas y lesiones crónicas o daño ya establecido.

Recomendación 8

Para lograr una detección precoz de nefritis lúpica se deben hacer análisis de orina, medir proteinuria y realizar estudios de función renal en forma regular. Se debería practicar una biopsia renal fundamentalmente a los pacientes que presenten alteraciones significativas, sugerentes de actividad, refractariedad o recaídas no explicadas por otra causa **(GRADO DE RECOMENDACIÓN B).**

9. Tratamiento de la nefropatía lúpica
¿Cuáles son los principales esquemas terapéuticos para la nefropatía lúpica?

Los objetivos del tratamiento de la nefropatía lúpica son inducir una respuesta rápida, reducir la insuficiencia renal terminal (lRT) y la mortalidad, prevenir recaídas, tener mínimos efectos secundarios. Además, debe estar disponible y tener una buena relación costo/beneficio.

La terapia depende del tipo patológico:

- Nefropatía Clase I. No requiere terapia específica.[112]
- Nefropatía Clase II. La Clase II es de compromiso mesangial. Su presentación más frecuente, es como una Nefropatía silente.[113]) El pronóstico es bueno y sólo 1 de cada 4 evoluciona hacia una nefropatía evidente.([114]) La necesidad de terapia y el tipo de tratamiento son controvertidos.

- Nefropatías Clase ID y IV (proliferativas).
Si bien el pronóstico es peor para la Clase IV, en ambos casos existe posibilidad de progresión hacia insuficiencia renal, por lo que la terapia será considerada en conjunto. Se acepta que el tratamiento debe incluir una fase de inducción con terapia inmunosupresora intensiva, seguida por un período denominado fase de mantenimiento.[44]
Fase de inducción. Varios estudios y metaanálisis han demostrado que el uso de ciclofosfamida (CFF) asociada a corticoides es mejor que el solo uso de corticoides.[115,116]

El uso de ciclofosfamida en pulsos mensuales intravenosos por seis meses demostró ser superior a la ciclofosfamida oral. La terapia prolongada disminuye la tasa de recaída, pero mantiene una alta tasa de falla ovárica e infecciones.[88]

Para disminuir los efectos secundarios se desarrolló una terapia con ciclofosfamida acortada y en dosis más bajas, seguida por azatioprina hasta completar 30 meses (Euro-Lupus)[89]. Se comparó terapia con dosis altas de CFF (0,5 g/m^2) hasta un máximo de 1.500 mg/pulso en dosis mensual por seis meses y luego 1 pulso cada tres meses (completando un año) con pulsos quincenales de 500 mg de CFF por tres meses (6 pulsos), posteriormente se continuó con azatioprina (AZA) 2 mg/kg/día hasta completar 30 meses. En pacientes europeos la efectividad es similar con ambos esquemas, pero la tasa de infecciones disminuye con el esquema de dosis bajas de CFF.

El micofenolato mofetil (MMF) es otro inmunosupresor que se ha utilizado en la terapia de inducción. Varios estudios aleatorizados de corto plazo muestran una eficacia igual a CFF en inducir remisión, con menos efectos secundarios,[90,91,117] pero con mayor frecuencia de recaídas.

Los corticoides han sido usados en altas dosis (1 mg/kg/día de prednisona) en la fase inicial (cuatro a seis semanas) con una disminución progresiva hasta llegar a 5 a 10 mg/día en el lapso de unos tres meses y en la etapa de mantenimiento.

Fase de mantenimiento. Diversos estudios y un metaanálisis han comparado las terapias inmunosupresoras a largo plazo.[118] La tasa de recaída con CFF en el mantenimiento ha demostrado ser superior y además presentar más efectos secundarios que el uso de AZA o MMF hasta por tres años.

Otras drogas: Rituximab se ha usado en pacientes con nefropatía lúpica severa que no han respondido a terapia habitual de inducción, con resultados satisfactorios, aunque su uso en esta indicación todavía no ha sido aprobado por las agencias regulatorias de EE.UU. y Europa.[119]

Nefropatía Clase V o membranosa.
Representa alrededor del 20 % de las nefritis lúpicas. Se presenta como proteinuria, frecuentemente síndrome nefrótico y sólo ocasionalmente evoluciona hacia insuficiencia renal, pero su pronóstico es muy variable. Además, presenta comorbilidades producto del síndrome nefrótico.[120, 121] Hasta la fecha no se ha determinado cual es el tratamiento óptimo a seguir. Para disminuir la

proteinuria se usan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o inhibidores ARA II.[123] En casos graves se debe considerar el uso de inmunosupresores[124] como la ciclofosfamida y tacrolimus asociado a glucocorticoides.

Seguimiento. Se recomiendan controles médicos mensuales durante la fase de inducción, asegurar un buen control de la hipertensión arterial y la evolución de exámenes como hemograma, VHS, perfil bioquímico, creatinina, C3 y C4 y examen de orina completa. Durante la fase de mantenimiento, realizar controles cada tres meses. Una rápida respuesta, definida por disminución de la creatinina y proteinuria <1 g/día a los seis meses, predice una buena respuesta a largo plazo.[125]

Insuficiencia renal terminal. Cerca del 10 % de los pacientes llega a insuficiencia renal terminal, tasa que se ha mantenido en los últimos 15 años.[126] Para disminuir esta progresión se han utilizado inhibidores IECA y ARA II en las nefropatías proliferativa y membranosa.[123] La sobrevida de los pacientes en diálisis y la de los pacientes sometidos a trasplante renal es similar a los con otras causas de IRT. La sobrevida de los pacientes trasplantados es mejor que la de los en diálisis.[127,128,129]

Recomendación 9.

El tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa (clases III y IV) incluye una fase de inducción con corticoides en dosis altas, combinados con inmunosupresores **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)** como ciclofosfamida en pulsos por vía endovenosa mensual, o micofenolato mofetil; y una fase de mantenimiento con corticoides en dosis decrecientes e inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetil o ciclofosfamida. La ciclofosfarnida parece tener mayor efectividad, pero mayor frecuencia de efectos adversos que micofenolato de mofetil en la inducción **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**. Los pacientes con falla renal terminal pueden ser sometidos a trasplante renal con mejores expectativas de vida que con la diálisis **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES

¿Cuáles son las bases del diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES?
El sistema nervioso central y el periférico pueden ser blanco de ataque del LES secundarios a mecanismos inflamatorios y vasculares. Existen múltiples formas de presentación, ordenadas en la Clasificación de las Manifestaciones Neuropsiquiátricas del LES (MNPLES) propuesta por ACR en 1999. (130)Se presentan entre 30%-40% de los pacientes, habitualmente al inicio de la enfermedad y como parte de un cuadro de actividad generalizada.

El estudio de un paciente con sospecha de MNPLES se inicia con la historia clínica y examen físico (HyE) y frecuentemente es necesaria la participación de neurólogos o psiquiatras para optimizar la formulación diagnóstica. A través de una HyE rigurosos, el clínico se puede aproximar al diagnóstico de causas que simulan actividad del LES, descartar complicaciones de éste o de su terapia y detectar otras causas de compromiso neurológico independientes del LES, como encefalopatía hipertensiva, infección del SNC, influencia de sustancias tóxicas, trastornos endocrino metabólicos; o alteraciones neurológicas primarias (esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad de Parkinson) o psiquiátricas (esquizofrenia, bipolaridad) o una reacción adversa a fármacos.[131]

Frente a un paciente con MNPLES se debe diferenciar si la etiología es la actividad infiamatoria de la enfermedad o la presencia de un fenómeno vascular secundario a un síndrome antifosfolípidico (SAF) asociado. Esta complicación se ve en cerca del 14,5% y las manifestaciones más frecuentes son cefalea, trastornos del ánimo, convulsiones, disfunción cognitiva, AVE, psicosis y estado confusional agudo. Así también las menos prevalentes son plexopatía, disautonomía, afectación de nervios craneales, síndrome de Guillain-Barre y fenómenos desmielinizantes. Otras manifestaciones asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos son amaurosis fugaz, trombosis de senos cerebrales, corea, demencia, cefalea, migraña y mielitis transversa. Para la mayoría de las MNPLES los factores de riesgo son la actividad y el daño producido por el LES y los eventos neuropsiquiátricos previos. Para los AVE, los factores de riesgo son los mismos que para la enfermedad ateroesclerótica, que son modificables por hábitos de vida saludable.[135,140]

Existen esfuerzos para sistematizar el estudio de las MNPLES; uno de ellos, las recomendaciones EULAR hace una extensa y profunda búsqueda y análisis de datos.[141] Inicialmente se debe contar con exámenes generales, como hemograma y VHS, para evaluar presencia de infección o actividad del LES, medición de electrolitos plasmáticos, función hepática y renal, niveles de vitaminas y niveles de las hormonas tiroídeas. Enseguida, la determinación de auto anticuerpos, como anti DNA y los niveles de complemento (C3, C4) ayudan a determinar actividad del LES. Los anticuerpos anti proteína P ribosomal tienen un uso limitado debido a su baja sensibilidad y escasa disponibilidad. Los anticuerpos antineuronales también son de utilidad limitada, pero pueden ayudar en casos de cefalea o convulsiones con RNM alterada.[142,143]Los anticuerpos antigangliósidos[144] y otros anticuerpos no están disponibles para su uso en clínica.

Por otra parte, la evaluación cognitiva con pruebas validadas permite calificar el trastorno y evaluar la terapia[145], por lo que son necesarias tanto en disfunción cognitiva como en los estados confusionales agudos y enfermedad psiquiátrica.

El estudio de líquido cefalorraquídeo está indicado para descartar infecciones del SNC, pero no permite distinguir

entre los distintos tipos de MNLES ni diferenciar de otras causas no lúpicas. En caso de cuadros desmielinizantes es obligatorio el análisis de bandas oligoclonales.(146,147) El electroencefalograma sólo ha demostrado ser de utilidad en casos de manifestaciones convulsivas, con sensibilidad y especificidad sobre el 80%, pero tiene índices muy inferiores en casos de manifestaciones focales, puede encontrarse anormal en un 60% a 70% y ayuda a evaluar las recurrencias y a monitorizar la terapia anticonvulsivante. La electromiografía y velocidad de conducción tienen indicación en los casos de neuropatías periféricas y para distinguir neuropatías desmielinizantes de las axonales. (140)

La ecografía transcraneana ha sido útil para la detección de microémbolos, con sensibilidad y especificidad de alrededor de 93%; sin embargo, su utilidad disminuye en casos de AVE agudos o en convulsiones (151,152) La resonancia nuclear magnética tradicional es el examen de elección en MNPLES, con mejores resultados que la tomografía axial computarizada. Su mayor utilidad está en descartar infección, tumores, abscesos y eventos focales o difusos; su sensibilidad decae en eventos agudos.(138)

Las lesiones de tamaño mediano, múltiples y bihemisféricas tienen una mayor especificidad en MNPLES, pero no son patognomónicas. Hallazgos compatibles con atrofia cerebral son frecuentes en pacientes con MNPLES (15% a 40%), aunque su especificidad es baja; tiene correlaciónpositiva con factores de riesgo como edad, duración de la enfermedad, HTA, valvulopatías y SAF y con la dosis acumulativa de glucocorticoides.(153,154)

La secuencia DWI puede mejorar la sensibilidad mostrando alteraciones en pacientes con RNM convencionales normales. Puede detectar tempranamente lesiones isquémicas agudas y discriminar entre lesiones recientes y antiguas.(155)

Los resultados de la RNM también se pueden mejorar con la espectroscopía, que aumenta la sensibilidad y la posibilidad de cuantificar la magnitud de las lesiones.(156)

Estudios funcionales como el SPECT permiten detectar déficits en regiones frontales, parietales y temporales, tanto focales como difusas.

La realización de PET/FDG, si bien puede mejorar la sensibilidad de RNM detectando déficit de perfusión y déficit metabólico, tiene un costo mayor y altas dosis de radiación, por lo que su uso es excepcional.(157)

El tratamiento de una MNPLES es un desafío y puede ser diferente según su naturaleza trombótica o inflamatoria. Así si la MNPLES se debe a un fenómeno inflamatorio como meningitis aséptica, neuritis óptica, mielitis transversa, neuropatía periférica, convulsiones, psicosis y estado confusional agudo, la intervención mejor evaluada son los glucocorticoides, especialmente la metilprednisolona con o sin otro inmunosupresor como azatioprina o ciclofosfamida.(158,159) En aquellos casos más severos podrían intentarse intervenciones como plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa o rituximab.(160,162) En aquellas MNPLES de origen trombótico relacionadas a SAF se recomiendan los antiagregantes plaquetarios (aspirina) y la anticoagulación. En las otras manifestaciones asociadas a SAF, como corea, neuritis óptica isquémica y mielopatía refractaria, han sido usadas ambas.(163.165) Si bien no hay datos provenientes de estudios prospectivos, datos obtenidos de cohortes sugieren un potencial beneficio de los antiagregantes plaquetarios en los pacientes lúpicos con títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos sin las manifestaciones del SAF.(166,168)

En la revisión Cochrane de 2011 se analizó el efecto de ciclofosfarnida y corticoides en MNPLES, se demostró que los sujetos del grupo de ciclofosfarnida lograban a los 24 meses mejoría significativa en score SLEDAl, número de convulsiones, EEG, retiro de glucocorticoides y adherencia al tratamiento. El número pequeño de estudios y el reducido tamaño de la muestra no permitieron extraer conclusiones definitivas. (169)

Recomendación 10

El diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES debe incluir un adecuado abordaje clínico y el uso de exámenes de laboratorio, pruebas cognitivas y de imágenes, como la RNM **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A)**. Si la causa de la manifestación es inflamatoria, el tratamiento con corticoides e inmunosupresores es beneficioso **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A).** Si la causa es trombótica, la anticoagulación y los antiagregantes plaquetarios son de utilidad **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).**

11. LES Y síndrome antifosfolipídico (SAF)

¿Cuáles son las bases para sospechar, diagnosticar y tratar el SAF secundario a LES?

El SAF es una condición protrombótica adquirida, mediada por autoanticuerpos, que puede acompañar al LES en cerca de un 30% de los casos y amerita consideraciones especiales de diagnóstico y tratamiento. En la mitad de los casos el SAF coexiste con otra enfermedad, especialmente con LES, denominándose SAF secundario; pero también puede existir como entidad única, lo que se denomina SAF primario.

Se han establecido criterios de clasificación basados en el cuadro clínico y en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (ac-AFL) (Criterios revisados de Sydney).(170)

Criterios de clasificación (170)
Criterios clínicos:

1. Trombosis: Uno o más episodios de trombosis venosa o arterial o de vaso pequeño, en cualquier órgano o tejido. Confirmada por criterios objetivos y validados.

2. Morbilidad de embarazo:

a) Una o más muertes fetales con más de 10 semanas de gestación, con morfología fetal normal.

b) Uno o más nacimientos prematuros, antes de 34 semanas de gestación, de un niño morfológicamente normal, debido a eclampsia/preeclampsia o insuficiencia placentaria

c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos de causa no explicada antes de 10 semanas de gestación, habiéndose excluído alteraciones cromosómicas en ambos padres y alteraciones anatómicas u hormonales en la madre.

