



LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Emma Zardain Tamargo
CIM del COF Asturias.

El **lupus** es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen autoinmune. La causa no está totalmente aclarada pero se cree que es el resultado de la interacción entre ciertas características individuales (genéticas, hormonales) y ambientales (luz UV, tabaco, fármacos, virus...) que inducen autoinmunidad que provoca las manifestaciones de la enfermedad.

Se distinguen dos tipos principales, el *lupus eritematoso sistémico (LES)*, una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas y que puede afectar a cualquier órgano y el *lupus eritematoso cutáneo crónico o lupus eritematoso discoide*, generalmente leve y que afecta a la piel en áreas expuestas. La mayoría de los pacientes solo tienen afectación cutánea aunque un pequeño número puede desarrollar LES.

Existe también *LE iatrogénico*, causado por ciertos medicamentos como sulfadiacina, hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, quinidina, minociclina, clorpromazina, entre otros. Suele ser menos grave que el idiopático y reversible al interrumpir el medicamento responsable.

Epidemiología

El LES es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, con una prevalencia estimada de 9 casos por cada 10.000 habitantes en España, el 90% mujeres en edad fértil (entre los 15 y los 55 años).

Aunque en nuestro medio son frecuentes los casos leves o moderados y el pronóstico ha mejorado en los últimos años, los pacientes con LES tienen un riesgo de muerte dos a tres veces superior al de la población general y su calidad de vida relacionada con la salud es claramente inferior.

Diagnóstico y manifestaciones clínicas

El LES es difícil de diagnosticar y no hay una prueba única para ello. El diagnóstico se establece por la clínica y con pruebas de laboratorio como la determinación de anticuerpos antinucleares –ANA– por inmunofluorescencia indirecta y otras específicas (anticuerpos anti-DNA o anti-Sm) para confirmación del diagnóstico en pacientes con síndrome compatible y prueba de ANA positiva.

El LES tiene un curso fluctuante con brotes de actividad y periodos de remisión. Los síntomas pueden ser inespecíficos, variables e impredecibles. Pueden incluir dolores musculares, artralgias, inflamación articular, erupción cutánea que empeora con el sol, aftas bucales, alopecia, síntomas generales (fiebre, anorexia, pérdida de peso, cansancio, debilidad, somnolencia...). Puede afectar a cualquier órgano o sistema pero hay síndromes clínicos específicos: nefritis lúpica, afectación hematológica (anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune), lupus neuropsiquiátrico, artritis lúpica, lupus mucocutáneo y síndrome antifosfolípido. Muchos pacientes solo tienen afectación cutánea y articular pero en otros también aparecen lesiones renales, pulmonares, cardíacas, hematológicas o cerebrales. Comorbilidad (enfermedades asociadas): Riesgo cardiovascular, osteoporosis, infecciones, cáncer.

Tratamiento

Por las características de su enfermedad, las personas con LES requieren un abordaje multidisciplinar y un tratamiento individualizado.

El tratamiento se establece según la gravedad de los síntomas y los órganos afectados. En el LES leve puede ser suficiente analgesia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mientras que la enfermedad moderada o grave puede requerir tratamiento prolongado con inmunosupresores potentes. Sigue siendo problemático el tratamiento de personas con LES que no responde al tratamiento y el control de algunos síntomas como el cansancio y la fatiga.

Inmunosupresores

Ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida, micofenolato mofetilo. La *ciclofosfamida IV* está indicada como primer inmunosupresor en el tratamiento del LES y de las manifestaciones extrarrenales graves. El *metotrexato* está indicado como primer inmunosupresor en el tratamiento del LES no renal con actividad moderada, particularmente cuando hay manifestaciones cutáneas y articulares. Otros inmunosupresores como *azatioprina*, *ciclosporina*, *leflunomida* o *micofenolato* son una alternativa para el tratamiento del LES no renal.

