

TRACTAMENT DEL LUPUS ERITEMATÓS SISTÈMIC

David Gómez Ulloa, Núria Paladío Duran, Berta Sunyer Carreras-Candi i Arantxa Catalán Ramos
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)

Resum

El lupus eritematós sistèmic (LES) és una malaltia multisistèmica autoimmunitària que afecta principalment les dones joves i que cursa amb períodes de remissió i recaiguda; les seves manifestacions clíniques presenten una gravetat variable i es poden veure afectats diferents òrgans com ara la pell, les articulacions o els ronyons, entre d'altres.

Actualment no hi ha un tractament etiològic o curatiu definitiu per al LES, sinó simptomàtic per a les manifestacions d'aquesta malaltia; així, l'objectiu general del tractament se centra a controlar l'activitat de la malaltia i evitar tant com sigui possible l'aparició de brots i el dany orgànic irreversible.

El maneig farmacològic clàssic del LES inclou la utilització d'antiinflamatoris no esteroïdals, glucocorticoides, antipalúdics i immunosupressors –ciclofosfamida, micofenolat de mofetil, metotrexat i azatioprina–, i en els últims anys s'han introduït noves teràpies biològiques. L'any 2011, l'Agència Europea del Medicament va aprovar el belimumab per al tractament de pacients amb LES actiu, alta activitat de la malaltia i sense afectacions greus del sistema nerviós central o renals; belimumab, el primer fàrmac biològic aprovat per a aquesta indicació, ha estat avaluat recentment en el nostre entorn i s'ha conclòs que l'eficàcia demostrada d'aquest medicament per al tractament del LES és modesta. Altres noves molècules són actualment en fase de desenvolupament clínic.

Paraules clau: lupus eritematós sistèmic, glucocorticoides, antipalúdics, immunosupressors, rituximab, belimumab.

Introducció i epidemiologia

El lupus eritematós sistèmic (LES) és una malaltia crònica inflamatòria autoimmunitària d'etiologia desconeguda i amb afectació multisistèmica;¹ els principals òrgans afectats són la pell, les articulacions, els ronyons, els pulmons, el sistema nerviós i la sang, entre d'altres, amb gravetat variable.²

Les dades reportades de prevalença del LES en població general varien de 20-150 casos/100.000 habitants,^{1,3} ja que hi ha diferències en funció del gènere, l'edat i la raça:

- En relació amb el gènere, afecta principalment dones en edat fèrtil, fet que s'ha relacionat, en part, a causes hormonals.
- En relació amb l'edat; en el segment d'edat fèrtil, la relació dona:home se situa en 11:1;⁴ en infants, aquesta relació és aproximadament 3:1 i en poblacions de major edat és de 8:1.³
- En relació amb la raça, s'ha descrit que és més prevalent entre la població d'origen asiàtic, afroamericana, afrocaribeny i hispànic que entre els caucàsians.³

Manifestacions clíniques i qualitat de vida

El curs clínic dels pacients amb LES és molt variable i sol presentar períodes de remissió (que poden durar anys) i de recaiguda. Les manifestacions clíniques del LES, habitualment, inclouen una afectació específica de diferents òrgans conjuntament amb l'aparició d'una sèrie de símptomes inespecífics,² com ara la fatiga que és el símptoma més comú i sovint el més debilitant; altres símptomes inespecífics molt prevalents són la febre i les alteracions en el pes corporal.^{2,4}

- Les manifestacions musculoesquelètiques més habituals són artràlgia i miàlgia –que pot afectar

el 95% dels pacients–, també és molt freqüent l'aparició d'artritis –que sol afectar principalment les mans– i de deformitats articulars.

- Les manifestacions cutànies més habituals són fotosensibilitat cutània –present en el 70% de pacients– i l'aparició d'eritema malar i discoide, de naturalesa inflamatòria.
- Les manifestacions renals més habituals són nefritis –la manifestació més greu del LES– i infeccions, que conjuntament constitueixen la principal causa de mortalitat durant els primers 10 anys d'evolució; tot i que únicament un 50% dels pacients presenta aquestes manifestacions clíniques renals, els estudis histopatològics demostren afectació renal pràcticament en tots els pacients.
- Altres manifestacions freqüents inclouen les hematològiques, neurològiques, neuropsiquiàtriques, cardíques, pulmonars, oculars i gastrointestinals.^{2,4}

Així mateix, s'han identificat diversos factors predisposants de la malaltia, com ara l'exposició al sol i a radiacions ultraviolades, les infeccions, l'estrès, la cirurgia i l'embaràs.²

El LES té un impacte significatiu sobre la qualitat de vida dels pacients i s'associa amb uns costos assistencials elevats i una pèrdua de productivitat.^{5,6} La qualitat de vida presenta una elevada variabilitat interindividual i depèn de molts elements; així, diversos estudis sobre qualitat de vida n'han associat la reducció a factors com ara un increment en l'activitat de la malaltia i el dany orgànic, una mala condició física i uns suports familiar i social escassos,⁵ altres factors identificats com a determinants són la fatiga, el dolor i la mala qualitat del son.⁷

Diagnòstic i seguiment

Segons les guies clíniques de maneig del LES de la Societat Espanyola de Medicina Interna (SEMI), el diagnòstic s'ha de realitzar sobre la base de la història clínica i l'exploració física, i de la realització d'estudis d'autoimmunitat i altres proves analítiques o de la imatge, depenent dels òrgans que se sospita que estan afectats.⁸

Per tal de poder diagnosticar una persona de LES, cal la presència –en algun moment durant el decurs de la malaltia– de com a mínim quatre dels criteris de classificació del Col·legi Americà de Reumatologia (vegeu la taula 1 de l'annex).⁹ En aquest context s'han desenvolupat múltiples eines per avaluar l'activitat del LES (per exemple, l'escala SELERA-SLEDAI o l'escala BILAG)^{10,11} que són, en general, llargues i complicades a causa de l'heterogeneïtat de les manifestacions.