Criterios de laboratorio:

a) Presencia de anticoagulante lúpico en el plasma, en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas.

b) Presencia de anticuerpos anticardiolipinas clase IgG y/o IgM, en suero o plasma, en títulos moderados u altos, en dos o más ocasiones, separadas por 12 semanas.

c) Presencia de anticuerpo anti beta 2 glicoproteína I clase IgG o IgM en suero o plasma, en títulos mayores al percentil 99%, presentes en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas.

Las detecciones deben ser realizadas con técnicas y/o criterios estandarizados.

Consideraciones para la clasificación

1. Debe cumplirse al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

2. No clasificar como SAF si hay menos de 12 semanas o más de cinco años entre la prueba de laboratorio positiva y la manifestación clínica.

3. La presencia de otros factores de trombofilia, heredados u adquiridos, no descarta el diagnóstico.

Los pacientes con SAF pueden tener además manifestaciones clínicas que no están incluidas en los criterios de clasificación[171,172]livedo reticularis, ulceraciones cutáneas, lesiones cutáneas que semejan vasculitis, trombocitopenia, enfermedad cardíaca (insuficiencia/estenosis mitral y/o aórtica; engrosamiento valvular), manifestaciones neurológicas no trombóticas (migraña, epilepsia, mielitis transversa), manifestaciones renales (microangiopatía trombótica de arteriolas o capilares glomerulares). Otra forma de expresión es el SAF catastrófico (SAFC), entidad grave de alta mortalidad, debida a trombosis simultánea o que ocurre en el plazo de días en diferentes órganos y con falla multiorgánica sistémica.

En ciertos casos puede ser difícil diferenciar SAF secundario de SAF primario[173] ya que existen manifestaciones clínicas que les son comunes, como proteinuria, pleuritis, trombocitopenia, anemia hemolítica y convulsiones. A su vez, los ANA pueden estar presentes en el SAF primario, pero no así los anticuerpos anti ENA ni los anti DNA.

La persistencia en el tiempo de los ac-AFL es importante para el diagnóstico, ya que otras situaciones, como algunas infecciones, pueden dar positividad en forma transitoria. La frecuencia de ac-AFL en el LES varía entre 16% y 55% en las distintas series; algunos autores recomiendan determinarlos en forma rutinaria; a veces pueden estar asociados a la actividad de la enfermedad. También pueden presentarse sin la existencia de fenómenos trombóticos aparentes. Para muchos autores la presencia de ac-AFL, principalmente anti beta 2 GPI, se asocia a futura trombosis y ateroesclerosis prematura, por lo que sería de beneficio usar en ellos aspirina en dosis bajas y terapia con estatinas.

El SAF puede tener efecto en la expresión del LES, puede exacerbar, por ejemplo, una glomerulonefritis lúpica por agregar complicaciones como infarto renal, trombosis de arteria o vena renal. Los ac-AFL también parecen contribuir a las manifestaciones neurológicas del LES como convulsiones, accidentes vasculares y mielitis transversa, y a la hipertensión pulmonar del LES. De los SAFC reportados, la mitad tiene LES o Lupus like, que estando inactivos, han sido gatillados por alguna infección o cirugía; este grupo de pacientes tiene una alta mortalidad.

El tratamiento del SAP[166-168, 174] tiene dos pilares fundamentales: antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. No se usan corticoides ni inmunosupresores en el SAF primario; si, en el secundario a LES.

La prevención primaria de trombosis en pacientes con ac-AFL positivos persistentes es aún tema de debate. Sin embargo, la mayoría de autores preconizan uso de dosis bajas de aspirina (81-100 mg/d) y/o hidroxicloroquina en LES. También hay que considerar en la prevención primaria la corrección de otros factores de riesgo de trombosis, como uso de anticonceptivos, hipertensión arterial, diabetes mellitus, elevación de LDL colesterol, disminución de colesterol HDL, tabaquismo, sobrepeso, sedentarismo, entre otros.

En la prevención secundaria de trombosis se utiliza anticoagulación prolongada, muchas veces de por vida. El INR adecuado es también motivo de discusión. Se sugiere un INR >2,5 siempre, e INR >3 en casos de trombosis arterial y trombosis recurrentes y a veces asociado a aspirina. También está indicada la profilaxis en periodos de riesgo, como las intervenciones quirúrgicas o la inmovilización prolongada.

La prevención de la recurrencia de muerte fetal en pacientes con historia previa es con aspirina en dosis bajas y heparina, preferentemente de bajo peso molecular. Pacientes previamente anticoaguladas que se embarazan deben reemplazar warfarina por heparina durante el primer trimestre. En pacientes embarazadas o con historia de aborto espontáneo de un embarazo menor de 10 semanas, hay debate, pero la mayoría indica aspirina en dosis bajas.

En SAFC se usa anticoagulación, corticoides, plasmaféresis[175, 176] gamaglobulina endovenosa.[177] y en forma anecdótica, rituximab o trasplante de células madre. [178]

Recomendación 11

Sospechar y estudiar un SAF en todas las pacientes con LES que presenten trombosis, abortos a repetición, mortinatos o partos prematuros. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, sin cuadro clínico de SAF, se pueden usar bajas dosis de aspirina **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B).** En pacientes con SAF y trombosis aguda se debe iniciar heparina, posteriormente cambiar a warfarina; la duración del tratamiento es indefinida **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A).** En pacientes embarazadas con SAF se deben usar aspirina y heparina **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A).**

12. LES y embarazo

¿Está contraindicado el embarazo en una paciente lúpica y cuáles son los riesgos para la madre y el feto?
Se considera que la fertilidad en la mujer con lupus es normal, por lo que un embarazo es probable. Sin embargo, es necesario que éste sea planificado, ya que existen mayores riesgos para la embarazada con lupus y el feto. [179,181]

Las condiciones básicas para planificar un embarazo en la paciente lúpica son:

- Información adecuada para una decisión responsable.
- Evaluación y seguimiento multidisciplinario.
- Inactividad del LES a lo menos seis meses, idealmente un año.
- Función renal normal o sólo discretamente alterada: creatinina <1,50 mg%, *clearance* de creatinina >a 50 ml/m y albuminuria <3 g/24 horas.
- Ausencia de compromiso neurológico.
- Determinación de anti DNA y C3/C4.
- Determinación de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína I).
- Determinación de anticuerpos anti Ro y anti La por la implicancia que tienen en el lupus neonatal
- Mantención de terapia esteroidal según cuadro clínico.
- Mantención de la hidroxicloroquina.

Dificultades en el manejo de la embarazada con LES
1. Influencia del embarazo sobre LES.

a) Reactivación del LES.
En el embarazo el LES puede reactivarse, lo que se ha relacionado al grado de actividad de la enfermedad previo al embarazo. La reactivación puede aparecer en cualquier momento, especialmente en el primer trimestre y puerperio. [182,183]

b) Diagnóstico diferencial con preeclampsia/eclampsia (Pre-E).

Es difícil diferenciar entre actividad lúpica y Pre-E, ya que comparten manifestaciones; además, la Pre-E es más frecuente en el LES que en la población general, especialmente si existe nefropatía. [184,185] En la actividad lúpica puede aparecer proteinuria, hematuria, leucocituria, cilindruria (celulares), disminución de C3/C4, positivización o elevación de anticuerpos anti DNA; convulsiones y otras manifestaciones clínicas de actividad lúpica con o sin HTA; en la Pre-E aparece HTA y puede haber convulsiones, proteinuria pura, no se aprecian cilindros en la orina, no responde a la terapia del LES y remite después del parto.[187]

2. Influencia del LES sobre el embarazo

a) Pérdida fetal
La frecuencia de abortos es mayor en el lupus que en la población general y se relaciona con la actividad lúpica, SAF, compromiso renal y antecedentes de abortos previos.

b) Parto prematuro
Se relaciona con la actividad lúpica, la actividad serológica y también con la HTA, pre-eclampsia, distress fetal y la rotura prematura de membranas.[183]

e) Lupus neonatal
Se relaciona con la presencia en la madre de anticuerpos anti Ro y anti La. Se caracteriza principalmente por bloqueo aurículo-ventricular completo (BCC) o parcial, *rash* discoide, foto sensibilidad, citopenias, hepatoesplenomegalia, miocarditis, pericarditis.

Manejo del embarazo y LES
Se considera importante realizar:

a) Monitorización de la actividad del LES y monitorización del crecimiento fetal con ecografía cada cuatro u ocho semanas según la paciente individual.

b) Tratamiento farmacológico del LES según su actividad y la clasificación de seguridad de la *Food and Drug Administration(FDA)*[186], equilibrando el riesgo de la actividad del LES y del fármaco utilizado para la madre y el feto, con el eventual beneficio del medicamento para ambos, utilizando las dosis mínimas necesarias (Anexo 2: Categorías para el uso de fármacos en el embarazo).

Principales fármacos

Antiinflamatorios no esteroidales (AINES). Riesgo B. Pueden usarse durante los dos primeros trimestres, pero evitarlos en el tercero porque inhiben el cierre del *ductus arteriosus*.[187] La aspirina <100 mg/día no interfiere la agregación plaquetaria fetal o flujo sanguíneo en el *ductus*.

La mayoría de los AINES pueden usarse durante la lactancia, pero tienen asociación con ictericia o *kernicterus*.[189] Preferir los de vida media corta.

Glucocorticoides. Riesgo B

Son más seguros aquellos metabolizados en la placenta: prednisona, prednisolona, metil prednisolona, hidrocortisona. Aún así, se deben evitar dosis equivalentes >20 mg/día de prednisona por el riesgo de preeclampsia o diabetes gestacional.[187]

La dexametasona y betametasona atraviesan la barrera placentaria, actuando sobre el feto, y están indicados en miocarditis y pericarditis fetal dellupus neonatal.

La concentración de los corticosteroides en la leche materna es baja. Se consideran seguras dosis equivalentes < 20 mg/día de prednisona. [190]

Antimaláricos. Riesgo C

La hidroxicloroquina se considera segura durante el embarazo, ya que disminuye el riesgo de reactivación del LES y mejora el pronóstico de la nefritis. El riesgo de su suspensión es mayor que el riesgo hipotético para el feto. [189] Se la considera segura durante la lactancia.

Azatioprina. Riesgo D

Puede provocar parto prematuro, bajo peso al nacer, ictericia y distress respiratorio. Sólo se podría utilizar cuando es indispensable. Evitar su uso durante la lactancia.[182,183,189]

Ciclofosfarnida. Riesgo D

Contraindicada durante el embarazo, salvo riesgo materno vital y ausencia de terapia alternativa. Puede provocar disminución del crecimiento fetal, cierre prematuro de las suturas craneales, anormalidades auditivas, alteración del número y forma de los dedos y anomalías de los vasos coronarios. [189,191] Se excreta por la leche materna. No usar durante la lactancia.

Micofenolato de mofetil. Riesgo D

Evitarlo durante el embarazo. Se describen malformaciones fetales de cuerpo calloso y dedos.[183,189] No usar durante la lactancia.

Ciclosporina A. Riesgo D

Poca experiencia en su uso; se ha descrito que provoca disminución del crecimiento fetal.[182,189] Evitarla durante el embarazo. No usar durante la lactancia.

Inmunoglobulina intravenosa. Riesgo C

Puede ser útil en el compromiso hematológico y renal severo. No se han descrito malformaciones congénitas en humanos. [183]

Rituximab. Riesgo C

Escasas comunicaciones sobre su uso en embarazo lúpico.

Se han descrito casos de linfopenia neonatal transitoria. No se aconseja su uso. Indicar sólo si no hay otra opción. No usar durante la lactancia.

Metotrexato (MTX). Riesgo X

Contraindicado su uso. Tiene efecto teratogénico. Medidas anticonceptivas durante su uso y suspender al menos cuatro meses antes de la concepción. [189,192] Contraindicado en la lactancia.

Leflunomida. Riesgo X

Su uso está contraindicado, con similares reparos que el MTX.[189] En caso de uso previo y reciente, podría eliminarse utilizando colestirarnina.

Situaciones especiales o críticas

1. Embarazo no planificado en presencia de actividad lúpica. Evaluar actividad del LES, especialmente la función y actividad renal. Solicitar anticuerpos antifosfolípidos, anti Ro y La. Control en conjunto con ginecoobstetra y, si es necesario, con nefrólogo.

2. Embarazo en presencia de anticuerpos anti Ro y La. En un 2% a 5% de los casos puede aparecer lupus neonatal; la posibilidad sube a 20% en el embarazo siguiente. [193] Conducta: Ecografía semanal entre las semanas 16 a 24 para pesquisar aparición de BCC. Flujometría Doppler feto-placentaria: la ausencia de flujo diastólico es de mal pronóstico. Perfil biofísico: movimientos, respiración, líquido amniótico. Si el bloqueo es reciente o se asocia a miocarditis, falla cardiaca congestiva o hidrops fetal se puede usar dexametasona, la que no es metabolizada por la placenta y actúa a nivel fetal. En casos de hidrops fetal severo se preconiza el uso de plasmaféresis.[193,194))

3. Embarazo en presencia de hipertensión arterial y proteinuria. Los antihipertensivos de elección son la alfametildopa y el labetalol a dosis habituales. Están contraindicados los inhibidores de ECA. Si es necesario, pueden ser usados nifedipina y diuréticos de asa. Los betabloqueadores han sido asociados con disminución del crecimiento intrauterino.[195]

4. Embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos **(Ver Recomendación 9).**

Preparto y cuidados obstétricos hacia el final del embarazo

El embarazo planificado debe llegar a su término normalmente. La vía de parto es un criterio obstétrico, ya que el LES no es indicación de cesárea. [184]

Lactancia
Contraindicada sólo si se usan agentes citotóxicos, AINES de vida media larga o altas dosis de corticoides.

Terapia de reemplazo hormonal
Terapia de reemplazo hormonal (TRH). Ponderar su uso con el riesgo potencial, aunque bajo, de reactivación lúpica.[196,198] Contraindicada en presencia de ac-AFL, SAP, tromboembolismo, síndrome nefrótico, obesidad o tabaquismo.

Anticoncepción

Preferir los métodos de barrera. Los dispositivos intrauterinos deberían evitarse por el riesgo de infecciones y menometrorragias. Pueden prescribirse anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos o sólo progestágenos. Están contraindicados si hay actividad, presencia de ac-AFL, antecedentes de trombosis, SAP o síndrome nefrótico.([182)

Recomendación 12

El embarazo en el LES no está contraindicado si la enfermedad está inactiva por más de seis meses y no existe compromiso renal severo, aunque puede haber mayor riesgo para la madre y el feto, como preeclampsia y abortos **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: B)**. El uso de hidroxicloroquina, prednisona y aspirinas en dosis bajas es aceptable en la embarazada lúpica **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: A).** El uso de inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida debe evitarse; aunque excepcionalmente puede considerarse su utilización evaluando el riesgo-beneficio de su uso, determinado por la gravedad de la enfermedad y el riesgo de daño al feto **(GRADO RECOMENDACIÓN: D)**.

13. LES en niños

Cuáles son las consideraciones más importantes para el diagnóstico y tratamiento de un niño con LES?