Efectos adversos: Anorexia, vómitos, diarrea, gingivitis, alteraciones hematológicas, sangrado fácil, cefalea, acné, hirsutismo, aumento de peso, daño hepático, riesgo de infección.

Antipalúdicos

Suponen el tratamiento básico de todos los pacientes con LES, siempre que no tengan contraindicaciones. Pueden actuar como inmunomoduladores sin producir inmunosupresión. Se recomienda el tratamiento indefinidamente para controlar la actividad y los daños orgánicos de la enfermedad y por la mejora en la supervivencia a largo plazo.

En el LES se usan *hidroxicloroquina (HCQ)*, *cloroquina* y *quinacrina (mepacrina)*, no comercializada en España. La HCQ es el antipalúdico de elección. Combinada con mepacrina tiene efectos sinérgicos en pacientes con afectación cutánea refractaria. *Efectos adversos:* Indigestión, diarrea, cefaleas, erupción cutánea. Raramente: toxicidad ocular. El uso de antipalúdicos está limitado por sus efectos adversos oculares (toxicidad retiniana) que requiere vigilancia activa en pacientes con HCQ o cloroquina, con exploraciones oculares inicial el primer año y anual durante 5 años.

Corticoides

Los glucocorticoides, particularmente *prednisona* y *metilprednisolona*, son un tratamiento muy frecuente

en personas con LES, tanto en brotes agudos como en mantenimiento. Su uso está limitado por los *efectos adversos* a corto y largo plazo (afectación del metabolismo lipídico y glucémico, toxicidad ósea) que pueden llegar a ser más graves que la propia enfermedad.

Los estudios farmacológicos indican que se podrían reducir los efectos adversos individualizando la dosis para no superar los 30mg/día de prednisona o 5 mg/día, en tratamientos de mantenimiento y procurando la retirada completa del tratamiento lo antes posible.

Terapias biológicas

Se utilizan anticuerpos monoclonales: *belimumab* (Benlysta®), *rituximab* (Mabthera®). También se emplean infliximab (en artritis y nefritis refractarias), tocilizumab (en pacientes con mal control de la actividad clínica) y otros moduladores de citocinas, como las proteínas de fusión etanercept y abatacept, en artritis. Son medicamentos de administración parenteral y en España están comercializados como medicamentos de uso hospitalario.

Belimumab está indicado en personas con LES activo sin afectación fundamental renal o neurológica y que no responden al tratamiento estándar. También en aquellos sin respuesta después de un mínimo de tres meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y al menos un inmunosupresor a dosis adecuada, o que necesitan 7,5 mg/día o más de prednisona para mantener la remisión, a pesar de antipalúdicos y al menos un inmunosupresor, o cuando los inmunosupresores indicados clínicamente no se pueden usar por toxicidad. *Efectos adversos:* síndrome gripal (fiebre, dolores musculares, escalofríos..), náuseas, diarrea, cefalea, insomnio, tos, dolor de garganta o rinorrea, dolor articular, riesgo aumentado de infecciones, alteración de la presión arterial. Raramente puede causar reacciones alérgicas graves sobre todo al inicio del tratamiento, que requiere monitorización cuidadosa.

Rituximab se sugiere en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica grave que no responda al tratamiento inmunosupresor de primera línea. *Efectos adversos:* síndrome gripal, vértigo, mareo, vómitos. Reacciones alérgicas graves (raro).

Otros medicamentos

Las personas con LES pueden necesitar medicamentos para el control de las complicaciones asociadas a la enfermedad o su tratamiento (infecciones, riesgo

cardiovascular, trastornos de la coagulación, osteoporosis, depresión, etc).

Anticonceptivos: El LES afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. Algunos medicamentos usados para tratarlo pueden suponer riesgo para el feto (metotrexato, micofenolato, ciclofosfamida, leflunomida, biológicos...) y precisan una anticoncepción eficaz. En algunos casos, los anticonceptivos hormonales pueden tener contraindicaciones en mujeres con LES y su uso requiere valoración médica individualizada.

