



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 125

Lupus eritematoso sistémico (LES)

mayo 2018

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

SUMARIO

- *Introducción*
- *Enfermedades autoinmunes*
- *Definición y epidemiología del LES*
- *Manifestaciones clínicas*
- *Etiopatogenia*
 - o *Aspectos inmunológicos básicos*
 - o *Inmunología del LES*
- *Pronóstico*
- *Tratamiento*
 - o *Objetivos y aspectos generales*
 - o *Tratamiento farmacológico*
 - *Tratamiento de base*
 - *Tratamiento inmunosupresor inespecífico*
 - *Tratamientos biológicos inmunomoduladores selectivos*
 - *Protocolos de tratamiento*
- *El papel del farmacéutico*
 - o *Recomendaciones generales al paciente con LES*
 - o *Seguimiento farmacoterapéutico*
- *Bibliografía*



INTRODUCCIÓN

El lupus es una enfermedad autoinmune crónica que puede dañar la piel, las articulaciones y prácticamente cualquier parte del cuerpo. En el mundo hay aproximadamente unos 5 millones de pacientes con alguna de las distintas variedades de lupus.

Desde el año 2004 se conmemora cada 10 de mayo el *Día Mundial del Lupus (World Lupus Day)*, patrocinado por la **Federación Mundial del Lupus** (*World Lupus Federation*), una coalición de organizaciones de pacientes con lupus de todo el mundo, unidas para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad. A través de esfuerzos coordinados de sus afiliados globales, la Federación Mundial del Lupus busca generar una mayor conciencia y comprensión del lupus, proporcionar educación y servicios a las personas que viven con la enfermedad (*WLF, 2018*). Para ello, ha realizado para este año 2018 la siguiente **proclamación**:

- *CONSIDERANDO, que el lupus es una enfermedad autoinmune grave e incurable que puede causar daño potencialmente mortal a cualquier órgano en el cuerpo; y,*
- *CONSIDERANDO, que el lupus es un problema de salud global que afecta a millones de mujeres, hombres y niños de todas las nacionalidades, razas, etnias, géneros y edades en todo el mundo; y*
- *CONSIDERANDO que muchos médicos de todo el mundo desconocen los síntomas y los efectos del lupus en la salud, lo que hace que las personas con lupus sufran durante muchos años antes de obtener un diagnóstico y un tratamiento médico correctos; y*
- *CONSIDERANDO que los esfuerzos de investigación médica sobre el lupus y el descubrimiento y desarrollo de tratamientos más seguros y efectivos para pacientes con lupus no cuentan con los fondos suficientes en comparación con enfermedades de magnitud y gravedad similares; y*
- *CONSIDERANDO, que las personas con lupus enfrentarán una vida de vida con los efectos de salud impredecibles y que cambian la vida de esta enfermedad; y,*
- *CONSIDERANDO que existe una necesidad profunda, insatisfecha en todo el mundo para educar y apoyar a las personas y familias afectadas por el lupus; y*
- *CONSIDERANDO que existe una necesidad urgente de aumentar la conciencia en las comunidades de todo el mundo del impacto devastador del lupus,*
- *AHORA, POR LO TANTO, se resuelve que el 10 de mayo de 2018 se designe como Día Mundial del Lupus en el que las organizaciones de lupus de todo el mundo piden un aumento de los fondos públicos y privados para la investigación médica sobre el lupus, programas educativos dirigidos a profesionales de la salud, pacientes y reconocimiento público y mundial del lupus como un importante problema de salud pública.*

En definitiva, el *Día Mundial del Lupus* sirve para llamar la atención sobre el impacto que el lupus tiene en las personas de todo el mundo, centrando los esfuerzos en la mejora de los servicios de atención médica a los pacientes, una mayor investigación sobre las causas y el tratamiento del lupus, un diagnóstico y tratamiento más temprano del lupus y la consecución de mejores datos epidemiológicos sobre el lupus en todo el mundo.



ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las patologías autoinmunes son consecuencia de un defecto en la regulación del sistema inmune que pierde la tolerancia a algunos elementos constituyentes naturales del propio organismo. Se caracterizan por la producción de anticuerpos y/o de células efectoras que reaccionan contra los propios tejidos de uno o de varios órganos. Sus manifestaciones clínicas dependen de la distribución del autoantígeno (el elemento fisiológico que actúa como desencadenante patológico del cuadro autoinmune). Podemos considerar así dos tipos de enfermedades autoinmunes:

- **Enfermedades autoinmunes órgano-específicas**, en las que la reacción inmune afecta a un único órgano, como es el caso de la diabetes *mellitus* tipo 1, en que los linfocitos atacan a las células beta de los islotes pancreáticos, responsables de la producción de insulina. Esto no quiere decir que las enfermedades órgano-específicas se limiten a causar daño solo en un órgano concreto, ya que su evolución en la mayoría de los casos tiene consecuencias en otros, como es el caso de la diabetes tipo 1, cuya evolución conduce a complicaciones oculares, vasculares, renales y neurológicas.
- **Enfermedades autoinmunes sistémicas**, que se relacionan con antígenos de distribución más amplia (en varios tejidos u órganos), por lo que la reacción inflamatoria autoinmune puede afectar a cualquier órgano o incluso al conjunto del cuerpo. Un ejemplo paradigmático es la artritis reumatoide.

Su clasificación y diagnóstico es relativamente sencilla en las enfermedades órgano-específicas, pero muy compleja en el caso de las sistémicas, en las que los pacientes expresan manifestaciones muy diversas y pueden presentar diferente evolución, por lo que su diagnóstico se lleva a cabo atendiendo al cumplimiento de una serie de criterios consensuados por expertos, ya que no existe una manifestación única definitoria de la enfermedad ni una prueba única que permita su diagnóstico (*Fernández del Pozo, 2018*). En la Tabla 1 encontramos otros ejemplos de estos dos tipos enfermedades.

Tabla 1

Enfermedades autoinmunes sistémicas	Enfermedades autoinmunes órgano-específicas
Artritis reumatoide	Psoriasis
Lupus eritematoso sistémico	Tiroiditis autoinmune
Síndrome antifosfolípido	Diabetes mellitus tipo 1
Vasculitis sistémicas	Esclerosis múltiple
Síndrome de Sjögren	Miastenia gravis
Esclerosis sistémica (esclerodermia)	Enfermedad inflamatoria intestinal
Dermatomiositis	Dermatitis herpetiforme
Espondilitis anquilosante	Cirrosis biliar primaria

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL LES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso. Quien primero describió el lupus eritematoso sistémico fue Biett en 1833. El término *Lupus* significa "lobo" en latín y tal denominación se debe a la forma de la mancha rojiza (de ahí el término *eritematoso*) que aparece en la cara, que recuerda al aspecto de estos animales.



Las **tasas de incidencia¹** del LES comunicadas en la literatura científica son variadas, situándose en un rango entre 1 y 10 casos por 100.000 habitantes/año. En países europeos las tasas de incidencia son similares o algo más bajas: 1,5 en Grecia, 1-5 en Francia; dentro de España, en Asturias es de 2,2 y de 3,5 en Galicia (Alonso, 2011). En los países nórdicos se han obtenido incidencias que van desde 2,3 a 4,8 (Ungpraser, 2016), mientras que en los países asiáticos las tasas de incidencia obtenidas son entre 0,9 y 3,1, en un rango similar o algo inferior al de Europa o de EEUU (Jakes, 2012). Por su parte, las **tasas de prevalencia²** del LES muestran una variabilidad aún mayor que las de incidencia. En Europa y América del Norte se han comunicado tasas de prevalencia entre 22 y más de 100 casos por 100.000 habitantes. En países del sur de Europa, incluida España, se han registrado tasas entre 17 y 38.

Es un proceso con una **enorme variabilidad en su presentación clínica** y en cuanto a su cronicidad, gravedad y asociación con inmunodeficiencias primarias, que sugiere la existencia de distintos subtipos. Entre el 20 y el 30% de los casos se manifiestan en la infancia, y presentan mayor gravedad que los de inicio en la edad adulta y aparecen frecuentemente asociados a inmunodeficiencias primarias. También se observa que es más frecuente en la mujer (9:1), pero la diferencia de incidencia por sexos es menor en los niños (4:1). De hecho, el LES suele haber una presentación etaria bimodal: la mayoría en torno a los 30 años y otro pico menor en torno a los 55 años, aunque varía según los países en función del retraso entre el inicio del cuadro y el diagnóstico médico, que en el caso del LES puede rondar los 5-10 años.

Existe la idea extendida de que las enfermedades autoinmunes sistémicas son familiares o de transmisión genética directa, sin embargo, solo el 3-5% de los pacientes con LES cuentan con otros miembros familiares afectados. A pesar de ello, se ha constatado la existencia de factores genéticos que influyen en su desarrollo, con un patrón de herencia complejo. Los gemelos homocigotos tienen de un 20 a un 40% más de riesgo de desarrollar la enfermedad, y los heterocigotos sólo del 2-5%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El lupus eritematoso es un trastorno multisistémico pero que afecta predominantemente a la piel; en este sentido, los tipos más comunes son lupus cutáneo agudo y el lupus cutáneo crónico. El **diagnóstico** de la enfermedad se realiza mediante la integración de síntomas, hallazgos de la exploración, resultado de pruebas complementarias, fundamentalmente de laboratorio, y la exclusión de diagnósticos alternativos.