El LES en niños o LES pediátrico (LESp) es una de las afecciones auto inmunes más frecuentes, después de la Artritis Idiopática Juvenil. Sus manifestaciones clínicas son semejantes a las de los adultos, aun cuando algunos trabajos señalan que al comienzo hay un mayor compromiso renal, presencia de fiebre, corea, linfadenopatía y anticuerpos anticardiolipina. La edad promedio de inicio de la enfermedad fluctúa entre los 10-12 años y suele comenzar con compromiso del estado general, eritema malar y artralgias/artritis. Sin embargo, algunas manifestaciones no habituales como gastrointestinales (peritonitis, pancreatitis, vasculitis mesentérica), anemia hemolítica y/o púrpura trombocitopénica idiopática pueden ocurrir con frecuencia. La presencia de compromiso renal severo (30%-60%) constituye uno de los principales marcadores de morbilidad y mortalidad en niños con LESp. [199,200]

La heterogeneidad clínica del LESp hace difícil su sospecha en un comienzo, razón por la cual la Academia Americana de Reumatología (ACR) ha establecido criterios que pueden ser útiles para que el pediatra sospeche esta enfermedad y pueda derivarlo al reumatólogo infantil. Estos criterios se refieren fundamentalmente a la enfermedad en adultos, por lo que su validación en niños no está suficientemente establecida; salvo una publicación que corrobora su utilidad en pediatría. [201]

El tratamiento del LESp depende de la gravedad de sus manifestaciones clínicas, por lo que el médico debe identificar si está en presencia de un LESp leve a moderado o ante un cuadro severo con compromiso de órganos vitales. En el caso de los cuadros leves, los corticoides en dosis bajas (0,25-0,50 mg/kg/día) junto con hidroxicloroquina es muy recomendable, ya que ésta además disminuye algunas comorbilidades.[202] La fotoprotección y la suplementación de calcio son fundamentales.

En los casos de compromiso renal se debe recurrir a corticoides en dosis altas (1-2 mg/kg/día) a pesar de sus efectos adversos, combinados con agentes inmunosupresores, manteniéndose por ahora el esquema clásico de ciclofosfamida en bolos mensuales y luego trimestrales por un plazo de dos años, previa biopsia renal. De existir recaídas, otros inmunosupresores, como azatioprina o ciclosporina, pueden ser utilizados. El uso en niños de micofenolato de mofetil y la introducción reciente del rituximab para aquellos casos refractarios se encuentran en fase de evaluación.[87]

Es de suma importancia el manejo adecuado de comorbilidades, tales como la hipertensión arterial, dislipidemia, depresión, entre otras, razón por la cual es necesaria la atención por un equipo multidisciplinario, que incluya a reumatólogo infantil, nefrólogos, psiquiatras y otros.

Los niños con LESp leve a moderado deben ser evaluados por lo menos cada tres meses; en tanto, los casos severos deberían ser controlados inicialmente cada 30 días. Los controles deberán considerar tanto los aspectos clínicos como los de laboratorio. Es de suma importancia que fuera de evaluar la serología para el LESp, también se realicen mediciones para descartar compromiso de órganos (riñón, pulmón, corazón) y/o daño relacionado con la terapia. La sobrevida de los pacientes con LESp ha mejorado sustancialmente, pero hay que tener en cuenta que probablemente llegarán a la edad adulta con un rango de daño orgánico importante. [203]

Recomendación 13

El pediatra debe sospechar LES frente a un niño con artralgias/artritis, nefropatía, decaimiento sin otra causa aparente, lesiones cutáneas o fotosensibilidad. El paciente debe ser derivado a un reumatólogo/inmunólogo pediatra para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento. El abordaje debe ser multidisciplinario, en un centro experimentado **(GRADO DE RECOMENDACIÓN: D).**

5.DESARROLLO DE LA GUÍA

4.1 Grupo de trabajo: El Comité de MINSAL y la Sociedad Chilena de Reumatología, para la confección de esta Guía Clínica deLES, estuvo integrado por los siguientes especialistas en Reumatología y Medicina Interna o Pediatría.

Nombre	Dependencia
Daniel Pacheco Rodríguez (Coordinador)	Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja- Amarán
Aurelio Carvallo Valenzuela	Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital San Juan de Dios.
Lilian Soto Sáez	Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico, Universidad de Chile.
Francisco Radrigán Araya	Hospital Dr. Sótero del *Río.* Pontificia Universidad Católica de Chile.
Óscar Neira Quiroga	Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital del Salvador.
Patricia Abumohor Gidi	Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Clínica Las Condes.
Loreto Massardo Vega	Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Sonia Kaliski Kriguer	Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.
Benito González Martin	Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Luis Calvo Mackenna.
Carmen Hernández Vásquez	Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Hospital Regional Concepción.

4.2 Declaración de Conflicto de Intereses

Los autores no manifiestan tener conflicto de intereses.

4.3 Revisión sistemática de la literatura

Para la elaboración de esta guía el grupo de trabajo realizó reuniones de organización en las que se definieron los temas y recomendaciones. Posteriormente se designaron responsables en los temas fijados. Cada responsable o autor realizó una revisión sistemática de la literatura del tema designado mediante una estrategia de búsqueda común y con palabras clave de acuerdo al tema. La búsqueda se realizó en trabajos publicados hasta junio de 2011. Además de la revisión bibliográfica, se revisaron las siguientes guías clínicas:

1. EULAR recornmendations for the management of systemic Lupus erytematosus (SLE). Report of a Task Force of the European Standing Committee for Intemational Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). Ann Rheum Dis 2008; 67: 195-205.

2. Guidelines for referral and management of systernic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erithematosus guidelines. Arthritis Rheum 1999; 42(9): 1785-96.

3. EULAR recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1269-1274.

4. Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicaso Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).
Lupus Eritematoso Sistémico, 2011: 1-70

4.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones se realizaron de acuerdo a la evidencia encontrada por cada encargado, a través de comunicación vía electrónica y en reuniones de consenso del grupo de trabajo.

4.5 Validación de la guía

Se midió el grado de acuerdo respecto de las recomendaciones por el grupo de trabajo y por un grupo de pares independientes pertenecientes a la Sociedad Chilena de Reumatología y que además forman parte de unidades universitarias con programas acreditados en la formación de reumatólogos. Para la medición se utilizó una escala de 0 a 10 puntos. El promedio de estos resultados se puede observar en la Tabla 3.

4.6 Vigencia y actualización de la guía

El plazo estimado de vigencia: Tres años, desde el momento de su publicación.

TABLA l.

PREGUNTAS SELECCIONADAS PARA REALIZACIÓN DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

NIVEL DE ATENCIÓN

1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación
¿Cuál es el rol del médico general, médico familiar o no especialista y cuáles son los criterios de derivación de los pacientes con sospecha o diagnóstico de LES?
2. Rol del reumatólogo
¿Por qué debe ser enviado al reumatólogo un paciente con sospecha o diagnóstico de LES?

ABORDAJE GENERAL

3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES
¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y las alteraciones de laboratorio más importantes para sospechar y hacer un diagnóstico precoz de LES?
4. Pronóstico y gravedad
¿Cuáles son las manifestaciones o condiciones que definen a un LES como lupus leve a moderado o lupus grave?
5. Evaluación de actividad y daño en el LES
¿Cómo se pueden detectar la actividad y las recaídas del LES?
6. Patología asociada al LES (Comorbilidad)
¿Hay mayor riesgo de comorbilidad (enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, infecciones, neoplasias y otras) asociadas al LES o su terapia?
7. Fármacos que se utilizan en el LES y su toxicidad
¿Cuáles son las indicaciones y principales efectos adversos de los fármaco s más frecuentemente utilizados en el LES?

PRINCIPALES COMPROMISOS GRAVES DEL LES

8. Diagnóstico de la nefropatía lúpica
¿Cuáles son las bases del diagnóstico de la nefropatía lúpica?
9. Tratamiento de la nefropatía lúpica
¿Cuáles son los principales esquemas terapéuticos para la nefropatía lúpica?
10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES
¿Cuáles son las bases del diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES?
11. LES Y síndrome antifosfolipídico (SAF)
¿Cuáles son las bases para sospechar, diagnosticar y tratar el SAF secundario a LES?

SITUACIONES ESPECIALES

12. LES Y embarazo
¿Está contraindicado el embarazo en una paciente lúpica y cuáles son los riesgos para la madre y el feto?
13. LES en niños
¿Cuáles son las consideraciones más importantes para el diagnóstico y tratamiento de unniño con LES?

TABLA 2.

RECOMENDACIONES Y ENUNCIADOS RESPECTO AL ENFRENTAMIENTO CLÍNICO DE UN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, BASADOS EN EVIDENCIA Y OPINIÓN DE EXPERTOS

1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación

Si un médico general, médico familiar o no especialista sospecha o diagnostica un LES debe derivado al reumatólogo, en forma urgente si tiene criterios de gravedad (LES grave). Si el paciente tiene diagnóstico previo de LES, debe diferenciar si el motivo de la consulta se relaciona con el LES o su tratamiento o es por otra causa no relacionada. Si existe sospecha de reactivación, complicaciones terapéuticas o pérdida de controles debe derivarlo al especialista. Siempre debe realizar educación respecto a medidas generales y adherencia.

2. Rol del reumatólogo

El reumatólogo debería constituirse enel médico tratante del paciente con LES; debe confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y severidad de la enfermedad; realizar plan terapéutico, coordinar con otros especialistas y hacer el seguimiento del paciente.

3. Sospecha y diagnóstico precoz En pacientes con manifestaciones clínicas de LES (fiebre, artralgias/artritis, eritema malar, serositis, síndrome nefrótico, alteraciones neuropsiquiátricas y otras) simultáneas o aditivas se deben realizar exámenes complementarios, como un hemograma en búsqueda de citopenias; un examen de orina en búsqueda de proteinuria y signos de nefritis; y ANA en búsqueda de fenómeno autoinmune. En ese contexto, la presencia de ANA positivo hace muy sugerente el diagnóstico de LES e indica la pesquisa de autoanticuerpos más específicos de esta enfermedad (anti DNA, anti ENA).

4. Pronóstico y gravedad

Evaluar simultáneamente el cuadro clínico y de laboratorio para definir el pronóstico y gravedad del LES. Considerar como lupus leve o moderado a las manifestaciones generales, musculoesqueléticas y/o mucocutáneas, en un paciente con estabilidad clínica y sin complicaciones terapéuticas; y como lupus grave, a las que comprometen la función de órganos o suponen compromiso vital. Esta diferenciación influye en la urgencia de la derivación y en el manejo de la enfermedad.

5. Evaluación de actividad y daño en el LES

La actividad y recaídas del LES pueden detectarse observando la presencia o reaparición de sus manifestaciones clínicas y/o midiendo cambios en algunas pruebas de laboratorio general e inmunológico, los que han sido incluidos en instrumentos de evaluación global validados para hacerlos más objetivos. Es conveniente evaluar periódicamente el grado de actividad o de recaídas en el LES y el daño residual o persistente de la función de órganos.

6. Patología asociada al LES (Comorbilidad)

El paciente con LES tiene mayor riesgo de algunas patologías asociadas a su propia enfermedad o su tratamiento; éstas incluyen enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias, entre otras comorbilidades. Se recomienda la evaluación periódica de estos riesgos, la aplicación de medidas profilácticas y el tratamiento precoz de cada una de ellas.

7. Fármacos que se utilizan en el LES

Los fármacos que se utilizan en el LES son variados y su elección depende del grado de actividad y severidad de la enfermedad. En el LES leve a moderado se pueden utilizar corticoides en dosis bajas, antimaláricos o metotrexato; en los pacientes con LES grave se pueden utilizar corticoides en dosis altas, hidroxicloroquina e inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato de mofetil y, ocasionalmente, terapias de rescate.

Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos adversos de estas terapias.

8. Diagnóstico de la nefropatía lúpica

Para lograr una detección precoz de nefritis lúpica se debe hacer análisis de orina, medir proteinuria y realizar estudios de función renal en forma regular. Se debería practicar una biopsia renal fundamentalmente a los pacientes que presenten alteraciones significativas, sugerentes de actividad, refractariedad o recaídas no explicadas por otra causa.

9. Tratamiento de la nefropatía lúpica

El tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa (clases ID y IV) incluye una fase de inducción con corticoides en dosis altas, combinados con inmunosupresores como ciclofosfamida en pulsos por vía endovenosa mensual, o micofenolato mofetil, y una fase de mantención, con corticoides en dosis decrecientes e inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetil o ciclofosfamida. La ciclofosfamida parece tener mayor efectividad, pero mayor frecuencia de efectos adversos que micofenolato de mofetil en la inducción. Los pacientes con falla renal terminal pueden ser sometidos a trasplante renal con mejores expectativas de vida que con la diálisis.

10. Compromiso neuropsiquiátrico del LES

El diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES debe incluir un adecuado abordaje clínico y el uso de exámenes de laboratorio, pruebas cognitivas y de imágenes, como la RNM. Si la causa de la manifestación es inflamatoria, el tratamiento con corticoides e inmunosupresores es beneficioso; si la causa es trombótica, la anticoagulación y los antiagregantes plaquetarios son de utilidad.

11. LES Y síndrome antifosfolipídico (SAF)

Sospechar y estudiar un SAF en todas las pacientes con LES que presenten trombosis, abortos a repetición, mortinatos o partos prematuros. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, sin cuadro clínico de SAF, se pueden usar bajas dosis de aspirina. En pacientes con SAF y trombosis aguda se debe iniciar heparina, posteriormente cambiar a warfarina; la duración del tratamiento es indefinida. En pacientes embarazadas con SAF se deben usar aspirina y heparina.

12.LES Y embarazo

El embarazo en el LES no está contraindicado si la enfermedad está inactiva por más de seis meses y no existe compromiso renal severo, aunque puede haber mayor riesgo para la madre y el feto, como preeclampsia y abortos. El uso de hidroxicloroquina, prednisona y aspirinas en dosis bajas es aceptable en la embarazada lúpica. El uso de inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida debe evitarse, aunque excepcionalmente puede considerarse su utilización, evaluando el riesgo-beneficio de su uso, determinado por la gravedad de la enfermedad y el riesgo de daño al feto.

13.LES en niños

El pediatra debe sospechar LES frente a un niño con artralgias/artritis, nefropatía, decaimiento sin otra causa aparente, lesiones cutáneas o foto sensibilidad. El paciente debe ser derivado a un reumatólogo/inmunólogo pediatra para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento. El abordaje debe ser multidisciplinario, en un centro experimentado.

TABLA 3.