Vacunas: Las personas con LES tienen riesgo incrementado de infecciones, que aumenta con los tratamientos inmunodepresores, por lo que está indicado considerar la aplicación de vacunas, valorando posibles contraindicaciones de las mismas. En general, las vacunas inactivadas no suponen riesgo adicional en estos pacientes y la posible menor respuesta inmunitaria no se considera clínicamente significativa. La indicación de vacunas vivas requiere evaluación individualizada del riesgo/beneficio.

Atención farmacéutica a pacientes con LES

Actualmente el LES no tiene cura y los pacientes requieren control médico de por vida. Durante las fases de brote y tratamiento, la monitorización es necesaria para un uso efectivo y seguro de los medicamentos, que permita conseguir la remisión de la enfermedad.

El farmacéutico debería identificar a sus pacientes con lupus, conocer bien todos los medicamentos que usan (efecto esperado, posología, contraindicaciones, interacciones y posibles reacciones adversas), para poder realizar una dispensación informada y contribuir a su uso efectivo y seguro. También, la duración del tratamiento y si habrá un periodo de mantenimiento o de reducción gradual de la dosis (ej. terapia con glucocorticoides) para evitar errores y promover la adherencia terapéutica. Algunos medicamentos para el LES están calificados como de "uso hospitalario", lo que puede complicar el seguimiento desde la farmacia comunitaria.

Adherencia al tratamiento

El abandono prematuro del tratamiento puede provocar recaídas o empeoramiento de la enfermedad. Es muy importante favorecer la adherencia al tratamiento, ya que se ha constatado que las personas con lupus pueden tener dificultades para seguirlo adecuadamente. El LES se asocia frecuentemente con trastornos emocionales, insomnio y afectación psicológica que pueden comprometer la adherencia. Por otro lado, la desinformación,

las creencias erróneas sobre los medicamentos o el miedo a los efectos adversos pueden llevar al abandono del tratamiento. La labor de los profesionales sanitarios que atienden al paciente y la comunicación entre ellos es esencial para asegurar que los pacientes comprenden el tratamiento y el objetivo terapéutico buscado y que reciben el apoyo necesario para llevarlo a cabo.

Consejos de salud

- **Conocer la enfermedad.** Las personas con LES tienen que aprender a vivir con su enfermedad y para ello han de mantenerse informados ya que reconocer las señales de alerta antes de un brote ayuda a prevenirlo o disminuir los síntomas. La colaboración con asociaciones de pacientes puede ser muy recomendable para fomentar la educación sanitaria, atención psicosocial y el apoyo entre iguales.
- **Conocer su tratamiento.** Qué medicamentos debe tomar, para qué, cuanto, cómo y durante cuánto tiempo. Qué posibles efectos adversos pueden aparecer y la manera de reducirlos. Pedir información a los profesionales sanitarios que le atienden, evitando las fuentes no fiables.
- **No tomar medicamentos sin receta, plantas medicinales o complementos alimenticios y similares sin consejo médico previo.** Es muy recomendable que los pacientes anoten todos los medicamentos que toman, con y sin receta, incluyendo también los productos citados, para informar al médico y farmacéutico en las visitas de control.
- **Seguir las indicaciones de su médico.** Seguir el tratamiento es muy importante para mantener controlada la enfermedad. Si tiene dudas o dificultades para ello, los profesionales sanitarios que le atienden pueden ayudarle.
- **No fumar:** Fumar es muy nocivo para los pacientes con LES, no sólo por el efecto del tabaco sobre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida sino por el aumento de riesgo cardiovascular, infecciones y cáncer. Por ello está especialmente indicado el consejo antitabaco y la oferta de ayuda para el abandono del tabaquismo en todas las personas con LES.
- **Fotoprotección:** Hasta el 70% de las personas con LES presentan fotosensibilidad. Por ello, es muy importante evitar en lo posible la exposición al sol (usar ropa protectora, sombrero, gafas, etc.) y el uso regular de fotoprotectores de amplio espectro y FPS alto,