En 2012, el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC), grupo internacional dedicado al estudio del LES, realizó una revisión de los conjuntos de criterios de clasificación previos, con los objetivos de incrementar su rigor e incorporar nuevos conocimientos inmunológicos (Petri, 2012). El sistema incluye definiciones de las manifestaciones cutáneas, neuropsiquiátricas y analíticas (Tabla 2), identificándose 11 parámetros clínicos y 6 analíticos. Para la clasificación de LES se requiere el cumplimiento de 4 de ellos, de los que al menos uno debe ser clínico y uno inmunológico, o bien la existencia de nefritis lúpica como único criterio clínico, junto con la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos anti-dsDNA.

¹ La **tasa de incidencia** es la relación entre el número de **nuevos casos** a lo largo de un periodo concreto y la suma de los períodos de riesgo de cada uno de los individuos enfermos a lo largo del periodo que se especifica.

² La **prevalencia** es la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una enfermedad o evento determinado en un momento o en un periodo determinado



Tabla 2. Clasificación del LES (SLICSI; 2012)

Criterios clínicos	Definición	
Lupus cutáneo agudo	Lupus bulloso Variante de necrolisis epidémica tóxica del LES Rash maculopapular Rash fotosensible Lupus cutáneo subagudo	Los anticuerpos que atacan a las proteínas normales presentes en el núcleo de una célula se denominan anticuerpos antinucleares (ANA, <i>Anti-Nuclear Antibodies</i>). Es importante tener en cuenta que una lectura positiva de ANA no indica que haya una enfermedad autoinmune; de hecho, la prevalencia natural de ANA en personas sanas es del 3-15%, porcentaje que puede llegar al 10-37% a partir de los 65 años. Además, algunos medicamentos pueden inducir la formación de ANA. La valoración como "positivo" del título de ANA varía según la técnica utilizada, generalmente entre 1:40 a 1:160.
Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico Lupus hipertrófico Paniculitis lúpica Lupus mucoso Lupus <i>tumidus</i> Solapamiento lupus discoide/liquen plano	Los anticuerpos contra el ADN de doble cadena (<i>anti-ADN-dc; anti-dsDNA</i> , en inglés) atacan el ADN y están presentes en el 50% por ciento de los pacientes con lupus. Otros anticuerpos valorados en la caracterización del lupus son los anticuerpos anti-Sm , que actúan contra las <i>proteínas Sm</i> que se encuentran en el núcleo celular; están presentes en el 30-40% de los pacientes con lupus y es considerado un marcador muy fiable (en caso positivo). Las proteínas Sm dirigen el reconocimiento de secuencias entre los ARN pequeños nucleares y el ARNm, formando un anillo que envuelve al ARN y son esenciales para la biogénesis, el transporte y la actividad de las RNP (<i>ribonucleoproteínas</i>) pequeñas nucleares. Finalmente, los anticuerpos antifosfolípidos ,
Úlceras	Bucales y/o lingüales Nasales	
Alopecia	No cicatricial (en ausencia de otras causas)	
Sinovitis	Dos o más articulaciones afectadas Tumefacción, derrame y/o dolor Rigidez matutina ≥30 minutos	
Serositis	Pleuritis Pericarditis	
Renal	Proteinuria ($\geq 500 \text{ mg/24 h}$) Cilindruria procedente de hematíes	
Neurológico	Crisis Psicosis Mononeuritis múltiple Mielitis Neuropatía periférica/craneal Estados confusionales	
Anemia hemolítica		
Leucopenia/linfopenia	<4.000/mm ³ leucocitos <1.000/mm ³ linfocitos	
Trombocitopenia	<100.000/mm ³ plaquetas	
Criterios inmunológicos	Definición (por encima del rango/positivo)	
Anticuerpos antinucleares (ANA)		
Anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-ADN-dc; anti-dsDNA)		
Anticuerpos anti-fosfolípidos		
Anticuerpos anti-Sm		
Complemento (C3, C4, CH50)		
Test de Coombs directo (en ausencia de anemia hemolítica)		

que pueden causar daño en la pared de los vasos sanguíneos, incrementando el riesgo de eventos graves cardiovasculares de tipo trombótico, están presentes en cerca de 30% de pacientes con lupus.

El subconjunto más común de lupus eritematoso cutáneo crónico es el **lupus discoide**, una alteración cutánea que suele manifestarse por lesiones en forma de anillo en la cara, cuello, brazos y cuero cabelludo, de carácter crónico. Estos pacientes pueden o no reportar fotosensibilidad, pero las lesiones con frecuencia se distribuyen con foto y tienen propensión a tener atrofia secundaria o cicatrices. La mayoría de los pacientes (80%) con lupus discoide no tienen una enfermedad sistémica significativa; en el resto (20%) el lupus discoide puede aparecer como una manifestación de lupus sistémico eritematoso. Otras formas menos comunes de lupus eritematoso cutáneo crónico son el lupus eritematoso hipertrófico, el lupus eritematoso lúteo, la paniculitis por lupus eritematoso (LEP o lupus profundo), el LD oral y las lesiones de LD en palmas y plantas.

Es inusual que las lesiones discoideas estén presentes debajo del cuello sin que también haya lesiones por encima del cuello. Ocasionalmente, las lesiones discoideas se desarrollan en las superficies de la mucosa, incluidos los labios, la mucosa nasal, la conjuntiva y la mucosa genital. Algunos pacientes con lesiones discoideas exhiben una fotodistribución, ya que la exposición al sol parece desempeñar un papel relevante en el desarrollo de las lesiones. Sin embargo, los pacientes pueden tener lesiones discoideas en la piel no expuesta al sol.

El primer signo morfológico de lupus discoide es un parche eritematoso anular bien definido o placa de tamaño variable seguido de hiperqueratosis folicular, que se adhiere a la piel. Al quitar la escara adherente, se pueden ver picos queráticos del tamaño de un folículo similares a la cabeza de un alfiler ("señal de alfileres"). Las lesiones se expanden lentamente con inflamación activa e hiperpigmentación en la periferia, dejando atrofia central deprimida y cicatrización, telangiectasia³ e hipopigmentación. El lupus discoide puede progresar a una alopecia cicatricial irreversible en el cuero cabelludo y, aunque poco común, se puede desarrollar un carcinoma de células escamosas en una lesión discoide crónica.

³ Dilataciones de pequeños vasos sanguíneos en la superficie de la piel (arañas vasculares).

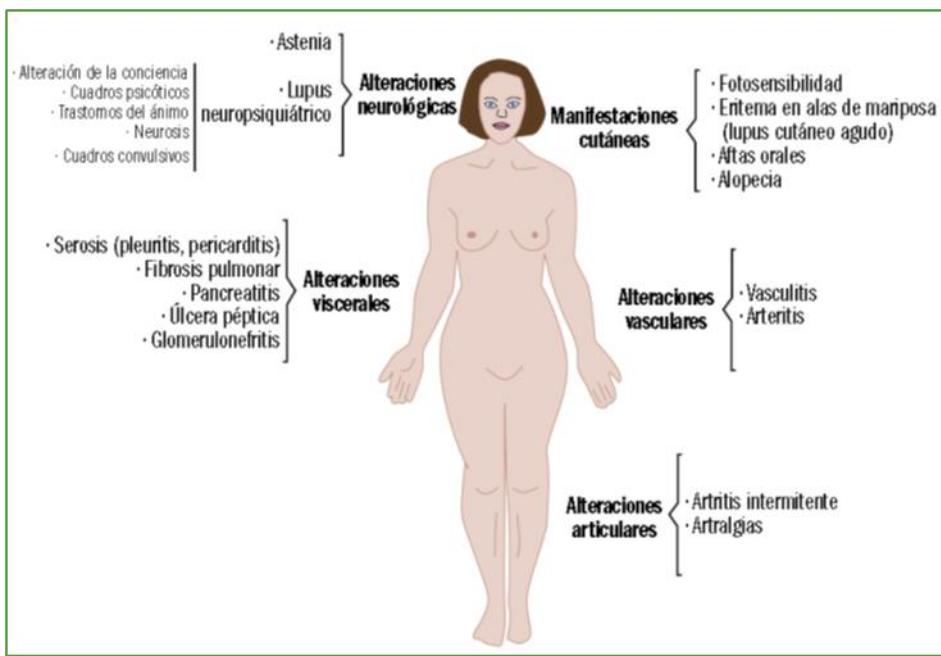


Figura 1. Manifestaciones clínicas del LES

El LES es el proceso muy heterogéneo en su presentación clínica (Figura 1), aunque las manifestaciones clínicas más frecuentes son, además de las cutáneas, la astenia y las artralgias. Puede presentarse artritis de forma intermitente, que afecta especialmente a las manos, pero también a otras articulaciones. El lupus cutáneo agudo se caracteriza por la *lesión en alas de mariposa*, una erupción que afecta a las mejillas y el dorso de la nariz, responsable del típico aspecto lobuno. También pueden aparecer aftas (llagas) orales y alopecia. La afectación visceral es frecuente y dispersa, pudiéndose afectar cualquier órgano, desde el riñón, en forma de glomerulonefritis, hasta el sistema nervioso central (lupus neuropsiquiátrico), el aparato cardiopulmonar o el digestivo. Precisamente, la diversidad de las posibles afectaciones orgánicas es la que determina la condición de *sistémico* del LES.