RECOMENDACIONES Y ENUNCIADOS. GRADO DE RECOMENDACIÓN SEGÚN EVIDENCIA Y GRADO DE ACUERDO (0-10) DE EXPERTOS

	Grado de Recomendación	Grado de acuerdo (N)	
		Autores (10)	Pares (5)
1. Rol del médico no especialista y criterios de derivación	D	9,6	9,0
2. Rol del reumatólogo	D	9,8	10

	Grado de Recomendación	Grado de acuerdo (N)	
		Autores (10)	Pares (5)
3. Sospecha y diagnóstico precoz	D	9,5	9,4
4. Pronóstico y gravedad	D	9,4	10
5. Evaluación de actividad y daño en el LES	B,C	9,6	9,8
6. Patología asociada al LES Y su tratamiento (Comorbilidad)	B,C	9,6	10
7. Fármacos que se utilizan en el LES	A,B,D	9,6	9,2
8. Diagnóstico de la nefropatía lúpica	B	9,3	9,2
9. Tratamiento de la nefropatía lúpica	A,B	9,8	9,4
10. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.	A,B	9,7	10
11. LES Y síndrome antifosfolipídico	A,B	9,3	9,2
12. LES Y embarazo	A,B,D	9,4	9.0
13. LES en niños	D	9,7	9,3
Grado de acuerdo global	-	9,62	9,53

ANEXO 1.
ABREVIATURAS Y GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACR	Academia Americana de Reumatología
AINE	Agentes antiinflamatorios no esteroides
ANA	Anticuerpos antinucleares
AZT	Azatioprina
CFF	Ciclofosfamida
DWI	Diffusion weighted Imaging
EA	Enfermedad ateroesclerótica
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
FRCV	Factores Riesgo Cardiovascular
FDA	Food and Drug Administration
GLADEL	Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus
HCQ	Hidroxicloroquina.
LES	Lupus eritematoso sistémico
LESp	Lupus eritematoso sistémico pediátrico
MFM	Micofenolato de mofetil
MTX	Metotrexato
NCEP ATPIII	Programa Nacional de Educación en Colesterol y Panel de Tratamiento del Adulto
OMS	Organización Mundial de la Salud
SAF	Síndrome antifosfolípido
SNC	Sistema Nervioso Central

ANEXO 2.
NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN UNIVERSIDAD DE OXFORD

1a	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (EnCAs) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables en la misma dirección)
1b	EnCAs individuales con intervalos de confianza (lC) estrechos
1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica, pero no por la experimentación
2a	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes con homogeneidad (que incluyan estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
2b	Estudios de cohortes individuales o EnCAs de mala calidad (seguimiento <80%)
2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos
3a	Revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles con homogeneidad (que incluyan estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
3b	Estudios de casos y controles individuales
4	Series de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad
5	Opiniones de expertos sin valoración crítica explícita

De acuerdo a lo anterior se originan los siguientes grados de recomendación:

GRADO A= Estudios tipo 1a, 1b, 1c.
GRADO B= Estudios tipo 2a, 2b, 2c, 3a, 3b.
GRADO C = Estudios tipo 4
GRADO D= Estudios tipo 5.

ANEXO 3.

CATEGORÍAS PARA EL USO DE FÁRMACOS EN EL EMBARAZO

Categorías FDA	**Riesgo TERIS**
A: estudios controlados en humanos no demuestran riesgo	N: Ninguno; N-Min: ninguno-mínimo
B: No hay evidencias de riesgos en humanos, pero no hay estudios controlados en humanos	Min: mínimo
C: Riesgo en humanos no establecido	U: indeterminado
D: Evidencia positiva de riesgo a humanos de estudios humanos o animales	Min-S: mínimo-pequeño
X: Contraindicado en embarazo	H: alto

Nota: No existe equivalencia FDA para los riesgos TERIS
S: pequeño, S - Mod: pequeño-moderado y Mod: moderado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boumpas DT. Austin HA. 3rd. Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythernatosus, emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann Intern Med 1995; 122(12):940-50.

2. Boumpas DT. Fessler BJ. Austin HA. et al. Systemic lupuserythematosus. emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease. the antiphospholipid antibody syndrome. pregnancy and hormonal therapy morbidity and mortality, and pathogenesis. Ann Intern Med 1995; 123(1):42-53.

3. Jonsson H. Nived O. Sturfelt G. Silman A. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a definen populalion using multiplesources of retrieval. Br J Rheumatol1990; 29(3):185-8.

4. Pons-Estel BA. et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1.214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among Hispanic. Medicine 2004; 83:1-17.

5. Massardo L. Martinez ME. lacobelli S. et al. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1994; 24 (1): 1-11.

6. Abu-Shakra. et al. J Rheumatology 1995:1259; Urowitz. Wallace Dubois 2001.

7. American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arthitis Rheum 1999; 42 (9): 1785-1796.

8. Wallace DJ. Improving the prognosis of SLE without prescribing lupus drugs and the primary care paradox. Lupus 2008; 17(2):91.

9. Firestein: Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Edition. Elvesier Inc. Cap 98.

10. Rheumatology, second edition. John II. Klippel. Paul A. Dieppe. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical features. Seventh Chapter. pp. 1. 2.

11. Hedrich CM. Early onset systemic lupus erythemathosus: differential diagnosis. Clinical presentation and treatment options. Clinical Rheumatol 2011; 30(2):275-83.

12. Muscal E. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. Neurol Clin 2010; 28(1):61-73.

13. Rovenska J. Systemic lupus erythematosus in the elderly Autoimmun Rev 2008; 7(3):235-9

14. Lalani S. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study J Rheumatol 2010; 37(1):38-44.

15. Smith PP. Systemic lupus erythematosus, clinical presentations. Autoímmun Rev 2010; (1):43-5.

16. Hochberq Me. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.

17. Mok CC. Lee KW. Ho CT et al. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(4):399-406.

18. Karassa FB. loannidis JP. Boki KA. et al. Predictors of clinical outcomeand radiologic progression in patients with neuropsychiatry manifestations of systemic lupus erythematosus, Am J Med 2000; 109(8):628-34.

19. Cook RJ. Gladman DD. Pericak D. Urowitz MB. Prediction ofshort-term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. J RheumatoI2000; 27(8): 1892-5.

20. Kasitanon N. Louthrenoo W. Sukitawut W. Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. Asian Pac J Allergy Immunol2002; 20(2):85-91.

21. Mikdashi J. Handwerger B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus, data from the Maryland lupus cohort. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(12): 1555-60.

22. Cervera R. Khamashta MA. Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythernatosus during a 10-year period a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1.000 patients. Medicine(Baltimore) 2003; 82(5):299-308.

23. Bujan S. Ordi-Ros J. Paredes J. et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survíval of a cohort of Mediterranean patients. Ann Rheum Dis 2003; 62(9):859-65.

24. Manger K. Manger B. Repp R. et al. Definition of risk factors for death,end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2002; 61(12): 1065-70.

25. Abu-Shakra M. Urowitz MB. Gladman DD. Gouqh J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus, Results from a single center. II. Predictorvariables for mortality. J Rheumatol1995; 22(7): 1265-70.

26. Reveille JD. Bartolucci A. Alarcon GS. ProQnosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. ArthritisRheum 1990; 33(1)37-48.

27. Mok Ce. Lau CS. Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol2001; 28(4):766-71.

28. MacGowanJR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. Rheumatology (Oxford) 2002; 41 (9):981-7.

29. Petri M. Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26(2):199-213.

30. Toloza SM. Roseman JM. Alarcon GS. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXII. Predictors of lime lo the occurrence of initial damage. Arthritis Rheum 2004; 50(10):3177-86.

31. Cervera R, Khamashta MA. Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period A multicenter prospective study of 1.000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore) 1999; 78(3):167-75.

32. Yamamoto AM. Amoura Z. Johannet C, et al. Quantitative radioligandassays using de novosynthesized recombinant auto antigens in connective tissue diseases, new tools to approach the pathogenic significance of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. Arthritis Rheum2000; 43(3):689-98.

33. Tapanes FJ. Vasquez M. Ramirez R. et al. Cluster analyses of antinuclearauto antibodies in the prognosis of SLE nephropathy, are anti-extractable nuclear antibodies protective? Lupus 2000; 9(6):437-44.

34. Lopez-Longo FJ, Monteagudo 1, Gonzalez CM, Grau R, Carreno L. Systemic lupus erythematosus: clinical expression and anti-Ro/SS - aresponse in patients with and without lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus. Lupus 1997; 6(1):32-9.

35. Lim CS. Chin HJ. JungYC. et al. Prognostic factors of diffuse proliferative lupus nephritis. ClinNephro11999; 52(3): 139-47.

36. Mosca M. Bencivelli W. Neri R. et al. Renal flares in 91 SU: patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. Kidney Int 2002; 61(4): 1502-9

37. Illei G, Takada K. Parkin D. et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies, Arthritis Rheum 2002; 46(4):995-1002.

38. Taccari E. Sili Scavalli A. Spadaro A. et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. Clin Exp Rheumato11994; 12(1):23-8.

39. Waterloo K, Omdal R. Sjoholm H. el al. Neuropsychological dysfunctionin systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. J Neurol 2001; 248(7):595-602.

40. Schwartz MM. Lan SP. Bonsib SM. Gephardt GN. Sharma HM. Clinical outcome of three discrete histology patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis, Am J Kidney Dis 1989; 13(4):273-83.

41. Stoll T. Sutcliffe N. Mach J. Klaghofer R and Isenberg D. Analyses of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus - a 5 year prospective study Rheumatology 2004; 43: 1039-1044.42.

42. Firestein. Activity and damage index in Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th Ed.

43. The American College of Rheumatology Response Criteria for Systemic Lupus erythematosus Clinical Trials. Measures of Overall Disease Activity. Arthritis Rheum 2004; 50(11):3418-26.

44. Bertsias G, LoannidisJP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erithematosus (SLEI. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT), Ann Rheum Dis 2008; 67: 195-205.

45. Allen E, Farewell *v.* lsenberg D and Gordon C. A statistical analysis of the interrelationships between disease activity in different systems in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2006; 45:308-313.

46. Alarcon G, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, Uribe A, Toloza SM, et al. LUMINA Study. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1168-1174.

47. Gordon C. Sutcliffe N, Skan J, Sto 11 l, and lsenberg D. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. Rheumatology 2003; 42: 1372-1379.

48. Chec-Seng Yee. Farewell V*;* Isenberg D, et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index. A Reliable Tool for Assessment of systemic lupus Erythematosus Activity Arth Rheum 2006; (54):3300-3305.

49. Isenberg D, Rahman A, Allen E, Farewell V*,* et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2005; 44:902-906.

50. Bombardier C. Gladman D, Urowitz M, Caron D, Chang D and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. Arthr Rheum 1992; 35:630-640.

51. Jiménez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C. Sabio Sánchez J, et al. Guías Clínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Lupus Eritematoso Sistémico 2011: 1-70

52. Urowitz M, Gladman D, Toro B, et al. Changing patterns in mortalityand disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008; 35: 152-158.

53. Mok C. Kwok C. Ho L, et al. Life Expectancy, Standarized Mortality Ratios. and causes of Death in Six Rheumatic Diseases in Hong Kong, China. Arthritis Rheum 2011; 63:1182-9.

54. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2008; 26:572-79.

55. Mosca M, Tani C. Arinqer M, et al. European Ieague Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69:1269-1274.

56. Yasdany J, Panopalis P, Gillis J, et al. A Quality Indicator Set for Systemic lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 2009; 61 :370-377.

57. Skamra C. Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. Int J Clin Rheumatol 2010; 5:75-100.

58. Parker B, Bruce 1. The Metabolic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin N. Amer 2010; 36:81-97.

59. Manzi S, Meilahn L Rairie J, et al. Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic lupus Erythematosus. Comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol 1997; 145:408-415.

60. Salmon J, Roman J. Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus, Am J Med 2008 121; 53-58.

61. Shinjo S, Bonfá EWojdyla 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.

62. Wu P, Rhew L Dyer A, et al. 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Risk factors in Women with Systemic Lupus Erythematosus. ArthritisRheum 2009; 61: 1387-1395.

63. Schmajuk G, Yelin E, Chakravarty E, et al. osteoporosis Screening. Prevention and Treatment in Systemic Lupus erythematosus: Application of the Systemic Lupus Erythematosus Quality Indicators. Arthritis Care Research 2010; 62:993-1001.

64. Garcia M, Mendoza P, Escarcega R, et al. Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. IMAJ 2009; 11 :486-491.

65. Rodriguez R, Freire J, Canahs E. Glucocortlcold-Induced osteoporosis in rheumatic diseases. Clinics 2010; 65: 1197-1205.

66. Arriagada M, Arinoviche R, Amaral H, et al. Guías de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. Sociedad Chilena de Reumatología y Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. 2006.

67. National Osteoporosis Society & Royal Collage of Physicians Guidelines Working Group for Bone and Thoot Society Glucocorticoid-induced Osteoporosis: Guidelines for prevention and treatment. London. Royal College of Physicians 2002.

68. Grossman J, Gordon R, Ranganath V. et al American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocoticold-lnduced Osteoporosis. Arthritis Care & Res. 2010; 62:1515-1526.

69. Enberg M, Kahn M, Goity C. et al. Infecciones en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Rev Med Chile 2009; 137:1367-1374.

70. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, et al. Prophylactic antibiotic usage for Pneumocistis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide. a survey of US rheumatologist and review of the literature. J Clin Rheumatol 2008; 14:267-272.

71. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy in systemic lupus rheumatologist, what have we learned? Best Pract Res Rheumatol 2009; 23:539-547.

72. Chambers S, Rahman A, Isenberg D. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus. Rheumatologv (Oxford) 2007; 46:895.

73. Klippel j. Systemic lupus erythematosus management. In: Klippel JH, Dieppe PA (Ed). Rheumatology 2th ed. London. Mosby Internacional 1998; pp. 7.1.

74. Strand V. New therapies for systemic lupus erythernatosus. Rheum DisClin North Am 2000; 6(2):389.

75. Lander S, Wallace D, Weisman M. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. Lupus. 2002; 11(6):340.

76. Fessler B, Alarcon G, McGwin G, Jr. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. Arthritis Rheum 2005; 52(5): 1473-80.

77. Petri M, Lakatta C. Magder t. Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus. a longitudinal data analysis. Am J Med 1994; 96(3):254-9.

78. Randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. N Engl J Med 1991; 324(3): 150-4.

79. Tsakonas E, Joseph t. Esdaile JM, et al. A long-term study of Hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group, Lupus 1998; 7(2):80-5.

80. Marmor M, Carr R, Easterbrook M, Farjo A, Mieler W. American Academy of ophthalmology, Recommendations on screening for cloroquine and hydroxychloroquine retinopathy a report by the American Academy of ophthalmology, ophthalmology, 2002; 109: 1377-82.

81. Rahman P, Humprey-Murtos S, Gladman D, Urowitz MB. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. J Rheumatol 1998; 25:243-6.

82. Carneiro J. Sato E. Double-blind randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexato in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26: 1275-79.

83. Sanchez Y. Carvallo A. Uso de metotrexato en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev. Med Chile 2004; 132: 195-201.

84. Remer F. Weisman H. Wallace DJ. Benefits of leflunomide In systemic lupus erythematosus out patients. Lupus 2001; 10 SuppI.1:9.

85. Bootsma H. Spronk P. Derksen R. et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. Lancet 1995; 345: 1595-9.

86. Denburg S. Carbotte R. Denburg J. corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1994; 37(9):1311-20.

87. Austin H. 3rd. Klippel JH. Balow JE. et al. Therapy of lupus nephritis Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. EngI J Med 1986; 314(10):614-9.

88. Boumpas D. Ausun 11. 3rd. Vaughn EM. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephrites. Lancet 1992; 340(8822):741-5.

89. Houssiau F. Vasconcelos C. D'Cruz D. et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis: The Euro-Lupus Nephrites trial a Randomized Trial of low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. Arthritis Rheum 2002; 46(8):2121-31.

90. Ginzler E. Dooley M. Aranow C. el al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N EngI J Med 2005;353(21):2219-28.

91. Mak A. Cheak A. Tan J. et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. Rheumatology (Oxford) 2009; 48(8):944-52.

92. Pisoni C. Sanchez F. Karim Y. et al. Mycophenolate mofetil In systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. J Rheumatol 2005;32(6): 1047-52.

93. Riskalla M. Somners L Fatica R. McCune W. Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus, J Rheumatol 2003; 30(7): 1508-12.