que deben ser aplicados uniformemente en cantidad adecuada (2 mg/cm²) en todas las áreas fotoexpuestas, entre 15 y 30 minutos antes de la exposición, y reaplicados cada dos horas y/o después de baños o sudoración. En consecuencia, se recomienda informar y educar sistemáticamente a los pacientes, especialmente si tienen lupus cutáneo o antecedentes de fotosensibilidad, sobre las medidas de fotoprotección y la importancia de su uso adecuado para controlar mejor su enfermedad y evitar la aparición de otros síntomas.

- *Evitar el sobrepeso y el sedentarismo y promover el ejercicio físico regular* en las personas con LES en función de su situación clínica. También recomendarles una dieta saludable, baja en sal, azúcares y grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3.
- *Manejar el estrés*: La tensión emocional puede agravar los síntomas de lupus. A la vez, tener una enfermedad crónica de curso imprevisible y con síntomas tan variados puede generar mucha angustia. Es recomendable aprender técnicas de relajación y autoayuda, equilibrar periodos de descanso y actividad, evitando el sobreesfuerzo que empeore la fatiga. El apoyo sanitario, social y comunitario es muy importante para ayudar a reducir el estrés.

Asociaciones de pacientes

Asociación de Lúpicos de Asturias (ALAS). C/ Instituto 17-2ºA. 33201 Gijón. Tf. 985 172500.
<http://lupusasturias.org/>

Federación Española de Lupus (FELUPUS). C/ Moreto, 7, 5º dcha, despacho 5 - 28014 Madrid. Tf: 91 825 11 98. <http://www.felupus.org/> Tf. de información sobre el lupus: 91 825 11 98, de lunes a viernes de 09:30 a 13:30h, y 674 250 527, de lunes a viernes de 15:00 a 20:00h.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. 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. En: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf Acceso 5-VI-2017
2. Tromp KM. A review of systemic lupus erythematosus. *US Pharmacist*. 2016;41(6):30-34. En: <https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-systemic-lupus-erythematosus> Acceso 5-VI-2017
3. Lupus treatment. En: <http://www.nhs.uk/conditions/lupus/Pages/Treatment.aspx> Acceso 5-VI-2017
4. Howard CH. The pharmacist's role in the treatment of systemic lupus erythematosus. *US Pharm*. 2006;5:39-48. En: <https://www.uspharmacist.com/article/the-pharmacists-role-in-the-treatment-of-systemic-lupus-erythematosus> Acceso 5-VI-2017
5. Rheumatology Department. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) individual personalised care plan. Portsmouth Hospital. NHS Care Trust. En: <http://www.porthosp.nhs.uk/departments/Rheumatology/Lupus%20Care%20Plan%2015%202467.pdf> Acceso 5-VI-2017
6. Garza A. Drug-Induced Autoimmune Diseases. *Pharmacy Times* 2016, January 20. En: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2016/january2016/drug-induced-autoimmune-diseases> Acceso 5-VI-2017
7. Gilchrist A. Nonadherence to Lupus Treatment Heightens Hospital Admissions. *Pharmacy Times*, June 30, 2015. En: <http://www.pharmacytimes.com/news/nonadherence-to-lupus-treatment-heightens-hospital-admissions> Acceso 5-VI-2017
8. Sociedad Española de Reumatología – Fundación Española de Reumatología. Lupus eritematoso sistémico. En: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/04/04_Lupus-Eritematoso_ENFERMEDADES-A4-v04.pdf Acceso 5-VI-2017
9. Feliu L. Guía práctica para pacientes de lupus. Asociación de Lúpicos de Asturias 2017. En: http://lupusasturias.org/publicaciones_1/GUIA-PRACTICA-PARA-PACIENTES-DE-LUPUS-ASTURIAS.pdf Acceso 5-VI-2017