ETIOPATOGENIA

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS BÁSICOS

La evidente implicación del sistema inmunitario en el origen del LES, es conveniente recordar algunos conceptos básicos sobre la funcionalidad de dicho sistema. Como es bien sabido, la respuesta inmunitaria tiene una vía innata y otra adaptativa. La *respuesta innata* es rápida e inmediata, pero poco precisa y carece de memoria; en ella participan, desde el punto de vista celular, fundamentalmente los granulocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos) y los monocitos, atacando a estructuras no reconocidas como propias. Por su parte la *respuesta adaptativa* es más compleja y selectiva, pero más lenta, siendo las células implicadas los linfocitos T colaboradores o facilitadores (*helpers; Th*) y los linfocitos B. Estas células procesan las sustancias extrañas, obteniendo un perfil típico de ellas, y sintetizan, a través de los linfocitos B, inmunoglobulinas o anticuerpos específicos, capaces de destruirlas de manera selectiva. Una característica fundamental de la respuesta adaptativa es que permite el desarrollo de memoria



inmunitaria, es decir, se mantienen células capaces de reconocer en otra ocasión a dichas sustancias extrañas y activar la síntesis de inmunoglobulinas específicas de manera inmediata, sin la necesidad de nuevo de la coactuación de los linfocitos T y B. Los linfocitos T y B se comunican para desarrollar la inmunidad adaptativa a través de receptores de superficie y de sustancias capaces de estimular, modular o inhibir dicho proceso (citocinas).

En general, se admite que cualquier defecto en alguno de los pasos que regulan la tolerancia inmunitaria a componentes propios puede dar origen a una expansión o persistencia de células autorreactivas que desencadenen la **enfermedad autoinmune**. Cada vez se concede más importancia a determinadas células inmunitarias en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes sistémicas; así, los linfocitos B es se han erigido como una de las dianas terapéuticas fundamentales en muchas de las patologías autoinmunes, por su implicación en la respuesta inmune y el patrón de producción de citocinas alterado que suele evidenciarse de estas entidades.

El origen de la mayoría de estas enfermedades autoinmunes es desconocido, pero parece consolidarse cada vez más el consenso de una etiología multifactorial, en la que tiene un papel fundamental una especial sensibilidad genética, junto con factores ambientales desencadenantes. En este sentido, la familia de genes más estudiada ha sido la del *complejo principal de histocompatibilidad* (*Major Histocompatibility Complex*, MHC), que codifica a los *antígenos de histocompatibilidad* (HLA, por el acrónico inglés *Human Leukocyte Antigen, antígeno leucocitario humano*). El MHC abarca un gran número de genes de histocompatibilidad que presenta un enorme grado de variabilidad estructural o polimorfismo. Muchos de estos polimorfismos condicionan el patrón de la respuesta inmune y se asocian a una susceptibilidad de padecer un amplio abanico de enfermedades inmunológicas.

La relación de enfermedades con algunos alelos de las moléculas HLA es bien conocida, pero hasta ahora no se conoce bien el mecanismo ligado a esta predisposición. Se han sugerido varias teorías:

1. En la maduración linfoide en el timo, los linfocitos sufren un proceso de selección que depende de la afinidad del receptor del linfocito T por el HLA. Es posible que en este proceso se seleccionen clones con capacidad autorreactiva que más tarde pueden originar una enfermedad autoinmune.
2. La molécula HLA sería capaz de presentar péptidos antigenicos de manera muy eficiente que, además, escapan a los mecanismos de autorregulación del organismo, cronificando la respuesta inflamatoria.
3. La secuencia antigenica de algunos microorganismos es semejante a la de algunos epítopos polimorfos del HLA. Una reacción contra el antígeno extraño provocaría, además, una reacción contra moléculas propias como consecuencia de la reacción cruzada (mimetismo molecular).

INMUNOLOGÍA DEL LES

Aunque, como ya se ha indicado, el LES no puede considerarse como una enfermedad de base genética (los casos asociados directamente a herencia familiar representan menos del 5% del total), sí se ha observado la relación existente entre diferentes **genes** con la incidencia de LES, haciendo al sujeto más susceptible a padecer la enfermedad. La interacción de determinados alelos de estos genes con **factores ambientales**, como puedan ser infecciones o exposición a la luz UV, y **hormonales** (altos niveles de estrógenos y prolactina y bajos de andrógenos) parecen favorecer la aparición de **respuestas inmunitarias**.



alteradas que conllevan una pérdida de tolerancia a lo propio y la generación de autoanticuerpos que darán lugar a la formación de complejos inmunes que determinarán las manifestaciones de la enfermedad (**Figura 2**).

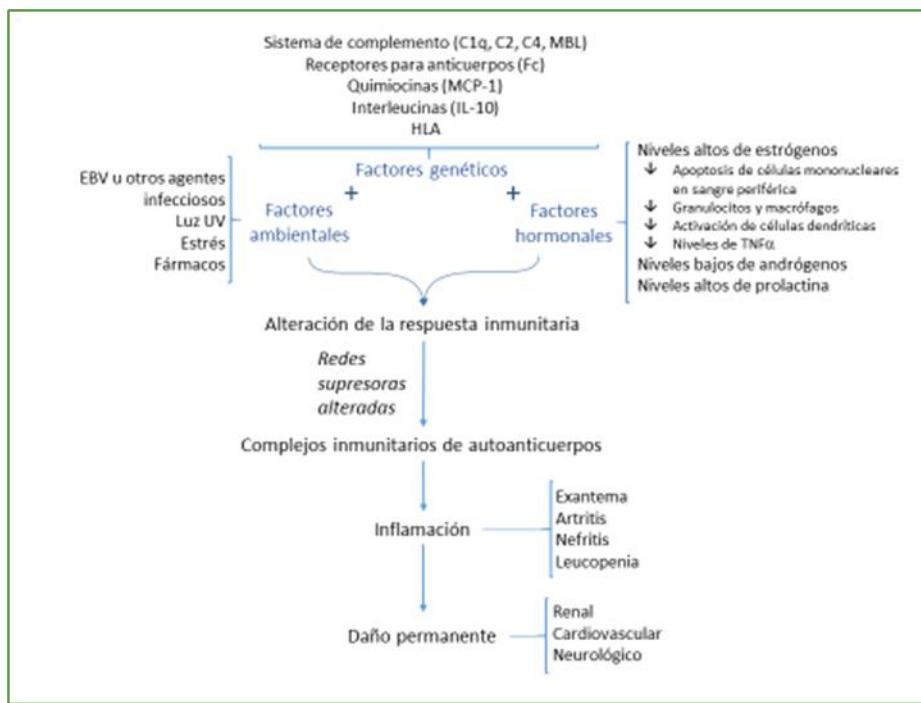


Figura 2. Esquema de la etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico; TNF: factor de necrosis tumoral; UV: ultravioleta; EBV: virus de Epstein Barr

Ocasionalmente, se ha asociado el LES a defectos genéticos ligados a un único gen (*monogénicos*), generalmente vinculados a manifestaciones clínicas muy concretas. Un diferente origen genético plantea la cuestión de si se trata de una o más enfermedades con características comunes y una enorme variabilidad en su presentación, y también abre una puerta al tratamiento personalizado.

Entre los genes que se asocian a una mayor predisposición se encuentran los de las regiones HLA de clase II DQ y DR, y los de HLA de clase III, que codifican componentes del sistema de complemento, receptores para anticuerpos, quimiocinas e interleucinas (IL). Se considera que los factores ambientales pueden desencadenar la metilación de ADN en regiones promotoras de genes, o de ADN o ARN viral. Así, las alteraciones inmunitarias que se observan tienen lugar tanto en la inmunidad innata, como en la adaptativa. Las células apoptóticas presentan en su superficie vesículas que van a exponer ciertos elementos propios (ADN nucleosómico/proteína; ARN/proteínas Sm, Ro y LA; fosfolípidos) que adquieren carácter antigénico estimulando la acción del sistema inmune. Sin embargo, en el paciente con LES, monocitos y macrófagos manifiestan una menor capacidad de aclaramiento de células apoptóticas e inmunocomplejos, contribuyendo a su persistencia y, según se observa en estudios en animales aportan además citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Los inmunocomplejos inducen la producción de **interferón alfa** (IFN α) por las células dendríticas plasmacitoides. El IFN α induce la activación y diferenciación de nuevas células dendríticas con lo que se incrementa la presentación de autoantígenos activando la expansión de células T autorreactivas. También induce la producción de interleucina 10 (IL-

10) por monocitos y células T que contribuye a estimular la expansión de células B y la producción de autoanticuerpos e incrementa la expresión, tanto por estas células como por los monocitos, de **Estimulador de Linfocitos B (BLYS; B lymphocyte stimulator)**, también conocido como *Factor de activación de células B (B-cell activating factor; BAFF)*.

El *BLYS* es una citocina que forma parte de la familia de ligandos del *Factor de Necrosis Tumoral (TNF)*. Se trata de una proteína de cadena única que se encuentra ligada a la membrana celular de células de origen mieloide, incluyendo monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y células T activados, así como de determinadas células tumorales. El *BLYS* es liberado de la membrana mediante ruptura proteolítica regulada por *IFN- α* y, en menor medida, por **interleucina 10 (IL-10)**. En su forma activa, se encuentra formando homotrímeros, es decir, complejos de tres unidades idénticas. El *BLYS* es capaz de unirse a tres tipos diferentes de receptores de membrana: *Activador Transmembrana e Interactor-CAML (TACI)*, *Antígeno de Maduración de Células B (BLMA)* y *Receptor del Factor de Activación de Células B perteneciente a la superfamilia de TNF (BAFF-R)/(BLYS receptor-3; BR3)*.

El *BLYS*, al unirse a su receptor *BR3*, activa la vía del *factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (Nf- κ B)* y contribuye a promover la supervivencia de las células B autorreactivas, incrementando la producción de las citocinas antiapoptóticas *bcl-2* y *bcl-xL*, y su diferenciación a células plasmáticas, que producirán más autoanticuerpos. Se incrementa así la **formación de inmunocomplejos que incluyen nucleoproteínas y que se depositan en los pequeños vasos de la membrana sinovial, el riñón, etc., provocando las manifestaciones clínicas de la enfermedad sistémica (glomerulonefritis, sinovitis, etc.)**.