94. Sharon E. Kaplan D. Diamond H. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azathioprine therapy N EngI J Med 1973; 288(3):122-4.

95. Griffiths B. Emery P. Ryan V. et al. The BILAG multí-centre open randomized controlled trial comparing cíclosporin vs. azathioprine in patientswith severe SLE. Rheumatology (Oxford) 2010; 49(4):723.

96. Bao H. Liu ZH. Xie HL,et al. successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy J Am soc Nephrol 2008; 19(10):2001.

97. Maier W. Gordon D. Howard R. et alintravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia, Arthritis Rheum 1990; 33(8): 1233.

98. Euler H. Schroeder J. Harten P. Zeuner R. Gutschmidt H. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1994; 37(12):1784.

99. Jónsdóttir T. Gunnarsson l. Risselada A et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. Ann Rheum Dis. 2008; 67(3):330.

100. Navarra S. Guzman R. Gallacher A. et al. Bliss-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011 Feb); 377(9767):721-31.

101. Dooley M, Clinical and laboratory features of lupus nephrites. In: Wallace D. Hahn B. eds. Dubois' Lupus Erythematosus, 7th ed. Philadelphia. PA\Williams &Wilkins 2007: 1112-30.

102. Valeri A. Radhakrishnan J. Estes D. et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis. a prospectivefive-year studyClin Nephrol 1994; 42(2):71-8.

103. Pisetsky D. Gilkeson G. SI. Clair E. Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and treatment, Med Clin North Am 1997; 81(1):113-28.

104. Boumpas D. Austin II. Fessler B. Balow J. KlippelJ. Lockshin M. Systemic lupus erythematosus, emerging concepts. Part 1: Renal. neuropsychiatric, cardiovascular. pulmonary and hematologic disease. Ann Intern Med 1995; 122(12):940-50

105. Font J, Cervera R. Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center, Semin Arthritis Rheum 2004; 33(4):217-30.

106. Donadio J. Hart G. Bergstralh E. Holley K. Prognostic determinantsin lupus nephrites. a long-term clinicopatholoqic study Lupus 1995; 4(2):109-15.

107. Mercadal L. Montcel S. Nochy D. et al. factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(10):1771-8.

108. Esdaile J. Abrahamowicz M. Mackenzie T. Hayslett J. Kashqarian M, The time-dependency of long-tem prediction in lupus nephritis. Arthritis Rheum 1994; 37(3):359-68.

109. Rzany B. Coresh J. Whelton PK. Petri M. Risk factors for hypercreatinemia in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1999; 8(7):532-40.

110. Waldman M. Appel GB. Update on the tratment of lupus nephritis. Kidney Int. 2006; 70: 1403.

111. Weening J. Agali V. Shwartz M. el al. The Classificationof Glomerulonephritis In Systemic Lupus Erythematosus Revisited. J Am soc Nephrol 2004; 15:241-250.

112. Yokoyama II. Wada T. Hara A. et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. Kidney Int 2004; 66(6)2382-8.

113. Zabaleta-Lanz M. Muñoz L. Tapanes F. Vargas-Arenas R. et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. Lupus. 2006; 15(12):845-51.

114. Wada Y. Ito S. Ueno M. Nakano M, el al. Renal outcome and predictors of clinical renalinvolvement in patients with silent lupus nephritis. Nephron Clin Pract 2004; 98(4):c105-11.

115. Flanc R. Robert M. Strippoli G. Chadban S. Kerr P. Atkins R. Treatmentof diffuse proliferative lupus nephritis. a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2004 (Feb); 43(2): 197-208.

116. Flanc R. Robert M. Strippoli G. Chadban S. Kerr P. Atkins R. treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev 2004(1):CD002922.

117. Contreras G. Pardo V. Leclercq B. el al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N EngIJ Med 2004; 350(10):971-80.

118. Lee Y. Woo J. Chol S. Ji J. Sonq G. Lee YH. el al. induction and maintenance therapy for lupus nephritis. a systematic review and meta-analysis Lupus 2010; 19(6):703-10.

119. Ramos-Casals M. Diaz-Lagares C. Soto-Cardenas M. Brito-Zeron P. et al. induction and maintenance therapy for lupus nephritis. a systematic review and meta-analysis. Clin Rev Allergy Immunol 2011 (jun). 40(3):159-69.

120. Austin H. Illei G. Membranous lupus nephritis. Lupus 2005; 14(1):65-71.

121. Pastén R. Massardo L. Rosenberg H. Radrigán F. Roessler E. Valdivieso A. Iacobelll S. Curso clínico de la nefropatía membranosa lúpica pura. Rev Méd Chile 2005; 133:23-32.

122. Mok C. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus a therapeutic enigma, Nat Rev Nephrol 2009 (Apr); 5(4):212-20.

123. Campbell R. Sangalli F. Perticucci E. et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensinII antagonist treatment in human chronic nephropathies. Kidney In 1 2003; 63(3):1094-103.

124. Mok C. Ying K. Lau C. et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial Am J Kidney Dis 2004; 43(2):269-76.

125. Houssiau F. Vasconcelos C. D'Cruz D. Sebastiani GD. et al. Early Response to Immunosuppressive Therapy Predicts Good Renal Outcome in Lupus Nephritis. Lessons from Long-Term follow-up of Patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. Arthritis Rheum 2004; 50(12):3934-40.

126. Ward M. Changes in the incidence of endstaqe renal disease due to lupus nephritis in the United States. 1996-2004. J Rheumatol 2009 (Jan); 36(1):63-7.

127. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, et al. The long-terrn prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2005; 4515):903-11.

128. Kang S, Chung B, Choi S, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. Korean J Intern Med 2011 (Mar); 26(1):60-7.

129. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, et al. tong-tem outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study Groupe Cooperatíf de Transplantation d'lle de France. Transplantation 1998; 66(8):1000-3.

130. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42:599-608.

131. Undermann A, Nolte J, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandmann- Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in SLE: a meta analysis, Semin Arth Rheum 2010; 19:1-11.

132. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Central nervous system Involvement in the antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 2003; 42:200-l3.

133. Hanly J, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol2009; 36:1449-59.

134. Mikdashi J, Handwerger B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus, data from the Maryland lupus cohort. Rheumatology (Oxford) 2004; 43:1555-60.

135. Toloza S, Uribe A, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in amultiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. Arthritis Rheum 2004; 50:3947-57.

136. Alarcon-Segovia D, Estanol B, Garcia-Ramos G, Villa AR. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. Clinical relevance in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Ann NY Acad Sci 1997; 823:279-88.

137. Gladman D, Urowitz M, Slonim D, et al. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2000; 27:2367-71.

138. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2007; 57: 1461-72.

139. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1990; 17:34-7.

140. Huynh C, Ho SL, Fong K, Cheung R, Mok C, Lau C. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus, J Clin Neurophysiol 1999; 16: 164-8.

141. Bersias G, Ioannidis J. Aringer M, Bolen E, et al. EULAR Recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. ARD 2011; 69:2074-82.

142. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association betvveen lupus psychosis and anti-ribosomal P proteln antibodies. N En¡¡1 J Med 1987; 317:265-71.

143. Yoshlo **1** Masuyama J, Ikeda M, et al. Quantification of antiribosomal PO protein antibodies by ELlSA with recombinant PO fusion protein and their association with central nervous systemic disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1995; 22:1681-7.

144. Galeazzi M, Annunziata P, Sebastiani G, et al. Anti-ganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus, clinical, serological and HLA class II gene association. European Concerted Action on the lnmunogenetics of SLE. J Rheumatol 2000; 27: 135-41.

145. Kozora E, Arciniegas D, Filley C, et al Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. Arthritis Rheum 2008; 59: 1639-46.

146. West S, Emien W, Wener M, Kotzin B. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. Am J Med 1995; 99: 153-63

147. Zhang X, Shu H, Zhang F, Tian X, Dong Y Cell-ELlSA detection of antineuronal antibodies in central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2007; 66:530-2.

148. Glanz B, Schur P, Khoshbin S. EEG abnormalities in systemic lupus erythematosus. Clin Electroencephalogram 1998; 29:128-31.

149. Andrade R, Alarcon G, Gonzalez LA, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus, data from LUMINA. a mulliethnic cohort (LUMINA LIV). Ann Rheum Dis 2008; 67:829-34.

150. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. Neurology 2004;63:1808-12.

151. Specker C, Rademacher J, Sohngen D, et al. Cerebral microemboli inpatients with antiphospholipid syndrome. Lupus 1997; 6:638-44.

152. Baizabal-Carvallo J, Cantu-Brito C, Garcia-Ramos G. Acute neurolupus manifested by seizures is associated with high frequency of abnormal cerebral blood flow velocities. Cerebrovasc Dis 2008; 25:348-54.

153. Sibbitt W. Schmidt P, Hart BL, Brooks W. FluidAttenuated Inversion Recovery (FLAIR) imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30: 1983-9.

154. Kozora E, West S, Kotzin B, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without over central nervous system disease. Arthritis Rheum 1998; 41:41-7.

155. Hughes M, Sundgren P, Fan X, et al. Diffusion tensor imaging in patients with acute onset of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a prospective study of apparent diffusion coefficient. fractional anisotropy values, and eigenvalues in different regions of the brain, Acta Radiol 2007; 48:213-22.

156. Axford J, Howe F, Heron C, Griffiths J. Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2001; 60: 106-11.

157. Castellino G, Padovan M, Bortoluzzi A, et al. Single photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation in SLE patients with and without neuropsychiatric involvement. Rheumatology (Oxford) 2008; 47:319-23.

158. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. AnnRheum Dis 2005; 64 62-5.

159. Feinglass E, Arnett F, Dorsch C, Zizíc TStevens M. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus, diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. Medicine (Baltimore) 1976; 55:323-39.

160. Bartolucci P, Bréchignac S, Cohen P, et al Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus a retrospective study on 10 patients. Lupus 2007; 16:817-22.

161. Milstone A, Meyers K, EliaJ. Treatment of acute neuropsychiatric lupus with intravenous immunoglobulin (IVIG): a case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2005; 24:394-7.

162. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheum Dis 2007; 66:470-5.

163. Ruiz-Irastorza G, Hunt B, Khamashta M. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum 2007; 57: 1487-95.

164. Tarr T. Lakos G, Bhattoa H, et al Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications In antiphospholipid antibody postt1ve lupus patients. Lupus 2007; 16:39-45.

165. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). JThromb Haemost 2005; 3:848-5.

166. Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F, Taub N, Hunt B, Hughes G. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N EngI J Med 1995; 332:993-7.

167. Hereng I. Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. Lupus 2008; 17:11-15.

168. Erkan D, Harrison M, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positiveindividuals. Arthritis Rheum 2007; 56:2382-91.

169. Trevisani M, Astro A, Ferreira N, Atallah A. Ciclofosfamida vs. Methilprodnisolone for Treating Neuropsychiatric Involvement in Systemic lupus Erythematosus. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3,2011.

170. Miyakis S et al. International consensus statement on an update on classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2006; 4:295-306.

171. Ostrowski R, Robinson J. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Autoimmune Diseases. Hematol Oncol Clin N Am 2008; 22:53-65.

172. Baker W, Bick R. The Clinical Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. Hematol Oncol Clin N Am 2008; 22:33-52.

173. Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? Curr Opin Rheumatol2009; 21(5):495-500.

174. Erkan D, Lochshin M. NewTreatments for Antiphospholipid Syndrome. Rheum Dis Clin N Am 2006; 32: 129-148.

175. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndromecauses of death and prognostic factors in a series of 250 patients. Arthritis Rheum 2006; 54:2568.

176. SzczepiorkowskiZ. Bandarenko N, Kim H, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2007; 22: 106.

177. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, et al. European Forum on Antiphospholipid Antibodies Mortality in the catastrophic antiphospholiped syndrome, causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients Arthritis Rheum 2006; 54(8):2568.

178. Statkute L, Traynor A, Oyama Y, Yaung K, et al. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autoloqous hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2005; 106(8):2700.

179. Amigo CMC. Lupus y embarazo. Mitos y evidencias. An Med Asoc Med Hosp ABC 1999; 44:183-91.

180. Wechsler B, Le Thi Huong Du, Piette J. Grossesse et lupus érythémateux systémique. Ann Med Interne 1999; 150:408-18.

181. Carvallo A. Lupus y Embarazo. Consideraciones en relación a situaciones críticas. Reumatología 2006; 22:48-51.

182. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Rheum Dis Clin N Am 1994; 20:87-118

183. Megan E, Clowse M. Lupus activity in pregnancy Rheum Dis Clin N Am 2007; 33:237-52.

184. De la Cuesta R, Iglesias E. Consideraciones obstétricas del lupus eritematoso sistémico. Actualidad Obstétrica Ginecológica 2002; 14:77-86.

185. Lockshin MD. nephritis in pregnant lupus patient. In: Klippel JH, DieppePA (Ed.) Rheumatology 2th Edition. London. Mosby Inlernacional 1998; pp. 7-8.17.

186. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Lexi-Comp Drug ratingsin pregnancy (US Food and Drug Administration). Drug Information Handbook, 20th Edition. Hudson. OH: Lexi-Comp. 2011.

187. Petri M, The Hopkins Lupus Pregnancy Center, ten key issues in management. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33:227-35.

188. Temprano K, Bandlamudi R, Moore T. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. Semin Arthritis and Rheum 2005; 35:112-21.

189. Falcão S, Mourão A, Bravo Pimentão J. Branco J. Perfil de segurança fetal dos principais Grupos farmacolóqicos utilizados no tratamento das doenças reumáticas infamatorias. Acta Reum Port 2007; 32: 323-31.

190. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy Lupus 2004; 13: 746-50.

191. Clowse M, Magder LPetri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy Lupus 2005; 14:593-97.

192. Petri M. Immunosuppressive drug use In pregnancy. Autoimmunity 2003; 36:51-6.

193. Buyon J. Neonatal lupus. In: Klippel J, Dieppe P. (Ed.). Rheumatology. 2th Edition. London. Mosby International 1998; pp 7-8.18.

194. Buyon]. Clancy RM. Neonatallupus: Basic research and clinical perspectives. Rheum Dis Clin N Am 2005; 31 299-313.

195. Witter F. Management of high-risk lupus pregnant patient. Rheum DisClin N Am 2007; 33: 253-65.

196. Nikpour M, Urowitz M, Gladman D. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin N Am 2005; 31 :329-54.

197. Arden .Lloyd M, Spector T. Hughes G. Safety of hormone replacement therapy In systemic lupus erythematosus. Lupus 1994; 3:11-3.

198. Buyon J, Petri M, Kim M, Kalunian K, Grossman J, Hann B, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus. a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 142:953:62.

199. Tucker L Menon S, Scanner J. lsenberg D. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset. clinical features. serology and outcome. Br J Rheumatol 1995; 34:866-872.

200. Lehman T, McCurdy D, Berstein B, King K, Hanson V. Systemic lupus erythematosus In the first decade of life. Pediatrics 1989; 83:235-239.

201. Ferraz M, Goldenberg J, Hilario M, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. Clin Exp Rheumatol 1994; 12(1):83-87.

202. Borba E, Bonfa E. Long-term beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. J Rheumatology 2001; 28:780-785.

203.

204. Gonzalez B, Hernandez P, OIguin H, Miranda M, Lira LToso M, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. Lupus 2005; 14:918-923.

Es fiel copia del document que consta en el archive de la D. N. Secretaría General, al que me remito en caso necesario, lo certifico.- Quito, 22 de mayo de 2013.- f.) Ilegible, Secretaría Generalo, Ministerio de Salud Pública.

El ILUSTRE CONCEJO MUNICIPAL DEL CANTÓN GIRÓN

Considerando:

Que, el Art. 358 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización (COOTAD), establece que los miembros de los órganos legislativos de los gobiernos autónomos descentralizados, recibirán la remuneración mensual determinada por la Ley y las propias normas que dicte el órgano legislativo correspondiente.

Que, la misma disposición citada establece que la remuneración que perciban las y los Concejales, en ningún caso, será superior al 50% de la remuneración que perciba el Alcalde.

Que, las y los Concejales cumplen con las funciones y obligaciones de acuerdo a lo establecido en la Ley, acorde con los principios regulados en el Art. 227 de la Constitución de la República.

Que, las y los Concejales, por el servicio público que prestan, están atribuidos de las obligaciones establecidas en el Art. 58 del COOTAD, y prohibidos de ejercer funciones por sí mismos o ejercer aisladamente o anticipar o comprometer las decisiones del órgano al que pertenecen.

Que, las y los Concejales ejercen sus funciones en el seno del Concejo Cantonal y en las comisiones o por las delegaciones que sean dispuestas por el Concejo Cantonal y el Alcalde, según disponen los Arts. 58 y 60 literal l) del COOTAD.

Que, la administración del talento humano de los Gobiernos Autónomos Descentralizados Municipales es autónoma, siendo necesario regular y establecer la remuneración de los Concejales y los derechos que les corresponden por el ejercicio de sus funciones, por las delegaciones o representaciones que cumplan, fuera de la jurisdicción cantonal o en organismos distintos del Concejo Cantonal.

Que, como servidores públicos, las y los concejales tienen derecho a percibir además de su remuneración, los décimo tercero y cuarto sueldos, así como la afiliación al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social conforme al artículo 2 de la Ley de Seguridad Social, que extiende la protección de la seguridad social a toda persona que perciba ingresos por la prestación de servicios; y que el pago de los fondos de reserva de conformidad con el artículo 99 de la Ley Orgánica del Servicio Público, procede a partir del segundo año del ejercicio de funciones.

Que, la remuneración será proporcional a la jornada de trabajo.

Que, las y los Concejales en su calidad de dignatarios de elección popular, no tienen derecho al pago de horas suplementarias o extraordinarias previstas en el artículo 114 de la Ley Orgánica del Servicio Público, por atentar la prohibición expresa que al efecto establece la Disposición General Segunda de esa Ley, que norma que los dignatarios, autoridades y funcionarios que conforman el nivel jerárquico superior, no percibirán el pago de horas suplementarias y extraordinarias.

Que, cualquiera sea la causa de cesación definitiva en sus funciones, las y los concejales, como servidores públicos, tendrían derecho a que se liquiden sus remuneraciones y demás beneficios de ley.

Que, las y los Concejales, al estar excluidos de la carrera del servicio público, de conformidad con la letra c) del artículo 83 de la Ley Orgánica del Servicio Público, no gozan de los beneficios que corresponden exclusivamente a los servidores de carrera.

Que, la ley no ha establecido distinciones entre Concejales principales y alternos en lo que respecta al cumplimiento de sus obligaciones, siendo necesario regular las remuneraciones a las que tienen derecho por las actuaciones que desarrollen cuando falta el Concejal principal.

En ejercicio de la Autonomía que le corresponde a la administración municipal, según disponen los Arts. 238 de la Constitución de la República y los Arts. 5 y 360 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, en ejercicio de sus facultades legislativas,

Expide:

ORDENANZA PARA EL PAGO DE LAS REMUNERACIONES A LAS Y LOS CONCEJALES DEL CANTÓN GIRÓN.

Art. 1.- Las y los Concejales elegidos en el Cantón Girón participan dentro del Gobierno Municipal en el seno del Concejo Cantonal, en las Comisiones y representaciones para las que han sido designados y delegados por el Concejo Cantonal y en las delegaciones que solicite el Alcalde. Están obligados a rendir cuentas, siendo responsables por sus acciones y omisiones, de acuerdo con la Constitución y la Ley.

Art. 2.- La dignidad de Concejal implica el cumplimiento de los deberes obligatorios expresamente determinados en la Constitución, la Ley y en las Ordenanzas municipales, por lo que percibirán una remuneración proporcional a la jornada de trabajo.

Art. 3.- En concordancia con la disposición anterior se fija como remuneración mensual de las y los Concejales, el 30% de la remuneración del Alcalde, **las y los concejales asistirán a todas las sesiones del Concejo ordinarias y extraordinarias convocadas legalmente de acuerdo al reglamento vigente, reuniones de comisiones permanente u ocasionales para las que fueron designados y más actividades inherentes de su cargo dentro y fuera de la Institución Municipal.**

Art. 4.- La remuneración de las y los Concejales principales consistirá, exclusivamente, en el valor fijado como remuneración mensual, sin que puedan ni deban reconocerse, en ningún caso, horas extraordinarias o suplementarias. De dicho valor se descontará el aporte personal obligatorio por los beneficios de la Seguridad Social. El Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Girón aportará a su vez, el porcentaje que le corresponde. El pago de los fondos de reserva de conformidad con el Art. 99 de la Ley Orgánica del Servicio Público, se realizará a partir del segundo año del ejercicio de funciones.

Art. 5.- A más de su remuneración, ningún Concejal podrá recibir ni pedir pago alguno en dinero, especies u otros valores, por el desempeño de sus funciones oficiales. No podrá tampoco percibir ninguna otra remuneración del sector público según lo prescrito en la Constitución y la ley.

Art. 6.- Las y los Concejales que fueren delegados en calidad de vocales, miembros de Directorios, representantes o miembros de cuerpos colegiados, distintos del Concejo Cantonal, tendrán derecho a percibir dietas por cada sesión a la que asistieren, siempre que en este organismo se reconozcan dichos pagos. En ningún caso, por dietas, percibirán una suma mayor a su remuneración mensual. No forman parte de la remuneración las dietas y los reconocimientos obligatorios que por subsistencias o viáticos deban sufragarse en conformidad a la propia reglamentación de la institución en la que se reconozcan estos gastos.

Art. 7.- Las y los Concejales alternos que asistan a una sesión del Concejo Cantonal, percibirán, como honorarios por su asistencia, la suma igual al 20% de la remuneración del concejal principal. La asistencia y participación de las y los concejales alternos en las comisiones o delegaciones por el concejal principal, no serán remuneradas ni darán lugar a ningún reconocimiento, salvo las que correspondan a dietas que deban pagarse por el organismo en el que participaren de acuerdo a la reglamentación establecida. En ningún caso, un Concejal alterno que actuare en esa condición en diferentes sesiones, percibirá un honorario mayor que la remuneración que le corresponde mensualmente a un concejal.

Art. 8.- Las y los Concejales, justificarán su ausencia por enfermedad, calamidad doméstica, vacaciones, con autorización expresa del Concejo o del Señor Alcalde, o por expresa delegación; informada a través de la Secretaría del Concejo Cantonal.

En caso de ausencia injustificada a las sesiones de Concejo, las y los concejales tendrán una sanción económica equivalente al 20% de su remuneración mensual unificada.

DISPOSICIONES GENERALES

PRIMERA.- La presente ordenanza se complementará con lo dispuesto en el Reglamento para el funcionamiento del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Girón.

SEGUNDA.- Quedan derogadas las ordenanzas expedidas con anterioridad y que se contraponen a la presente.

DISPOSICIÓN FINAL

La presente ordenanza entrará en vigencia a partir de su publicación por cualquiera de los medios determinados en el Art. 324 del COOTAD, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.

Dado y firmado en la Sala de Sesiones del Ilustre Concejo Cantonal a los 11 días del mes de abril de 2013.

f.) Sr. Jorge Duque Illescas, Alcalde del GAD Municipal de Girón.

f.) Ab. Rina Encalada E., Secretaria del I. Concejo Cantonal del GAD Municipal de Girón.

CERTIFICACIÓN DE DISCUSIÓN.- La suscrita Secretaria del Concejo Municipal de Girón certifica que ***ORDENANZA PARA EL PAGO DE LAS REMUNERACIONES A LAS Y LOS CONCEJALES DEL CANTÓN GIRÓN*,** fue aprobada por el I. Concejo Cantonal de Girón en dos debates, en Sesiones Ordinarias del 04 de abril y 11 de abril de 2013, de conformidad con lo dispuesto en el Art. 322 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización (COOTAD).

Girón, 15 de abril de 2013.

f.) Ab. Rina Encalada E., Secretaria del I. Concejo Cantonal del GAD Municipal de Girón.

CERTIFICACIÓN: Certifico que el 15 de abril de 2013 a las 08h30, en cumplimiento a lo dispuesto en el Art. 322 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, remito original y copias de ***ORDENANZA PARA EL PAGO DE LAS REMUNERACIONES A LAS Y LOS CONCEJALES DEL CANTÓN GIRÓN*,,** al Señor Alcalde del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Girón Sr. Jorge Duque Illescas, para su sanción y promulgación.

f.) Ab. Rina Encalada E., Secretaria del I. Concejo Cantonal del GAD Municipal de Girón.

ALCALDÍA DEL CANTÓN GIRÓN: Girón, a 15 de abril de 2013, a las 09h00 de conformidad con las disposiciones contenidas en el Art. 322 inciso cuarto del Código Orgánico de Organización Territorial Autonomía y Descentralización, habiéndose observado el trámite legal y por cuanto esta ordenanza se ha emitido de acuerdo con la Constitución y leyes de la República.- Sanciono la presente ordenanza. Ejecútese y publíquese.

f.) Sr. Jorge Duque Illescas, Alcalde del GAD Municipal de Girón.

CERTIFICO: Que promulgó, sancionó y firmó la presente Ordenanza, conforme el decreto que antecede, el Alcalde del Cantón Girón, Sr. Jorge Duque Illescas, en la fecha y hora antes indicada.

Girón, a 15 de abril de 2013.

f.) Ab. Rina Encalada E., Secretaria del I. Concejo Cantonal del GAD Municipal de Girón.

EL I. CONCEJO MUNICIPAL
DEL CANTÓN GIRÓN

Considerando:

Que, el Art. 57 literal b) del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización en concordancia con el Art. 492 ibídem establece la facultad de los concejos municipales ele regular, mediante ordenanza, la aplicación de tributos previstos en la ley a su favor; con sujeción a las normas legales;

Que, el Art. 300 de la Constitución de la República del Ecuador en concordancia con el Art. 172 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización norma que la aplicación tributaria se guiará por los principios de generalidad, progresividad, eficiencia, simplicidad administrativa, irretroactividad, transparencia y suficiencia recaudatoria;

Que, el Capítulo III de los Impuestos, sección Séptima del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización regula el Impuesto a los vehículos;

Que, la Disposición Transitoria Vigésimo Segunda del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, dispone que los Gobiernos Autónomos Descentralizados deben actualizar y codificar las normas vigentes; y,

En uso de las atribuciones que le confieren los Arts. 7 y 57 literal b) del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización,

Expide:

LA ORDENANZA PARA LA DETERMINACIÓN, ADMINISTRACIÓN, CONTROL Y RECAUDACIÓN DEL IMPUESTO A LOS VEHÍCULOS DENTRO DEL CANTÓN GIRÓN

Art. 1.- Sujeto Activo.- El sujeto activo de este impuesto es el Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Girón y la determinación, administración, control; y recaudación de este impuesto lo hará la Dirección Administrativa Financiera Municipal.

Art. 2.- Sujeto Pasivo.- Toda persona natural o jurídica que posea vehículos y **que los registre** cantón Girón deberá cancelar este impuesto anualmente.

Art. 3.- Base Imponible.- La base imponible será el avalúo de los vehículos que consten registrados en el Servicio de Rentas Internas y en la Agencia Nacional de Tránsito del Azuay.

De conformidad con el Art. 73 de la Ley Orgánica de Discapacidades en el caso de los vehículos destinados al uso y traslado de personas con discapacidad, para establecer la base imponible, se considerará una rebaja especial de ocho mil dólares (US$ 8.000). En el caso de que luego de realizada la rebaja, existiera un excedente, se concederá

además una rebaja especial del cincuenta por ciento (50%) del mismo. Esto se aplicará para un (1) solo vehículo por persona natural o jurídica.

Art. 4.- Tarifa del impuesto.- Para la determinación de este impuesto se aplicará la siguiente tabla:

BASE DESDE USD$	TARIFA HASTA USD $	USD $
0	1.000	0
1.001	4.000	5
4.001	8.000	10
8.001	12.000	15
12.001	16.000	20
16.001	20.000	25
20.001	30.000	30
30.001	40.000	50
40.001	en adelante	70

Art. 5.- De las exenciones.-

1. Estarán exentos de este impuesto los vehículos oficiales al servicio:

   a) De los miembros del cuerpo diplomático y consular

   b) De organismos internacionales, aplicando el principio de reciprocidad

   c) De la Cruz Roja Ecuatoriana, como ambulancias y otros de igual finalidad; y,

   d) De los cuerpos de bomberos, como autobombas, coches, escala y otros vehículos especiales contra incendio. Los vehículos en tránsito no deberán el impuesto.

2. toda persona mayor de sesenta y cinco años de edad y con ingresos mensuales estimados en un máximo de cinco remuneraciones básicas unificadas o que tuviera un patrimonio que no exceda de quinientas remuneraciones básicas unificadas, estará exonerada del pago de este impuesto. Si la renta o patrimonio excede de las cantidades anteriormente determinadas, el impuesto se pagará únicamente por la diferencia o excedente.

Art. 6.- De la fecha de pago.- El impuesto a los vehículos es anual y se cancelará al momento de su matriculación en las oficinas de recaudación.

Art. 7.- De la responsabilidad.- El propietario de un vehículo, cancelará el impuesto anual al momento de la matriculación; siendo igualmente responsable por los pagos que no hubieren sido satisfechos por dueños anteriores.

Los impuestos no cancelados oportunamente devengarán los intereses previstos en el Código Tributario.

Art. 8.- La Agencia Nacional de Tránsito del Azuay será responsable si se matriculare un vehículo, sin que previamente se haya satisfecho el pago del impuesto municipal conforme con la presente ordenanza.

Art. 9.- De la tasa de traspaso.- La tasa de legalización y traspaso de vehículos motorizados, se aplicará de la siguiente manera: por el traspaso de vehículos nuevos, entre la agencia vendedora y el comprador, se cobrará la tasa del **uno** por mil del valor constante en la factura de venta o en el contrato de compra venta.

Por el traspaso de vehículos usados, se cobrará la tasa del **uno** por mil del valor del avalúo constante en el pago de transferencia de dominio.

Art. 10.- Para registrar la matrícula de los vehículos la Agencia Nacional de Tránsito del Azuay, exigirá el certificado de no adeudar al Gobierno Municipal de Girón **así como el certificado de traspaso pagado en el GAD de Girón, sin cuyos requisitos** no se podrá matricular ningún automotor. El certificado será otorgado conjuntamente con el comprobante de pago de impuestos que regula esta ordenanza.

Art. 11.- Para el cobro del impuesto al rodaje se presentara en la oficina de recaudación de la institución municipal los siguientes documentos:

a.- copia de la matricula

b.- copia de revisión e identificación vehicular de la última matricula

c.- copia del comprobante del pago del impuesto vehicular.