La **radiación ultravioleta** provoca recaídas en el LES y merece especial mención el **lupus inducido por fármacos**. Se cree que hasta el 10% de los casos de LES es inducido por medicamentos; en concreto, se han relacionado con el LES más de 100 fármacos, entre los que hay inhibidores del factor de necrosis tumoral *TNF- α* (*infliximab, etanercept, etc.*), procainamida, hidralazina, clorpromazina y fenitoína. Entre estos últimos, la procainamida y la hidralazina, por este orden, son los que con diferencia y mayor frecuencia desencadenan LES. En concreto, la administración prolongada de procainamida origina anticuerpos antinucleares en el 50% de los pacientes, que pueden derivar en LES en el 20-30% de los mismos.

La contribución de **agentes infecciosos**, especialmente virus (virus de la hepatitis C, parvovirus B19, etc.), se ha asociado al desarrollo de eventos autoinmunes. Se ha sugerido que los patógenos podrían expresar una extensión de proteína muy similar a un componente del huésped, capaz de ser presentado por las moléculas de histocompatibilidad y activar células T/B autorreactivas. Otra explicación alternativa propone que los patógenos podrían actuar socavando la tolerancia inmunológica, sin entrar en juego la especificidad antigenica.

El **tabaquismo** está particularmente asociado con el *lupus eritematoso discoide*. El hábito de fumar puede desempeñar un papel patogénico en las variantes del lupus eritematoso cutáneo mediante la inducción de apoptosis, su capacidad para estimular la proliferación de células T y aumentar la fotosensibilidad. Otra explicación podría ser que el fumar provoca daño en el ADN, lo que resulta en la formación de aductos de ADN y la producción de anticuerpos ds-ADN. Los queratinocitos también pueden participar en



el daño de la piel del lupus al aumentar la tasa de apoptosis y la producción de citocinas proinflamatorias como IFN-alfa e IL-6 para SLE, e IFN-lambda para DLE.

PRONÓSTICO

La supervivencia en pacientes con LES se ha incrementado, aunque sigue siendo menor que la de individuos de edad y sexo similares, habiéndose pasado de una tasa de supervivencia a 5 y 10 años del diagnóstico en los años 50 en torno al 50-75% y 63%, respectivamente, a tasas del 95% y 91% en los primeros años del siglo XXI y en años recientes se han comunicado tasas de supervivencia de 93-96%, 89-93% y 63-85% a 5, 10 y 15 años (*Doria, 2006*). Aun así, las tasas de mortalidad siguen siendo unas 2,6 veces más altas que las de la población general (*Urowitz, 2008*), situándose entre 2,5 y 17,0 pacientes por millón de personas y año.

Algunos estudios muestran una distribución bimodal de la mortalidad precoz asociada a la actividad del propio LES y a infecciones, y de mortalidad tardía asociada a complicaciones cardiovasculares. Las tasas de mortalidad anual ajustadas por edad muestran un pico en mujeres entre la tercera y cuarta décadas de la vida. En la actualidad las causas más frecuentes de muerte son las infecciones, que pueden suponer un tercio del total, la enfermedad cardiovascular, las complicaciones del tratamiento y la enfermedad renal. Los pacientes que fallecen por causas relacionadas con el propio lupus suelen ser más jóvenes.

Es probable que las diferencias observadas con relación a la raza de los pacientes dependan en realidad de factores socioeconómicos, distintos entre países, e incluso entre regiones de un mismo país, más que a aspectos genéticos; de hecho, factores como el producto interior bruto, el gasto sanitario y el índice de desarrollo humano condicionan de forma intensa los índices de supervivencia (*Vasudevan, 2010*). En una patología de clara predominancia femenina, el sexo masculino es un factor de mal pronóstico, con una mayor mortalidad en los primeros años de la enfermedad (*Lerang, 2014*). Asimismo, los índices altos de actividad, la presencia de nefropatía y la anemia hemolítica se asocian a un peor pronóstico y a una menor supervivencia; también existe relación entre enfermedad renal y una menor supervivencia. La mortalidad asociada al LES es similar a la de otras enfermedades reumatólogicas y autoinmunes en las que existe mayor componente inflamatorio, como la esclerodermia, y algo superiores a los de la artritis reumatoide (*Toledano, 2012*).

El tratamiento ha mejorado notablemente la supervivencia en pacientes con LES, si bien no se ha logrado obtener la remisión prolongada y completa – definida como un periodo de al menos 5 años sin evidencia clínica o analítica de enfermedad activa y sin tratamiento – en la mayoría de pacientes. En una proporción importante de pacientes sigue produciéndose con el tiempo una acumulación progresiva de daño (*Bruce, 2015*). En general, la incidencia media de brotes es de 0,5 por paciente y año, el índice de ingresos hospitalarios de los pacientes es de 0,7 por paciente y año, fundamentalmente por infecciones, cardiopatía isquémica y complicaciones ortopédicas.

Los principales factores asociados a la mayor probabilidad de daño acumulado en órganos o sistemas son la edad, la raza (afroamericanos > caucasianos > asiáticos), actividad de la enfermedad, presencia de comorbilidades (sobre todo factores de riesgo vascular) y el nivel socioeconómico de los pacientes,



incluso en sistemas sanitarios con acceso universal. El nivel de daño en un momento dado, incluyendo el inicial, es también un factor predictivo importante del daño posterior (*Alonso, 2017*).

Entre los factores pronósticos, lo más importantes son la afectación aguda (peor cuanto más precoz) y crónica (daño acumulado) por la enfermedad (nefritis o afectación del SNC en el caso del LES, afectación intersticial pulmonar o hipertensión pulmonar en la esclerosis sistémica, por ejemplo), aunque actualmente una gran parte de estos pacientes tienen complicaciones graves e incluso fallecen por procesos no relacionados de manera directa con la enfermedad de base, principalmente procesos vasculares (infarto de miocardio, infarto cerebral, etc.).

Por otro lado, la presencia de inflamación crónica mantenida parece inducir la presencia acelerada de daño ateromatoso en las arterias, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo vascular clásicos (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, colesterol, etc.). Por ello, junto al adecuado control de la enfermedad, es importante realizar prevención primaria y/o secundaria de la aterosclerosis (uso de estatinas para el tratamiento de la dislipemia, suspensión del consumo de tabaco, estricto control de la glucemia y la tensión arterial, etc. También son prevalentes las complicaciones infecciosas, tanto por el uso de fármacos inmunosupresores como por la pérdida de las estructuras defensivas primarias por el efecto de la propia enfermedad (p. ej., las alteraciones de la piel pueden favorecer las infecciones cutáneas; la presencia de hematuria y la proteinuria en una nefritis pueden favorecer las infecciones urinarias, etc.).

TRATAMIENTO

OBJETIVOS Y ASPECTOS GENERALES

Los objetivos del tratamiento son la remisión de las manifestaciones de actividad, o su reducción hasta un nivel mínimo tolerable, y la prevención de nuevos brotes. Otros objetivos son la mejoría de la calidad de vida, el aumento de la supervivencia y la prevención del daño de órganos y sistemas. Un objetivo adicional es lograr la suspensión de fármacos en algún momento de la evolución o la utilización de las dosis más bajas posibles (*Alonso, 2017*).

En el abordaje global de los pacientes hay que tener en cuenta la presencia de múltiples síntomas que afectan a la calidad de vida de forma muy significativa: fatiga, depresión y otros trastornos emocionales. El apoyo farmacológico y psicoterapéutico de estos aspectos es fundamental. Es necesario promover el cuidado físico global, con ejercicio regular y, en caso necesario, la programación de una adecuada fisioterapia. Es indispensable llevar a cabo una adecuada vigilancia cardiovascular y tratar los factores de riesgo. Se debe prestar atención al riesgo de osteoporosis, la menopausia prematura, el déficit relativo de vitamina D (agravado por la frecuente privación de exposición solar) y la corticoterapia: las fracturas y aplastamientos vertebrales son comunes, por lo que se aconsejan suplementos de vitamina D y de calcio, así como bisfosfonatos en algunos pacientes.

El tratamiento precoz de las lesiones del lupus discoide puede conducir a la eliminación total de las lesiones cutáneas, pero el fracaso del tratamiento produce cicatrices permanentes. La pérdida de cabello, las cicatrices deprimidas y los cambios pigmentarios a menudo desfiguran, especialmente en personas de



piel más oscura. Se recomiendan algunas medidas generales, como la evitación del sol y la aplicación de protector solar, ya que se sabe que las lesiones cutáneas se agravan con la luz solar. Se recomienda dejar de fumar y evitar los ambientes donde se fume, ya que esto puede aumentar la actividad en el lupus discoide. Además, está constatada la disminución de la eficacia de la medicación antipalúdica (hidroxichloroquina) en personas que han fumado actualmente o alguna vez.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo último del tratamiento farmacológico de las enfermedades autoinmunes es suprimir el componente inflamatorio patológico y restaurar la autotolerancia inmunológica, preservando la capacidad de organizar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la invasión por un agente patógeno.

Los avances en el conocimiento de la inmunología y en las técnicas de biología molecular han dado lugar a cambios sustanciales en el abordaje farmacológico de las patologías autoinmunes, con una mejoría sustancial en muchos casos en cuanto a los resultados del tratamiento. En los últimos años diversos organismos han elaborado directrices para el tratamiento del LES. En 2015, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicó una Guía de Práctica Clínica de consenso para el tratamiento del LES (GTCPCLES).