DISPOSICIÓN DEROGATORIA

Queda derogada la Ordenanza para la determinación, administración y recaudación del impuesto a los vehículos dentro del Cantón Girón, publicada en el Registro Oficial No. 206 del 03 de junio de 2010.

DISPOSICIÓN FINAL

La presente Ordenanza entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial.

Dado y firmado en la Sala de Sesiones a los 11 días del mes de abril de 2013.

f.) Sr. Jorge Duque Illescas, Alcalde del GAD Municipal de Girón.

f.) Ab. Rina Encalada E., Secretaria del I. Concejo Cantonal del GAD Municipal de Girón.

CERTIFICACIÓN DE DISCUSIÓN.- La suscrita Secretaria del Concejo Municipal de Girón certifica que ***LA ORDENANZA PARA LA DETERMINACIÓN, ADMINISTRACIÓN, CONTROL Y RECAUDACIÓN DEL IMPUESTO A LOS VEHÍCULOS DENTRO DEL CANTÓN GIRÓN,*** fue aprobada por el I. Concejo Cantonal de Girón en dos debates, en Sesiones Ordinarias del 04 de abril y 11 de abril de 2013, de conformidad con lo

dispuesto en el Art. 322 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización (COOTAD).

Girón, 15 de abril de 2013.

f.) Ab. Rina Encalada E., Secretaria del I. Concejo Cantonal del GAD Municipal de Girón.

CERTIFICACIÓN: Certifico que el 15 de abril de 2013 a las 08h30, en cumplimiento a lo dispuesto en el Art. 322 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, remito original y copias de **LA ORDENANZA PARA LA DETERMINACIÓN, ADMINISTRACIÓN, CONTROL Y RECAUDACIÓN DEL IMPUESTO A LOS VEHÍCULOS DENTRO DEL CANTÓN GIRÓN** al Señor Alcalde del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Girón Sr. Jorge Duque Illescas, para su sanción y promulgación.

f.) Ab. Rina Encalada E., Secretaria del I. Concejo Cantonal del GAD Municipal de Girón.

ALCALDÍA DEL CANTÓN GIRÓN: Girón, a 15 de abril de 2013, a las 09h00 de conformidad con las disposiciones contenidas en el Art. 322 inciso cuarto del Código Orgánico de Organización Territorial Autonomía y Descentralización, habiéndose observado el trámite legal y por cuanto esta ordenanza se ha emitido de acuerdo con la Constitución y leyes de la República.- Sanciono la presente ordenanza. Ejecútese y publíquese.

f.) Sr. Jorge Duque Illescas, Alcalde del GAD Municipal de Girón.

CERTIFICO: Que promulgó, sancionó y firmó la presente Ordenanza, conforme el decreto que antecede, el Alcalde del Cantón Girón, Sr. Jorge Duque Illescas, en la fecha y hora antes indicada.

Girón, a 15 de abril de 2013.

f.) Ab. Rina Encalada E., Secretaria del I. Concejo Cantonal del GAD Municipal de Girón.

CONCEJO MUNICIPAL DEL GOBIERNO AUTÓNOMO DESCENTRALIZADO DE SANTA ANA DE COTACACHI

Considerando:

Que, la base legal señalada en la presente exposición de motivos no faculta al Concejo Municipal para que mediante ordenanza se considere un descuento que no está establecido en la Ley;

En ejercicio de la facultad concedida en el artículo 7 y literal a) del artículo 57 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización,

Expide:

LA SIGUIENTE "REFORMA A LA ORDENANZA SUSTITUTIVA PARA LA DETERMINACIÓN, ADMINISTRACIÓN, CONTROL Y RECAUDACIÓN DEL IMPUESTO DE PATENTES MUNICIPALES EN EL CANTÓN COTACACHI".

Art. 1.- El tercer inciso del artículo 8 deberá decir:

El Impuesto de Patente Municipal sin necesidad de notificación, será recaudado en Tesorería Municipal. Los títulos de crédito que se paguen con posterioridad a las fechas indicadas en el inciso anterior pagarán el interés determinado en el Art. 21 del Código Tributario.

Art. 2.- Vigencia.- La presente reforma a la Ordenanza Sustitutiva para la Determinación, Administración, Control y Recaudación del Impuesto de Patentes Municipales en el cantón Cotacachi, entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial. Además se publicará en la Gaceta Oficial del Concejo Municipal del Gobierno Autónomo Descentralizado de Santa Ana de Cotacachi, así como en la página Web institucional.

Dada en la Sala de Sesiones del Concejo Municipal del Gobierno Autónomo Descentralizado de Santa Ana de Cotacachi, a los seis días del mes de mayo de 2013.- Lo Certifico.

f.) Lcdo. Alberto Anrango, Alcalde del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santa Ana de Cotacachi.

f.) Dra. Nubia Cerón V., Secretaria General.

La infrascrita Secretaria General del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santa Ana de Cotacachi, Certifica que la **"REFORMA A LA ORDENANZA SUSTITUTIVA PARA LA DETERMINACIÓN, ADMINISTRACIÓN, CONTROL Y RECAUDACIÓN DEL IMPUESTO DE PATENTES MUNICIPALES EN EL CANTÓN COTACACHI",** fue discutida y aprobada en primer debate en la Sesión Ordinaria de Concejo Municipal de fecha 29 de abril del 2013 y en segundo debate en la Sesión Ordinaria de Concejo Municipal de fecha 6 de mayo del 2013.

f.) Dra. Nubia Cerón V., Secretaria General.

NOTIFICACIÓN.- Cotacachi, 7 de mayo del 2013, notifiqué con el original y copias respectivas de la **"REFORMA A LA ORDENANZA SUSTITUTIVA PARA LA DETERMINACIÓN, ADMINISTRACIÓN, CONTROL Y RECAUDACIÓN DEL IMPUESTO DE PATENTES MUNICIPALES EN EL CANTÓN COTACACHI",** aprobada por el Concejo Municipal del Gobierno Autónomo Descentralizado de Santa Ana de Cotacachi el 6 de mayo del 2013, al Lcdo. Alberto Anrango, Alcalde del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santa Ana de Cotacachi de conformidad con el Art. 322 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización.

f.) Dra. Nubia Cerón V., Secretaria General.

ALCALDÍA DEL GOBIERNO AUTÓNOMO DESCENTRALIZADO MUNICIPAL DE SANTA ANA DE COTACACHI.- Cotacachi, 8 de mayo del 2013.- Por cumplir con todos los requisitos legales y de conformidad con lo que determina el Art. 322 del Código Orgánico de Organización Territorial, Autonomía y Descentralización, **sanciono** la **"REFORMA A LA ORDENANZA SUSTITUTIVA PARA LA DETERMINACIÓN, ADMINISTRACIÓN, CONTROL Y RECAUDACIÓN DEL IMPUESTO DE PATENTES MUNICIPALES EN EL CANTÓN COTACACHI",**

f.) Lcdo. Alberto Anrango Bonilla, Alcalde del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santa Ana de Cotacachi.

Proveyó y firmó el Licenciado Alberto Anrango Bonilla, Alcalde del Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal de Santa Ana de Cotacachi, la **"REFORMA A LA ORDENANZA SUSTITUTIVA PARA LA DETERMINACIÓN, ADMINISTRACIÓN, CONTROL Y RECAUDACIÓN DEL IMPUESTO DE PATENTES MUNICIPALES EN EL CANTÓN COTACACHI".** Cotacachi, 8 de mayo de 2013.

f.) Dra. Nubia Cerón V., Secretaria General.

FE DE ERRATAS

CONATEL

CONSEJO NACIONAL DE TELECOMUNICACIONES

Oficio N° 0661-S-CONATEL-2013
Quito, 22 de Mayo del 2013

Ingeniero
Hugo Enrique del Pozo Barrezueta
DIRECTOR DEL REGISTRO OFICIAL
Presente.

Con Oficio No. 0567-S-CONATEL-2013 de 29 de abril del 2013, se solicitó la publicación en el Registro Oficial de la Resolución TEL-204-10-CONATEL-2013, misma que fue aprobada en Sesión 10-CONATEL-2013, llevada a cabo el 04 de Abril del 2013, publicada en el Registro oficial 955 de 16 de Mayo del 2013.

Por una omisión involuntaria, no se remitió el **ANEXO** correspondiente a las **"Condiciones Generales y Básicas para la Contratación de Servicios de Telecomunicaciones y de Valor Agregado",** que es un documento que forma parte integrante de la resolución mencionada.

Con este antecedente muy comedidamente le solicitó se digne disponer como Fe de Errata, la publicación del mencionado Anexo, con el fin de subsanar la omisión indicada.

Aprovecho la oportunidad para anticiparle mi agradecimiento, y expresarle mis sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,

f.) Lic. Vicente Freire Ramírez, Secretario del CONATEL.

ANEXO

CONDICIONES GENERALES Y BÁSICAS PARA LA CONTRATACIÓN DE SERVICIOS DE TELECOMUNICACIONES Y DE VALOR AGREGADO

A.- Condiciones Generales:

1. Los servicios de telecomunicaciones y de valor agregado incluidos los adicionales y suplementarios, podrán prestarse únicamente cuando estos han sido plenamente solicitados y aceptados por el abonado/cliente-usuario por los medios válidos que permite el ordenamiento jurídico vigente sin condicionamientos de renovación automática.

2. No está permitida la renovación automática en forma sucesiva del contrato de adhesión, por el mismo período y bajo las mismas condiciones a los inicialmente convenidos sin que exista constancia de la aceptación por cualquier medio válido; en tal virtud, no se puede restringir la libertad de elegir condiciones.

3. Los prestadores de servicios deberán obtener la constancia de la aceptación expresade los servicios a contratar por parte del abonado/cliente, en caso de ser manifestada telefónicamente, esta deberá ser grabada.

4. El contrato que celebren los prestadores de servicios con sus abonados/clientes deben contener todas las condiciones de contratación y demás información que permita al abonado/cliente, conocer de manera detallada los servicios a recibir, condiciones generales de prestación de servicios, descripción clara de los servicios contratados, condiciones técnicas específicas mínimas de prestación de los servicios contratados, la fecha de contratación y activación, la tarifa y todos los valores a tasar y facturar inicialmente a la fecha de suscripción del contrato, la forma de pago incluido el ciclo de facturación, la vigencia, los casos de cesión del contrato, las causales de suspensión y mecanismos de reactivación de los servicios, las causales de terminación del contrato, procedimiento de recepción trámites de quejas y reclamos (detallar

tiempos máximos de solución), solución de controversias, soporte técnico (describir canales de comunicación), procedimiento para contratación de servicios adicionales, derechos y obligaciones de los abonados/clientes y de los prestadores, la neutralidad tecnológica. Una cláusula que establezca la autorización previa por parte del abonado/cliente sobre el tratamiento, uso, conservación y destino de los datos personales. Indicando al abonado/cliente el destino de los datos y el compromiso de manejarlos confidencialmente; y, de su obligación de entregarlos únicamente en atención de requerimientos realizados por autoridad competente conforme el ordenamiento jurídico vigente y particularmente de la Superintendencia de Telecomunicaciones para el cumplimiento de sus funciones.

5. El contrato debe incluir un texto que indique que los abonados/clientes que tienen reclamos pueden comunicarse al Centro de Información y Reclamos de la SUPERTEL

6. Se deberá incluir una cláusula en la cual indique que el Prestador de servicios de telecomunicaciones y de valor agregado, no podrá bloquear, priorizar, restringir o discriminar de modo arbitrario y unilateral aplicaciones, contenidos o servicios, sin consentimiento del abonado/cliente o por orden expresa de la autoridad competente. Del mismo modo podrán ofrecer a abonados/clientes que lo soliciten, servicio de control y bloqueo de contenidos que atenten contra la ley, la moral o las buenas costumbres, informando claramente al usuario cual es el alcance, tarifa o precio y modo de funcionamiento de estos.

   Los prestadores de servicios de telecomunicaciones y de servicios de valor agregado de Internet deberán implementar los mecanismos necesarios que permitan precautelar la seguridad en sus redes.

7. La vigencia del contrato iniciará a partir de la instalación o activación del o de los servicios contratados, mismos que constarán en un Acta de Entrega – Recepción, de ser el caso.

8. En las obligaciones del prestador deberá constar expresamente que: cualquier modificación de planes tarifarios deberá ser notificada por los prestadores de servicios, a la SENATEL y a la SUPERTEL, de conformidad con el Reglamento General a la Ley Especial de Telecomunicaciones, y que deberán cumplir con las obligaciones que se deriven de los títulos habilitantes, como es la publicación de tales planes, en su correspondiente página web.

9. Los contratos deberán incluir la zona geográfica en la que se puede acceder y hacer uso de manera efectiva los servicios contratados con el prestador, con los niveles de calidad obligatorios de acuerdo a normas de calidad, mención de los contratos de concesión, permisos o autorizaciones correspondientes y normativa aplicable

10. En el caso de prestarse servicios adicionales y suplementarios con costo, el prestador deberá asegurar la aceptación por parte del abonado/cliente. Si los servicios citados son gratuitos (incluye el concepto de muestra gratis) la prestación de dichos servicios no debe generar al abonado/cliente, obligaciones de retribución de ninguna clase. En el contrato deberán constar los mecanismos de suscripción y de desuscripción de estos servicios

11. No incluirán obligaciones al abonado/cliente la prestación de servicios de telecomunicaciones, tales como: descargas y servicios adicionales, independientemente de su tarifa, si no cuentan con su consentimiento y aceptación previa. Incluyendo los suplementarios, adicionales, de valor agregado o facilidades similares pre-establecidos o activados previamente por el prestador y la contratación de aplicaciones, facilidades y servicios soportados en servicios finales.

12. Se indicará que los servicios de voz se tasarán y facturarán por tiempo efectivo de uso expresado en minutos y segundos. Otros servicios, según su naturaleza, se podrán tasar y facturar por volumen de datos, capacidad de canal, eventos y otras modalidades.

13. Cuando se utilicen medios electrónicos para la contratación se especificará que se sujetará a las disposiciones de la Ley de Comercio Electrónico, Firmas Electrónicas y Mensajes de Datos.

14. No se impondrán multas, recargos o cualquier tipo de sanción cuando el abonado/cliente decida libre y voluntariamente dar por terminado el contrato de servicios de manera total o parcial, de conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica de Defensa al Consumidor.

15. El contrato debe incluir una cláusula en la que los prestadores de servicios de telecomunicaciones y de valor agregado indiquen que implementarán los mecanismos idóneos para que los abonados/clientes reciban la exoneración o rebajas en sus tarifas según lo dispuesto en el ordenamiento jurídico vigente.

16. Se dejará expresa constancia de que el prestador delos servicios debe garantizar el acceso gratuito de los abonados/clientes- usuarios a servicios de emergencia. Así como el acceso a los servicios sociales públicos, conforme la normativa aplicable y al Plan Técnico Fundamental de Numeración.

17. Los contratos de adhesión de los servicios de telecomunicaciones y de valor agregado, deberán contener un texto en referencia al destino de los valores no reclamados al prestador de servicios, dentro del plazo previsto para el ejercicio de los derechos de los abonados/clientes, según el ordenamiento jurídico vigente.

18. Los contratos de adhesión de los servicios de telecomunicaciones y de valor agregado, deberán contener un texto que le permita al abo-

nado/clienteautorizar al proveedor del servicio utilizar la información entregada para fines comerciales.

19. En el caso de venta o arrendamiento de equipos se deberá detallar tanto el precio facturado como las condiciones de dicha venta o arrendamiento, las mismas que constarán en un Anexo del servicio correspondiente; dichas condiciones no son una limitación para el abonado/cliente, respecto de su decisión de terminación de la relación contractual del servicio, en caso de que decida aplicarla.

20. Deberán contener una definición de abonado/cliente que se señala a continuación: Abonado/cliente: Persona natural o jurídica, de derecho público o privado que ha celebrado un acuerdo con un prestador de servicios de telecomunicaciones o de valor agregado determinado para la provisión de dichos servicios.

21. En las condiciones generales y básicas los prestadores de servicios de telecomunicaciones y de valor agregado deberán incluir por lo menos la identificación del abonado/cliente, respecto a si es una persona natural o jurídica, dirección, cédula, RUC, nombre del representante legal, e-mail; características del servicio prestado, condiciones especiales, comerciales, económicas.

22. En los derechos del abonado o cliente debe constar que el prestadordeberá efectuar las compensaciones dispuestas por la Superintendencia de Telecomunicaciones a su favor.

23. En general deberán constar las cláusulas obligatorias previstas en el REGLAMENTO PARA LOS ABONADOS/CLIENTES-USUARIOS DE LOS SERVICIOS DE TELECOMUNICACIONES Y DE VALOR AGREGADO, emitido por el Consejo Nacional de Telecomunicaciones mediante Resolución No. TEL-477-16-CONATEL-2012, publicado en el Registro Oficial (S) No. 750, de 20 de julio de 2012, o sus reformas o modificaciones.

24. Estas condiciones se sujetan a las leyes, reglamentos, resoluciones, regulaciones, decretos y toda decisión de carácter general de cualquier Institución del Estado existentes o que se dictaren durante el plazo de ejecución de los títulos habilitantes, que no se encuentren especificadas en la Legislación aplicable.

25. Los contratos de adhesión deberán contener una cláusula en la que señale que los nuevos derechos, obligaciones y beneficios para los abonados/clientes, se incorporan en dicho contrato de manera automática, por disposición del CONATEL o SENATEL según corresponda.

B.- Condiciones Básicas

Adicionalmente en los casos que corresponda, deberá incluirse lo siguiente:

1.- Servicio Móvil Avanzado

Definición: Es un servicio final de telecomunicaciones, del servicio móvil terrestre, que permite toda transmisión, emisión y recepción de signos, señales, escritos, imágenes, servicios, voz, datos, o información de cualquier naturaleza.

MODALIDAD PREPAGO: Modalidad de contratación para la prestación de servicios de telecomunicaciones o de valor agregado, por medio de la cual, el abonado/cliente, al pagar por adelantado una cierta cantidad de dinero al prestador, adquiere el derecho a recibir el o los servicios contratados por un consumo equivalente al pago realizado, o de conformidad con las condiciones aplicables a dicha contratación.

MODALIDAD POSPAGO: Modalidad de contratación para la prestación de servicios de telecomunicaciones o de valor agregado, por medio de la cual, el abonado/cliente, luego de haber recibido el servicio contratado y la correspondiente factura mensual remitida por el prestador en relación con el consumo efectuado de los servicios contratados, realiza el pago de los mismos.

FACTURACIÓN Y TASACIÓN: La Facturación y tasación de los servicios de voz del Servicio Móvil Avanzado se realizará por el tiempo efectivo de uso expresado en minutos y segundos, conforme el régimen de cumplimiento de la Concesión o Autorización del Prestador del servicio y el ordenamiento jurídico vigente. Otros servicios, según su naturaleza, se podrán facturar por volumen de datos, capacidad de canal, eventos y otras modalidades.

PLAN TARIFARIO: Es el Plan comercial en el que se detalla las tarifas que el prestador de los servicios establece por los servicios prestados y se encuentra disponible para conocimiento y acceso de todos los abonados/clientes-usuarios de conformidad con la Concesión o Autorización de los Prestadores del Servicio Móvil Avanzado.

TARIFA BÁSICA MENSUAL: Es un valor fijo mensual que el prestador de servicios puede establecer en el Plan Tarifario, esta tarifa le da derecho al abonado/cliente a un determinado consumo de un servicio o de un conjunto de servicios, cumpliendo con los techos tarifarios establecidos por el ente regulador, independientemente de que el abonado/cliente haga uso de tal consumo.

Adicionalmente, los prestadores del Servicio Móvil Avanzado deberán incluir lo siguiente:

- El prestador del servicio deberá mantener permanentemente a disposición de los abonados/clientes-usuarios, información sobre las tarifas vigentes, así como el detalle de todos los planes vigentes constantes en sus plataformas y que son comercializados sin excepciones, salvo las contempladas en el ordenamiento jurídico vigente.

- El prestador del servicio debe garantizar el acceso a la información y ejercicio del derecho a la portabilidad numérica.

- Los abonados/clientes, tienen derecho a la acumulación de los saldos provenientes de las recargas y a la vigencia ilimitada de las mismas.

- Los abonados/clientes con discapacidades, recibirán las rebajas establecidas en la Ley Orgánica de Discapacidades vigente y sus futuras reformas. Adicionalmente deberán cumplir con la Resolución TEL-072-04-CONATEL-2013 y sus futuras reformas.

- El uso del saldo promocional que no tiene costo para el abonado/cliente-usuario; éste puede tener limitación en el tiempo y su acumulación no es obligatoria. Su uso antecede (prelación) al saldo de la recarga original cuando en las promociones se acrediten minutos o mensajes.

- Los saldos originales deben estar destinados para servicios dentro y fuera de la red, no pueden restringirse servicios hacia otras redes.

- Toda promoción, debe señalar el tiempo de duración de la misma, la tarifa anterior del bien o servicio y la nuevatarifa o, el beneficio real que obtendrá el usuario; y, que todo beneficio adicional constituye una promoción.

- Se permite la aplicación de promociones en las cuales es posible distinguir el saldo promocional del saldo de la recarga original, en cuyo caso respecto del uso del saldo promocional debe observarse las reglas de prelación de uso, no costo para el abonado cliente o usuario, la posibilidad de que tenga un período de uso limitado en el tiempo, y que su acumulación no sea obligatoria; así también se permite aquellas promociones en las cuales no es posible realizar tal distinción, y constituyen otro tipo de promociones en las que se debe determinar el real beneficio, y en lo demás, cumplir con las mismas reglas de las promociones (vigencia limitada y no acumulada).

- Se mantendrá la vigencia de las recargas de saldos (mediante la utilización de tarjetas, pines, transferencias de saldos, recargas electrónicas, automáticas, online y otras equivalentes) de manera ilimitada a los abonado/clientes-usuarios del Servicio Móvil Avanzado, independientemente de la modalidad de contratación, prepago o pospago o del valor de las mismas, pudiendo dichos saldos ser utilizados por el abonado/cliente-usuario mientras la línea se encuentra activa. Lo expuesto abarca a todo plan tarifario, plan comercial o paquete adquirido a través de recargas y se aplicará para todos los servicios que puedan prestarse conforme la definición de Servicio Móvil Avanzado.

- El abonado/cliente, dispondrá de la acumulación de saldos no utilizados, obtenidos a través de recargas (mediante la utilización de tarjetas, pines, transferencias de saldos, recargas electrónicas, automáticas, online y otras equivalentes) independientemente de la modalidad de contratación, prepago o pospago.

- Para el caso de promociones que acrediten minutos, capacidad o cantidad de mensajes al abonado/cliente, se imputará primero el saldo promocional y luego el de la recarga original.

- El prestador, tiene la obligación de devolver el saldo remanente de las recargas, independientemente de la modalidad de contratación, prepago o pospago, una vez terminada la relación de prestación del servicio entre el abonado/cliente y el prestador del Servicio Móvil Avanzado o a partir de que la línea no se encuentre catalogada como activa. La devolución, de conformidad con la normativa tributaria y disposiciones del Servicios de Rentas Internas, no puede incluir los valores generados por el impuesto al valor agregado (IVA), pagado en las transacciones correspondientes y que han dado lugar al hecho generado.

- El prestador deberá bloquear los equipos terminales del Servicio Móvil Avanzado reportados como robados, hurtados o perdidos por el abonado/cliente. Estos no podrán ser activados excepto en los casos en que se encuentren liberados por los respectivos abonados/clientes.

- El prestador se obliga a dar cumplimiento a la Norma que Regula el Procedimiento para el Empadronamiento de Abonados del Servicio Móvil Avanzado (SMA) y Registro de Terminales Perdidos, Robados o Hurtados, incluyendo todas las reformas, normativas y demás ordenamiento jurídico referente.

- El prestador deberá informar expresamente al abonado/cliente sobre la facultad que éste posee de escoger si desea o no la contratación de los servicios con cláusulas de permanencia mínima, en caso afirmativo, los beneficios y condiciones de dicha permanencia estarán debidamente documentadas.

  No obstante, el abonado/cliente podrá dar por terminado el contrato a pesar de la existencia de la cláusula de permanencia mínima.

- Los pagos correspondientes a equipos financiados respetarán todas las condiciones económicas incluyendo los beneficios de la permanencia mínima debidamente documentadas.

- En referencia a los equipos terminales a ser activados, se deberá cumplir con la Norma de Empadronamiento vigente y el Ordenamiento Jurídico Vigente.

- En la prestación del servicio de voz tanto fijo como móvil, se prohíbe la utilización de sistemas de llamadas automáticas sin intervención humana (aparatos de llamada automática), con fines de venta directa; sólo se podrán utilizar respecto del ABONADO/CLIENTE que hayan dado su previa aceptación.

2.- Servicio de Telefonía Fija Local

Definición: es un servicio de telecomunicaciones por el que se conduce tráfico telefónico conmutado entre usuarios de una misma central o entre usuarios que se encuentran en una misma área del servicio de telefonía fija local, que no requiere de la marcación de un prefijo de acceso de larga distancia.

- Los abonados de la tercera edad, recibirán las exoneraciones establecidas en el ordenamiento jurídico vigente.

- Los abonados con discapacidades, recibirán las rebajas establecidas en la Ley Orgánica de Discapacidades vigente y sus futuras reformas. Adicionalmente deberán cumplir con la Resolución TEL-072-04-CONATEL-2013 y sus futuras reformas.

- Indicar al Abonado/cliente, el tipo de equipos terminales (aparatos telefónicos) que puede utilizar.

- En la prestación del servicio de voz, tanto fijo como móvil se prohíbe la utilización de sistemas de llamadas automáticas sin intervención humana (aparatos de llamada automática), con fines de venta directa; sólo se podrán utilizar respecto del abonado/cliente que hayan dado su previa aceptación.

- Indicar los casos en los cuales el abonado/cliente tiene derecho a recibir una compensación por parte del prestador del servicio, conforme el Manual de Notificación de interrupciones.

3.-Servicios Portadores de Telecomunicaciones

Definición: Servicios portadores son aquellos que proporcionan a terceros la capacidad necesaria para la transmisión de signos, señales, datos, imágenes y sonidos entre puntos de terminación de una red definidos, usando uno o más segmentos de una red. Estos servicios pueden ser suministrados a través de redes públicas conmutadas o no conmutadas integradas por medios físicos, ópticos y electromagnéticos.

Se deberá tomar en cuenta lo establecido en Resolución No. 282-11-CONATEL-2002, con la cual el CONATEL aprobó los "*Requisitos Técnicos y Especificaciones de Calidad para la Prestación de Servicios Portadores de Telecomunicaciones* (Norma Técnica), en cuyo artículo 7 dispone que:

"*En el contrato de servicios suscrito entre el concesionario y el usuario final del servicio deberá constar como mínimo lo siguiente:*

1. *Condiciones generales de prestación del servicio.*
2. *Velocidad y tipo de circuito*
3. *Punto de terminación de red, determinado y especificado claramente con sus características técnicas hasta donde llega la responsabilidad del concesionario.*
4. *Índices de calidad definidos en esta norma.*
5. *Soporte técnico y tiempo de respuesta.*
6. *Parámetros específicos para la instalación, operación y mantenimiento del servicio a ser proporcionado*".

4.- Servicios de Valor Agregado de Internet

Definición: Servicios de Valor Agregado son aquellos que utilizan servicios fiNnales y portadores de telecomunicaciones e incorporan aplicaciones que permiten transformar el contenido de la información trasmitida.

Los abonados con discapacidades, recibirán las rebajas establecidas en la Ley Orgánica de Discapacidades vigente y sus futuras reformas. Adicionalmente deberán cumplir con la Resolución TEL-072-04-CONATEL-2013 y sus futuras reformas.

Se deberá tomar en cuenta lo establecido en la Resolución No. 216-09-CONATEL-2009 de 29 de julio de 2009 con la cual el CONATEL aprobó los nuevos Parámetros de Calidad, definiciones y obligaciones para la prestación del Servicio de Valor Agregado de Internet en la cual se dispone que el modelo de contrato debe incluir las especificaciones de calidad del servicio, en un anexo denominado "Acuerdo de Prestación de Servicios", el cual contenga como mínimo los siguientes campos:

- Condición del canal (compartido / no compartido)
- Nivel de compartición del canal
- Velocidad de acceso contratada, en caso de compartición de canal establecer claramente cuál será la velocidad mínima efectiva que recibirá el usuario
- Disponibilidad del servicio
- Horarios de soporte del servicio
- Tiempo promedio de respuesta para solución y reparación de fallas y averías

5.- Servicios finales de telecomunicaciones por satélite

Definición: Son aquellos que permiten al usuario final disponer de comunicación para la transmisión y recepción de voz, datos o información de cualquier naturaleza, que lleguen al usuario final de manera directa mediante enlaces satelitales, que comprenden las comunicaciones que se establezcan a través del sistema satelital, entre los terminales de los usuarios, así como las comunicaciones entre éstos y otros equipos de telecomunicaciones terrestres utilizando dicho sistema satelital.

C.- Aspectos adicionales.

Deberá incluirse lo siguiente:

a) INFORMACIÓN DEL ABONADO

Especificar que sea Persona Natural; Persona Jurídica, Nacionalidad.
Nombre Completo/ Razón Social.
Cédula de ciudadanía.
R.U.C.
Pasaporte.
E-mail:
Teléfono:

Dirección:
Información del Representante Legal (si corresponde).

b) CONDICIONES ECONÓMICAS
Tarifas que se aplicarán (por destino).
Minutos incluidos con el pago de la "pensión básica" en el servicio que aplique.

c) CARACTERÍSTICAS DEL SERVICIO
Listado de servicios a ofrecer al Abonado/Cliente y características técnicas.

d) OTRAS CONDICIONES
Plazo: Meses / Años / Especificar tiempo.
Exoneraciones para el contrato de servicio según corresponda.
Convenios de servicios existentes.
Forma de pago.

Certifico que es fiel copia del original.- f.) Secretario del CONATEL.- 17 de mayo de 2013.

El REGISTRO OFICIAL no se responsabiliza por los errores ortográficos, gramaticales, de fondo y/o de forma que contengan los documentos publicados, dichos documentos remitidos por las diferentes instituciones para su promulgación, son transcritos fielmente a sus originales, los mismos que se encuentran archivados y son nuestro respaldo.