El objetivo del tratamiento es controlar la actividad de la enfermedad para evitar así el daño irreversible secundario tanto a la propia enfermedad (renal, cardiovascular, neurológico), como a los tratamientos (especialmente a los glucocorticoides – osteonecrosis, osteoporosis, diabetes, cataratas, etc.-).

El primer paso a considerar es la **prevención de los brotes**, evitando la exposición a factores desencadenantes (exposición solar, estrés, infecciones o embarazo). Es recomendable la vacunación anual antigripal y antineumocócica; también mantener el peso, controlar y, en su caso, corregir dislipemias e hiperglucemia, limitando así el riesgo de aparición de aterosclerosis. Debe considerarse igualmente **paliar o evitar los efectos adversos de la medicación**, por ejemplo, la osteoporosis en pacientes en tratamiento con corticosteroides, protección gástrica si están además tratados con AINE, controles oftalmológicos en pacientes tratados con antipalúdicos, etc.

Entre los fármacos empleados encontramos AINE, antimialáricos, glucocorticoides, inmunosupresores no selectivos (metotrexato, ciclofosfamida u otros), terapias biológicas inmunomoduladoras selectivas, como el belimumab o el rituximab. La elección del tratamiento depende de los síntomas que presente el paciente (vinculados al tipo de defecto inmunológico existente), su duración y gravedad.

TRATAMIENTO DE BASE

Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) se indican en pacientes con artralgias, artritis leve, mialgias, cefalea, serositis, adenopatías y fiebre. El **ácido acetilsalicílico** (AAS) juega un papel relevante en el tratamiento preventivo en el síndrome antifosfolípido.

Los **corticosteroides** son uno de los grupos terapéuticos más utilizados, con eficacia demostrada tanto en ensayos clínicos controlados como en la práctica clínica. Poseen propiedades antiinflamatorias a corto



plazo y diversos efectos inmunosupresores, tanto inmediatos como a largo plazo. Reducen la vasodilatación, la permeabilidad vascular, la migración de células inflamatorias y la síntesis de mediadores inflamatorios; producen linfopenia, inhiben la activación de linfocitos T, reducen la síntesis de IL-2, etc. Son eficaces en fases de actividad y además pueden prevenir brotes en pacientes clínicamente estables pero serológicamente positivos. Aparte de la administración oral o parenteral, es habitual recurrir a formulaciones tópicas para el tratamiento de lesiones cutáneas; asimismo, se pueden administrar a nivel intraarticular. En cuadros graves (neuropsiquiátricos, nefritis lúpico, trombocitopenia refractaria, vasculitis, etc.), se pueden utilizar dosis altas de **metilprednisolona** en forma de pulsos IV. Considerando sus efectos adversos, no deben emplearse a dosis altas durante mucho tiempo (evitar tratamientos prolongados con más de 5 mg/día de prednisona), debiendo ajustarse la dosis individualmente.

Los fármacos **antimaláricos** o **antipalúdicos** constituyen un pilar indispensable del tratamiento de mantenimiento en el LES. Poseen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, lo que justifica su uso en el tratamiento de las lesiones de piel y también para prevenir las reactivaciones. Prácticamente todos los pacientes son candidatos al tratamiento. Sus mecanismos de acción son complejos y mal conocidos: antagonismo de la activación de receptores tipo Toll⁴, inhibición de la expresión de TNFα y sus vías, inhibición de la presentación de autoantígenos, efecto antiagregante plaquetario, etc. Suprimen la reactividad inmune, promueven la apoptosis, reducen la formación de anticuerpos, bloquean la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos e inhiben la agregación y adhesión plaquetarias.

La **hidroxicloroquina** (*Dolquine®*) se considera actualmente la base del tratamiento para el lupus, administrándola de forma prolongada a todos los pacientes que no presenten contraindicaciones. Se trata de un fármaco seguro incluso durante el embarazo. En el LES reducen los síntomas constitucionales, musculoesqueléticos y cutáneos. Disminuye los brotes de baja intensidad y el daño acumulativo, previene eventos trombóticos y mejora la supervivencia (*Belmont, 2013*); asimismo, modifica de forma positiva el perfil lipídico y disminuye los requerimientos de corticoides. La hidroxicloroquina constituye un tratamiento adyuvante útil en el tratamiento de la nefritis, ya que permite retrasar o prevenir la enfermedad renal e incrementa la respuesta de la nefritis membranosa al micofenolato. Posee un perfil de seguridad aceptable, más que los agentes antimaláricos utilizados en otros países (cloroquina, mepacrina, etc.). La incidencia de toxicidad retiniana es baja con dosis inferiores a 6,5 mg/kg/día o una dosis total acumulada de 1000 g (límite al que se llega tras unos 7 años).

⁴ Los **receptores tipo Toll** (o *Toll-like receptor*; TLR) forman una familia de proteínas presente en la membrana de numerosas células que son parte del sistema inmunitario innato. Estos receptores reconocen patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos y estimulan respuestas inflamatorias. Además, la señalización mediada por los TLR en las células presentadoras de antígeno (APC) constituye un vínculo importante entre la respuesta inmune innata y la adaptativa. Existen 11 TLR en el ser humano, cada uno codificado por un gen diferente. Los TLR reconocen y se unen a *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP), importantes para la supervivencia del patógeno. La activación de estos receptores induce respuestas inflamatorias en leucocitos de linaje mieloide. Algunos TLR activados también aumentan la producción de moléculas co-estimuladoras, como CD80, CD86 y CD40, las cuales son expresadas en la superficie de células presentadoras de antígeno y son necesarias para la activación de linfocitos T por células dendríticas y macrófagos, a través de la presentación de antígenos en sus moléculas MHC tipo II.

TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES INESPECÍFICOS (FÁRMACOS CITOTÓXICOS)

Los fármacos inmunosupresores convencionales han mostrado un alto nivel de eficacia en cuadros de LES con afectación de un órgano mayor, tales como la enfermedad renal (glomerulonefritis membranosa o proliferativa), enfermedad hematológica grave (anemia aplásica, anemia hemolítica grave, neutropenia inmune, trombocitopenia grave), pulmonar, cardiaca (miocarditis, pericarditis con taponamiento), gastrointestinal (vasculitis abdominal) y neuropsiquiátrica (mielitis, psicosis, mononeuritis múltiple). También tienen cierto grado de utilidad en la afectación grave de órganos o sistemas menores sin respuesta adecuada a otros fármacos, así como en pacientes con enfermedad moderada en los que no se logra reducir la dosis de corticoides.

La **azatioprina** se utiliza para la inducción de remisión, como agente ahorrador de corticoides y como terapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad grave (por ejemplo, tras la terapia de inducción con ciclofosfamida o micofenolato en pacientes con enfermedad renal). La toxicidad depende del nivel de actividad de la enzima *tiopurina metiltransferasa*, cuya cuantificación permite ajustar la dosificación. Posee un aceptable nivel de seguridad en el embarazo.

La **ciclofosfamida** suele ser administrada de forma intermitente mediante pulsos mensuales, seguido de pulsos trimestrales hasta completar dos años, y se ha convertido en el tratamiento estándar para la inducción de remisión en la enfermedad renal grave. También ha sido más eficaz que la metilprednisolona en diversas manifestaciones neuropsiquiátricas (*Amissah, 2010*). Sus efectos secundarios son importantes, especialmente por su mielotoxicidad. Debido a su teratogenicidad, debe ser evitada en el embarazo. El **micofenolato de mofetilo** es considerado como una buena alternativa a la ciclofosfamida en la nefritis lúpica, así como en el tratamiento de manifestaciones hematológicas, dermatológicas, cardiovasculares, respiratorias y en la vasculitis.

El **metotrexato** se utiliza como ahorrador de corticoides en pacientes con manifestaciones leves o moderadas de tipo cutáneo o articular. Se indica en el tratamiento de LES no renal con actividad moderada, sobre todo cutánea y articular. La **leflunomida** y la **teriflunomida** también son utilizadas en manifestaciones articulares y mucocutáneas. Los inhibidores de la calcineurina, como la **ciclosporina** y el **tacrolimús**, se utilizan en la nefritis proliferativa moderada como alternativa a la azatioprina en el tratamiento de mantenimiento; el tacrolimús se utiliza también en manifestaciones cutáneas y en el lupus discoide, generalmente en forma tópica (aunque esta indicación no está oficialmente autorizada).

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS INMUNOMODULADORES SELECTIVOS

Los principales grupos, por su mecanismo de acción, son los que:

- Actúan sobre linfocitos B produciendo su depleción o modulando su actividad.
- Actúan sobre linfocitos T y vías de estimulación o interacción entre linfocitos T y B.
- Inhiben citocinas y factores del sistema del complemento.



DEPLETORES/MODULADORES DE LINFOCITOS B

El **belimumab** (*Benlysta®*) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG_{1λ} que se une selectivamente e inhibe la actividad biológica del *Estimulador de Linfocitos B* (*BLYS*), implicado en la promoción de la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B. El belimumab ha sido autorizado para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar.

La acción inhibitoria del belimumab sobre el *BLYS* en pacientes con enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, permite reducir la cantidad de subpoblaciones seleccionadas de linfocitos B y de autoanticuerpos, normalizando los niveles de inmunoglobulinas y del complemento. Los efectos biológicos del *BLYS* parecen estar mediados fundamentalmente, al menos a efectos patológicos, a través del receptor BR3 presente en la superficie de linfocitos B, cuya activación produce una cascada de reacciones bioquímicas intracelulares que actúan sobre los mecanismos apoptóticos y de supervivencia celular, con los que colaboran las vías del *factor nuclear Kappa-B* (NF-κB). Hay datos experimentales que muestran que los niveles de *BLYS* se encuentran anormalmente elevados en pacientes con enfermedades autoinmunes, particularmente en artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Los ensayos clínicos disponibles indican un efecto terapéutico modesto aunque bien documentado. Agrupando los datos de los ensayos clínicos de fase 3, la tasa de respuesta a un año es del 50,5% con la dosis de 10 mg/kg y del 48,2% con la de 1 mg/kg, frente a un 38,5% con placebo, reduciendo el riesgo de brotes graves con respecto a este último entre un 23% y un 34%. La variable principal de eficacia empleada fue la *tasa de respuesta* al cabo de un año (semana 52), un parámetro compuesto definido como el porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 4 puntos en el índice *SELENA SLEDAI*⁵ de actividad patológica y que, además, no experimentaran un empeoramiento clínico (definido como un incremento de ≥ 0,3 puntos en la escala *PGA*⁶) y, además, tampoco tuvieran una de nueva puntuación en los dominios orgánicos de la escala *BILAG*⁷.

Aunque las diferencias con respecto al placebo fueron cuantitativamente pequeñas en los ensayos clínicos y no siempre significativas con la dosis de 1 mg/kg, la de 10 mg/kg ha mostrado que tal efecto diferencial sobre el placebo (9-14 puntos porcentuales) se mantiene o incluso se amplía cuando se utilizan criterios clínicos de valoración más estrictos. Por otro lado, es de destacar que las mayores diferencias se observan en los cuadros más graves de lupus eritematoso sistémico.

Aparentemente, se trata de un medicamento aceptablemente bien tolerado por los pacientes, con tasas de incidencia de eventos adversos muy similares a las del placebo. En definitiva, el belimumab parece

⁵ El índice o escala *SELENA SLEDAI* cuantifica el grado de actividad patológica del LES, combinando signos, síntomas, datos de laboratorio y valoración clínica para cada uno de los nueve sistemas orgánicos, sumando todos los puntos y teniendo en cuenta que cada ítem (descriptor) tiene el siguiente valor: 8 para neurología o vascular, 4 renal y músculo-esquelético, 2 séricos, dermatológico e inmunológico y 1 constitucionales y hematológicos. El máximo teórico es de 105 puntos (para un total de 24 ítems) para la máxima actividad patológica del LES.

⁶ *PGA* (*Physician's Global Assessment*) es una escala analógica (una línea de 10 cm) que describe gráficamente la valoración cuantitativa global del paciente por parte del médico evaluador.

⁷ *BILAG* (*British Isles Lupus Assessment Group*) cuantifica el nivel de actividad del LES de forma diferenciada para cada órgano y/o sistema, definiendo cinco niveles de gravedad, desde el A (gravedad máxima) hasta el E (órgano/sistema nunca afectado por el LES).

producir un modesto beneficio para mejorar la enfermedad, sin un aumento de los efectos adversos significativos. Sin embargo, no induce un beneficio clínico rápido y se sabe poco sobre su efectividad en el tratamiento de pacientes con complicaciones renales, neurológicas, cardíacas o pulmonares (*Guerreiro, 2017*).

Por su parte, el **rituximab⁸** es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que se une específicamente al antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glucosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros. Produce depleción rápida y prolongada de células B, pero no en células madre precursoras o en células plasmáticas. Al no afectar a células precursoras permite la regeneración de células B. Tampoco afecta a las células plasmáticas maduras, lo que minimiza la reducción de anticuerpos, aunque si disminuye la producción de autoanticuerpos.

Varios ensayos clínicos no encontraron efectos significativos sobre las variables clínicas principales utilizadas en LES, aunque sí en algunas de sus manifestaciones específicas (*Schioppo, 2017*). No obstante, la Sociedad Española de Reumatología y del *Grupo de Elaboración de Guía de Práctica Clínica para el LES* apoya su indicación en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica que no respondan a tratamientos de primera línea, aunque estas indicaciones no están autorizadas por la EMA. De hecho, con indicación *off label* (no autorizada oficialmente), el rituximab es eventualmente usado para lograr el control de la enfermedad en pacientes con nefritis lúpica. Además, debido a su eficacia observada en la anemia hemolítica autoinmune idiopática y la púrpura trombocitopénica idiopática, también se utiliza en pacientes con LES complicado por trombocitopenia y anemia hemolítica. Su eficacia en las manifestaciones mucocutáneas no está clara, mientras que sí parece ser efectiva en las manifestaciones articulares (*Fernández, 2012*); también se ha descrito como una terapia eficaz en el *síndrome antifosfolípidos* secundario al LES en la prevención de eventos trombóticos recurrentes (*Wang, 2016*). Asimismo, hay datos que sugieren la eficacia del empleo de una terapia de inducción con rituximab, seguida de belimumab como mantenimiento (*Simonetta, 2017*).

Hay otros fármacos de este tipo que están en fase de investigación clínica. Un ejemplo es el **epratuzumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado frente al receptor CD22 que está presente en celulas proB y pre-B, pero ausente en células de memoria y células plasmáticas. Por su parte, el **atacicept** es una proteína quimérica que bloquea la actividad de *BLYS* y del *ligando A inductor de proliferacion* (APRIL), con lo que conduce a la supresión de la diferenciación de células B a células plasmáticas y la maduración de células B; también inhibe la supervivencia de células plasmáticas. Produce una depleción modesta de células B, pero su uso se ha asociado con una elevada incidencia de infecciones oportunistas graves. Otros fármacos que se encuentran en fase de investigación clínica son el **blisibimod** y el **tabalumab**, que también actúan sobre *BLYS*.

ACTIVOS SOBRE LINFOCITOS T Y VÍAS DE COESTIMULACIÓN O INTERACCIÓN ENTRE LINFOCITOS T Y B

Se ha investigado el bloqueo de vías de estimulación entre células T y B con el objeto de inducir tolerancia inmunológica. Las posibles dianas incluyen el sistema CD40/CD40L, CD28 y CD80/CD86, y el antígeno 4

⁸ Los medicamentos autorizados en España con rituximab (*Mabthera®* y *Truxima®*) no incluyen el lupus sistémico eritematoso entre sus indicaciones.



citotóxico de linfocito T (CTLA-4). El **abatacept** es una proteína de fusión que combina un antígeno asociado a la célula T (*antígeno citotóxico de linfocito T*, CTLA-4) y una porción Fc modificada de IgG₁; compite con CD28 de células T en su unión a CD80/86, inhibiendo la activación T. Está comercializado en España (*Orencia®*), pero no con la indicación de tratamiento del LES, sino de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica. Los datos clínicos disponibles indican que no logra reducir la incidencia de brotes de LES pero mejora la sintomatología articular y la capacidad funcional. En análisis secundarios se ha visto también un posible beneficio sobre la nefritis.

Una opción que se viene investigando desde hace tiempo es la posibilidad de restauración de la tolerancia a autoantígenos, mediante el empleo de moléculas denominadas **tolerógenos**, con actividad cruzada frente a autoanticuerpos en la superficie de células B (*Murphy, 2013*). Sin embargo, la búsqueda de agentes de este tipo ha sido poco eficaz en términos clínicos. El **lupuzor**, también llamado regevimod, está constituido por un pequeño fragmento fosforilado de ribonucleoproteína, con capacidad moduladora sobre células T. Hay datos prometedores en un ensayo clínico controlado y aleatorizado de fase 2b, como terapia adicional al tratamiento estándar, que indican una alta tasa de respuesta clínica y un margen de seguridad amplio (*Zimmer, 2013*), aunque se han descrito algunas deficiencias metodológicas relevantes en dicho estudio que cuestionan su representatividad clínica (*Rúa, 2015*).

INHIBIDORES DE CITOCINAS Y DE FACTORES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Ateniéndose al hecho de que en el LES se aprecian alteraciones en los niveles de diversas citocinas, se ha sugerido el empleo de algunos fármacos biológicos que actúan a este nivel. El **tocilizumab**, comercializado como *Roactemra®* para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil, es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe al receptor de la interleucina 6 (IL-6). Ha mostrado producir una mejoría serológica y de índices de actividad en pacientes con LES, pero produce una neutropenia importante. El **sirukumab** posee mecanismos similares, aunque se encuentra en fase de investigación.

También existe interés sobre tratamientos dirigidos contra **componentes del complemento**, como el **eculizumab** un anticuerpo monoclonal oficialmente indicado en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (*Soliris®*). Actúa inhibiendo selectivamente a la proteína del complemento C5 humano, inhibiendo su escisión en sus dos fracciones C5a y C5b e impidiendo con ello la formación del complejo terminal del complemento o *complejo de ataque de membrana* (C5b-9), responsable de la formación de canales transmembrana que provocan la lisis del eritrocito en estos pacientes.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

El tratamiento depende del patrón evolutivo de la enfermedad, así como de los órganos y sistemas afectados. La afectación leve a moderada incluye pacientes con manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas de intensidad variable, que pueden ser tratadas mediante medicaciones con bajo nivel de toxicidad, como AINE, corticoides en dosis bajas e hidroxicloroquina. Cuando la afectación es de gravedad moderada a severa, el tratamiento suele incluir tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor intensivo, con una fase de inducción, para frenar la actividad inflamatoria e inmunitaria sistémica o en un determinado órgano. Posteriormente, el tratamiento de mantenimiento intenta prevenir nuevos brotes y



el daño progresivo. En pacientes con manifestaciones graves en órganos mayores, el tratamiento sigue basándose en la asociación de corticoides e inmunosupresores. Los nuevos tratamientos son una alternativa para los casos refractarios.

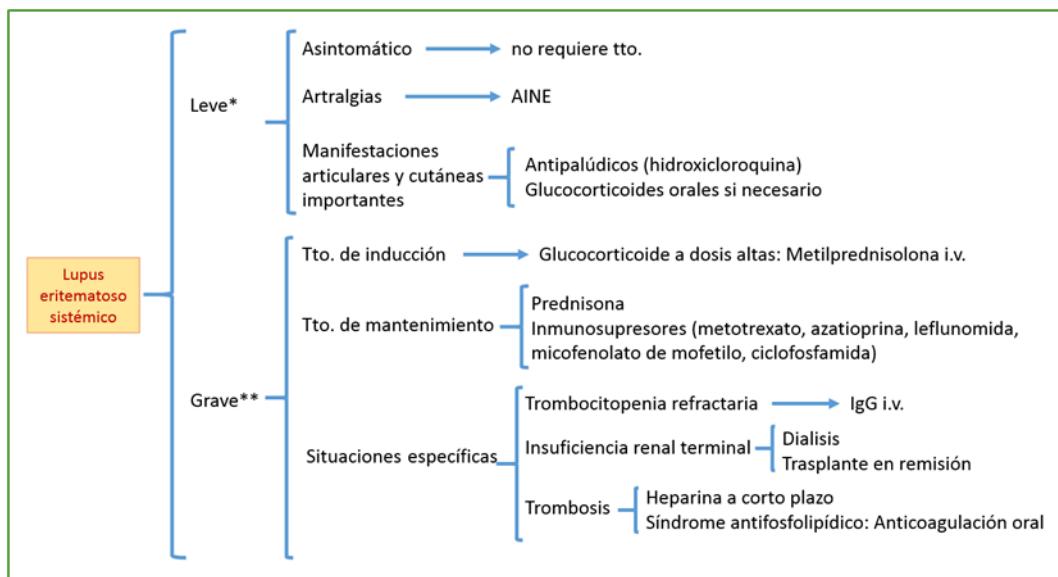


Figura 3. Algoritmo de tratamiento en el lupus eritematoso sistémico. *manifiesta fiebre, artritis, exantema, cefalea; **puede presentar anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, pericarditis, pleuritis, glomerulonefritis, vasculitis aguda de las extremidades o del tubo digestivo, síntomas neurológicos (psicosis, mielopatía, convulsiones, cefalea intensa).

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que, por el momento, no tiene tratamiento curativo definitivo. No obstante, la mayoría de los pacientes pueden controlar los síntomas y reducir el riesgo de brotes, siempre que se mantenga un alto grado de adherencia a los tratamientos prescritos y se mantenga un estilo de vida apropiado.

El LES requiere un cuidadoso diagnóstico médico diferencial, dado que muchos de sus síntomas pueden ser confundidos con los de otras enfermedades, de origen autoinmune o no. Tanto es así, que un estudio (Jiménez, 2014) realizado sobre un total de 100 pacientes atendidos consecutivamente en un servicio de medicina interna en España, el LES se incluyó en el diagnóstico diferencial entre el 20% y el 33% de las ocasiones en que se presentaron enfermos nuevos en las consultas externas, siendo el diagnóstico final entre el 1,6% y 2,5% de los casos. Es importante, por tanto, evitar cualquier sugerencia inicial sobre la posibilidad de que un paciente padezca un LES no diagnosticado. Cualquier dolor articular, manchas amplias rojizas (exantema) en la piel, especialmente en la cara, debe llevar a la recomendación de acudir a la consulta médica, pero sin hacer mención alguna a la posibilidad de que pudiera tratarse de un LES.

Desde el punto de vista asistencial, la farmacia comunitaria puede ejercer importantes misiones para facilitar un seguimiento del paciente, tanto desde una perspectiva de reforzar la adhesión al tratamiento



prescrito por el médico y optimizar los cuidados sanitarios. En este sentido, la *Federación Española de Lupus (Felupus)* y la *Asociación Catalana de Lupus Eritematoso (ACLEG)*, han valorado la importancia del papel de las farmacias comunitarias en la atención de los pacientes que sufren esta enfermedad, con motivo de la campaña ‘*Frena el sol, frena el lupus*’, que tiene como objetivo facilitar a estos pacientes el acceso, a precio reducido, a fotoprotectores de calidad (*Diario Farma, 2016*). Igualmente, el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga ha firmado un convenio de colaboración con la *Asociación Lupus Málaga* para desarrollar un programa de atención y suministro de productos para las personas afectadas por el lupus, con el fin de garantizar el acceso de estos enfermos a productos que mejoren su calidad de vida, en particular con relación a los preparados dermatológicos y fotoprotectores (*Acta Sanitaria, 2018*).

Desde el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, la web oficial (*Portalfarma.com*) mantiene una página permanente sobre lupus eritematoso sistémico, especialmente diseñada para los ciudadanos.

RECOMENDACIONES GENERALES AL PACIENTE CON LES

- **Abandono del hábito tabáquico** por su efecto sobre la enfermedad y el incremento asociado de riesgo cardiovascular
- **Evitar el sobrepeso y el sedentarismo**
- **Ejercicio físico** regular de intensidad moderada en pacientes con enfermedad estable y actividad baja a moderada
- **Dieta** baja en grasa saturadas y rica en ácidos grasos omega-3
- Informar y educar sobre las medidas de **fotoprotección** y la importancia de su uso para un mejor control de su enfermedad y evitar la aparición de otros síntomas. Uso regular de fotoprotectores de amplio espectro con **alto índice de fotoprotección** solar en lugares de alta tasa de radiación solar (playa, piscinas, montaña, etc.), que deben ser aplicados en cantidad adecuada uniformemente en todas las áreas expuestas a la luz, al menos entre 15 y 30 minutos antes de la exposición y reapplicationados cada dos horas o después de la inmersión en el agua o la sudoración asociada al ejercicio físico.
- **Prevención o tratamiento de la osteoporosis**, particularmente en pacientes tratados con corticosteroides durante períodos prolongados.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Los glucocorticoides y en ocasiones los antimaláricos pueden provocar debilidad muscular, situación que debe distinguirse del lupus eritematoso sistémico activo. Por otro lado, debe recordarse que se han relacionado con el LES con la utilización de un amplio conjunto de medicamentos, entre los que hay inhibidores del factor de necrosis tumoral TNF- α (infliximab, etanercept, etc.), procainamida, hidralazina, clorpromazina o la fenitoína. Entre estos, la procainamida y la hidralazina, por este orden, son los fármacos que con diferencia y mayor frecuencia desencadenan LES. En concreto, la administración prolongada de procainamida origina anticuerpos antinucleares en el 50% de los pacientes, que pueden derivar en LES en el 20-30% de los mismos. Además de estos, es recomendable guardar una estrecha vigilancia en los pacientes.



Por otro lado, el empleo de AINE, corticosteroides o inmunosupresores es una importante fuente potencial de **efectos secundarios** y de **interacciones**, tanto entre sí y como con otros numerosos medicamentos, que debe ser objeto de una especial atención farmacéutica.

El empleo de **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) se debe limitar a periodos limitados, sobre todo en pacientes con afectación renal, hipertensión arterial o cardiopatía. Es recomendable el empleo de antisecretores gástricos (famotidina, omeprazol, etc.), aunque debe tenerse en cuenta el potencial de interacciones de estos fármacos con los empleados en el LES o en otras patologías concomitantes en el paciente.

La toxicidad de los **corticosteroides** es bien conocida, especialmente en administración prolongada: retención hidrosalina, hipertensión arterial, glaucoma, cataratas, aumento del riesgo de infecciones, diabetes, osteoporosis y fracturas osteoporóticas, necrosis ósea avascular y toxicidad muscular (miólisis). Además, producen supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Por todo ello, no se recomienda superar los 30 mg/día de **prednisona** – o dosis equipotentes de otros corticosteroides – en pacientes con nefritis, reduciéndola lo antes posible; con dosis por encima de 6 mg/día la probabilidad de daño acumulado se incrementa un 50% y con más de 18 mg/día se duplica.

La **hidroxicloroquina** posee un perfil de seguridad en la que destaca la posibilidad de depósitos retinianos. Aunque este riesgo es bajo con dosis inferiores a 6,5 mg/kg/día o una dosis total acumulada de 1000 g (límite al que se llega tras unos 7 años). En cualquier caso, es recomendable la visita periódica al oftalmólogo.

Los agentes **inmunosupresores inespecíficos** son una importante fuente de efectos adversos, por lo que se requiere una particular vigilancia para detectar sus síntomas y su evolución, con fines correctivos o incluso con la necesidad de suspender el tratamiento, una decisión que debe ser tomada exclusivamente por el médico especialista responsable clínico del paciente. Los principales efectos adversos de la **azatioprina** son síntomas gastrointestinales, aumento de los valores de los enzimas hepáticas y supresión de la medula ósea (mielotoxicidad), siendo la anemia un signo claro de toxicidad. Por su parte, los efectos secundarios más importantes de la **ciclofosfamida** son náuseas, alopecia, insuficiencia ovárica y mielotoxicidad; debido a su teratogenicidad, debe ser evitada en el embarazo y en los 3 meses anteriores a un embarazo planificado. El **micofenolato de mofetilo** se relaciona con eventos adversos gastrointestinales e infecciones; es también teratogénico.

Por lo que respecta a los medicamentos biológicos inmunomoduladores selectivos, el **belimumab** es aceptablemente bien tolerado por los pacientes, con tasas de incidencia de eventos adversos muy similares al placebo. Sin embargo, se aprecia una ligera mayor tendencia a las infecciones, especialmente respiratorias (nasofaringitis y bronquitis), náusea, diarrea y depresión, que con placebo. Con las dosis más altas (10 mg/kg) se asocia con un ligero incremento del riesgo de reacciones locales y/o de hipersensibilidad, con independencia del uso o no de corticosteroides por el paciente. Entre los efectos adversos del **rituximab** figuran reacciones ligadas a la infusión IV del medicamento (fiebre, escalofríos, etc.) y un ligero aumento de la incidencia de infecciones oportunistas. El riesgo más grave es la *leucoencefalopatía multifocal progresiva*, aunque su incidencia es excepcionalmente baja.



BIBLIOGRAFÍA

- **Acta Sanitaria.** El Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga acuerda mejorar la atención de personas con lupus. <https://www.actasanitaria.com/farmaceuticos-malaga-atencion-lupus/> (14-2-2018)
- **Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vazquez F, Miranda-Filloy JA, Díaz de Teran T, Dierssen T, et al.** Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 350-8. doi: 10.1097/MD.0b013e31822edf7f.
- **Alonso MD.** Lupus eritematoso sistémico. Epidemiología y presentación clínica en el noroeste de España. Tesis Doctoral. Universidad de Cantabria (2017).
- **Amissah-Arthur MB, Gordon C.** Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2010; 1: 163-175
- **Anders HCJ, Appel GB.** Lupus nephritis: Implications of the new ACR lupus nephritis guidelines. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 500-1.
- **Belmont HM.** Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bull Hosp Jt Dis* 2013; 71(3): 208-13.
- **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM et al.** Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERACEDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-82.
- **Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al.** Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(9): 1706-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171.
- **Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, et al.** Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2013; 9(5): 281-96.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Belimumab (Benlusta®) en lupus eritematoso sistémico. *Panorama Actual Med* 2012; 36(350): 31-8
- **DiarioFarma.** Los pacientes con lupus destacan el rol de la oficina de farmacia. <https://www.diariofarma.com/2016/06/13/los-pacientes-con-lupus-destacan-el-rol-de-la-oficina-de-farmacia> (13-6-2016)
- **Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al.** Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119: 700-6
- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM, Cuéllar Rodríguez S.** Farmacoterapia de las patologías autoinmunes. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018 (en prensa).
- **Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, Izquierdo MG, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al.** Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. 2012; 21(10): 1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627.
- **Guerreiro Castro S, Isenberg DA.** Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017; 9(3): 75-85. doi: 10.1177/1759720X17690474.
- **Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico (GTGPCLes).** Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf
- **Hannahs Hahn B.** Lupus eritematoso sistémico. En: *Harrison. Principios de medicina Interna*. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Ed.19 ed. 2016. 2124-33.
- **Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N.** Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(2): 159-68. doi: 10.1002/acr.20683
- **Jiménez-Alonso J, Jaén-Águila F, Santiago-Díaz C, Ramos-Cortés JL, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, et al.** Diagnóstico diferencial del lupus eritematoso sistémico: Aspectos claves del día a día. *Actual Med* 2014; 99(792): 104-6. Doi: 10.15568/am.2014.792.pm01
- **Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT.** Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus*. 2014; 23(14): 1546-52. doi: 10.1177/0961203314551083.
- **McDaniel B, Tanner LS.** Lupus Erythematosus, Discoid. 2018 Mar 13. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493145/>
- **Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R et al.** European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-74.
- **Murphy G, Lisnevskaya I, Isenberg D.** Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet*. 2013; 382(9894): 809-18. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60889-2.



- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
- Portalfarma. Día mundial del lupus. http://www.portalfarma.com/Ciudadanos/Destacados_ciudadanos/Paginas/Lupus.aspx
- Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Lupus eritematoso sistémico: es una sola enfermedad? *Reumatol Clin* 2016; 12(5): 274-81.
- Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I. What is new in systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin.* 2015; 11(1): 27-32. doi: 10.1016/j.reuma.2014.09.004.
- Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248.
- Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, Chizzolini C. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(2): 235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008.
- Ungprasert P, Sagar V, Crowson CS, Amin S, Makol A, Ernst FC, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria. *Lupus* 2017; 26: 240-7. doi: 10.1177/0961203316657434.
- Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibanez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008; 35: 2152-8.
- Toledoano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin.* 2012; 8(6): 334-41. doi: 10.1016/j.reuma.2012.05.006.
- Vasudevan A, Krishnamurthy AN. Changing worldwide epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36(1): 1-13, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.005
- Wang CR, Liu MF. Rituximab usage in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome: A single-center experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46(1): 102-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.02.002.
- World Lupus Federation (WLF). World Lupus Day 2018. <http://www.worldlupusday.org/index.html>
- Zimmer R, Scherbarth HR, Rillo OL, Gomez-Reino JJ, Muller S. Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(11): 1830-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202460.

10 de mayo- Día Mundial del Lupus

Recomendaciones desde la Farmacia comunitaria al paciente con lupus

- *El Punto Farmacológico nº125, sobre Lupus eritematoso sistémico, recoge la labor asistencial del farmacéutico*
- *"Qué es el lupus, recomendaciones desde la farmacia", videoconsejo en el canal de YouTube Tu farmacéutico informa*
- *El farmacéutico ofrece recomendaciones generales al paciente con Lupus eritematoso sistémico*

Madrid, 9 de mayo 2018.- Como cada 10 de mayo, mañana se conmemora el Día Mundial del Lupus, organizado por la Federación Mundial del Lupus, con el objetivo de llamar la atención sobre el impacto de la enfermedad, centrando los esfuerzos en la mejora de los servicios a los pacientes, una mayor investigación sobre las causas y el tratamiento del lupus; así como la importancia de un diagnóstico y tratamiento más temprano. En 2018 se ha elaborado un manifiesto desde la Federación Mundial del Lupus en la que se pide, entre otras cosas, un aumento de los programas educativos dirigidos a profesionales de la salud y pacientes.

Papel de farmacéutico

Desde el punto de vista asistencial, la farmacia comunitaria puede llevar a cabo importantes labores para facilitar el seguimiento al paciente, tanto desde la perspectiva de refuerzo de la adhesión al tratamiento como en optimizar los cuidados sanitarios.

En este sentido, la Federación Española de Lupus (Felupus) y la Asociación Catalana de Lupus Eritematoso (ACLEG), han valorado la importancia del papel de las farmacias comunitarias en la atención de los pacientes que sufren esta enfermedad, con motivo de la campaña '[Frena el sol, frena el lupus](#)', que tiene como objetivo facilitar a estos pacientes el acceso, a precio reducido, a fotoprotectores de calidad. Igualmente, entre otros, el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga ha firmado un convenio de colaboración con la Asociación Lupus Málaga para desarrollar un programa de atención y suministro de productos para las personas afectadas por el lupus, con el fin de garantizar el acceso de estos enfermos a productos que mejoren su calidad de vida, en particular con relación a los preparados dermatológicos y fotoprotectores.

Desde el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Portalfarma.com mantiene una página permanente sobre lupus eritematoso sistémico, especialmente diseñada para los ciudadanos. Además, este año con motivo de la conmemoración del Día Mundial del Lupus, ha elaborado el [punto farmacológico nº125](#), Lupus eritematoso sistémico (LES). Además, a través del canal de YouTube "Tu Farmacéutico Informa" está disponible un videoconsejo sobre "[Qué es el lupus, recomendaciones desde la farmacia](#)".

Recomendaciones generales al paciente

- Abandono del hábito tabáquico por su efecto sobre la enfermedad y el incremento asociado de riesgo cardiovascular
- Evitar el sobrepeso y el sedentarismo
- Ejercicio físico regular de intensidad moderada en pacientes con enfermedad estable y actividad baja a moderada
- Dieta baja en grasa saturadas y rica en ácidos grasos omega-3
- Informar y educar sobre las medidas de fotoprotección y la importancia de su uso para un mejor control de su enfermedad y evitar la aparición de otros síntomas. Uso regular de fotoprotectores de amplio espectro con alto índice de fotoprotección solar en lugares de alta tasa de radiación solar (playa, piscinas, montaña, etc.), que deben ser aplicados en cantidad adecuada uniformemente en todas las áreas expuestas a la luz, al menos entre 15 y 30 minutos antes de la exposición y reaplicados cada dos horas o después de la inmersión en el agua o la sudoración asociada al ejercicio físico.
- Prevención o tratamiento de la osteoporosis, particularmente en pacientes tratados con corticosteroides durante períodos prolongados.

Propuesta de tuits para el Día Mundial del Lupus

- Únete al Día Mundial del Lupus #TuFarmacéuticoInforma #WorldLupusDay [\(enlace a la web\)](http://www.worldlupusday.org/)
- 10 de mayo. Día Mundial del Lupus, iniciativa de @worldlupusday Más información <http://www.worldlupusday.org/>
- Consulta el Punto Farmacológico nº 125 sobre Lupus eritmatoso sistémico #WorldLupusDay #TuFarmacéuticoInforma [\(enlace a la web\)](#)
- Recomendaciones desde la Farmacia comunitaria al paciente con Lupus #WorldLupusDay #TuFarmacéuticoInforma [\(enlace a la nota de prensa\)](#)
- La Profesión Farmacéutica participa activamente en los actos del Día Mundial del Lupus [\(enlace a la web\)](#) #WorldLupusDay #TuFarmacéuticoInforma
- ¿Qué es el lupus? Recomendaciones desde la Farmacia. Videconsejo sanitario #TuFarmacéuticoInforma #WorldLupusDay <https://youtu.be/Tw1ITm65d1c>
- La Farmacia puede llevar a cabo importantes labores de ayuda y mejora en el seguimiento del paciente con lupus [\(enlace a la web\)](#) #WorldLupusDay #TuFarmacéuticoInforma
- ¿Conoces la iniciativa Freno al sol, freno al lupus? #WorldLupusDay Más información —> <http://www.fefac.cat/frenaellupus/>