La història natural de la malaltia abasta un ampli ventall de situacions clíniques possibles, des de casos relativament benignes a casos amb progressió ràpida i afectació orgànica fulminant, que po-

den comportar la mort;^{4,12} la mortalitat dels pacients amb LES s'ha reduït dràsticament en les últimes dècades: els anys cinquanta, la taxa de supervivència a 5 anys era menor del 50% i actualment, la taxa de supervivència a 10 anys supera el 90%.¹²

Les principals causes de mortalitat per LES en els primers anys de la malaltia són les manifestacions greus –afectació greu del sistema nerviós central (SNC), el renal o el cardiovascular– i les infeccions degudes a la immunosupressió (principalment en aquells pacients que reben dosis altes de corticoides i ciclofosfamida); en etapes més avançades de la malaltia, les causes més importants de mort són l'infart agut de miocardi, l'ictus secundari a aterosclerosi accelerada i certs tipus de neoplàsia com el limfoma no hodgkinià i el càncer de pulmó.^{4,12}

A més, en diferents estudis s'ha identificat una sèrie de factors de mal pronòstic predictius de mortalitat com ara: malaltia renal, hipertensió, gènere masculí, edat jove, inici en edat avançada, baix nivell socioeconòmic, raça negra, presència d'anticossos antifosfolípids, síndrome antifosfolipídica i elevada activitat de la malaltia.¹²

Tipus de tractament

1. MESURES HIGIENICOSANITÀRIES

Encara que el patró i la gravetat de l'afectació orgànica són els que determinen el tractament farmacològic específic, hi ha una sèrie de mesures generals aplicables a tots els pacients amb LES com ara ús de protectors solars, control dietètic –pèrdua de pes–, exercici físic o evitar el consum de tabac i les situacions d'estrès.^{12,13}

2. FARMACOTERÀPIA

Actualment, no hi ha un tractament etiològic o curatiu definitiu per al LES, sinó simptomàtic per a les manifestacions d'aquesta malaltia, i globalment no es pot establir una pauta general de tractament, sinó que ha de ser flexible per adaptar-se en cada moment a la situació clínica del pacient, amb qui cal consensuar i avaluar beneficis i riscos.

Els fàrmacs més utilitzats per al tractament del LES són antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), glucocorticoides, antipalúdics, immunosupressors i, més recentment, les teràpies biològiques.

2.1. Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)

Els AINE s'utilitzen principalment per al tractament simptomàtic de manifestacions musculoesquelètiques de la malaltia, febre i serositis.^{8,14} i estan recomanats per a períodes limitats de temps en casos amb baix risc de complicacions;¹³ cal avaluar els esdeveniments adversos digestius, renals i cardiovasculars, i evitar d'usar-los en el cas d'afectació renal.⁸

2.2. Glucocorticoides

Els glucocorticoides han constituït durant anys la base del tractament del LES a causa de la capaci-

tat antiinflamatòria i immunosupressora; actualment continuen sent el tractament més important i efectiu per als brots aguts de la malaltia, en què a més s'ha demostrat una reducció en la mortalitat associada al seu ús.⁸

En tractaments de manteniment a llarg termini presenten una elevada toxicitat, que pot provocar: osteoporosi, síndrome de Cushing, diabetis, increment del risc d'infeccions, increment de pes, glaucoma i cataractes, entre altres patologies, i que en limiten l'ús; per a aquests casos recomanem una dosi ≤ 5 mg/dia de prednisona (o equivalent) i suspendre el tractament al més aviat possible.^{8,15} En pacients amb afectació orgànica greu i alta activitat de la malaltia, els glucocorticoides se solen administrar a dosis altes, habitualment 1 mg/kg/dia de prednisona (o equivalent)¹² tot i que alguns autors recomanen l'administració de dosis menors, la qual cosa evitaria alguns esdeveniments adversos greus sense reduir-ne l'eficàcia.^{12, 16}

2.3. Antipalúdics

Cloroquina i, especialment, hidroxicloroquina són fàrmacs d'elecció per a la majoria de pacients amb LES i els únics amb la indicació específica de LES fins a l'aprovació de belimumab. En sabem poc del mecanisme d'acció, tot i que el seu paper com a immunomoduladors és àmpliament reconegut.^{17, 18} Actualment es recomana iniciar el tractament amb antipalúdics des del moment del diagnòstic –especialment en casos d'absència de manifestacions orgàniques greus de la malaltia–;¹³ aquest tractament s'ha de mantenir fins i tot en presència d'activitat visceral greu, en situacions de remissió prolongada i en administració concomitant amb corticoides o immunosupressors.⁸ La dosi òptima d'hidroxicloroquina no està definida, però la pauta habitual sol ser entre 200-400 mg/dia.⁸

En una revisió sistemàtica publicada recentment, s'ha observat que l'ús d'antipalúdics prevé l'aparició de brots de la malaltia i incrementa la supervivència a llarg termini. Aquesta revisió també descriu l'associació entre l'ús d'antipalúdics i la prevenció del dany orgànic irreversible, de la trombosi i de la pèrdua de massa òssia, amb un risc moderat de biaix;¹⁹ a més, usar-lo durant l'embaràs s'ha associat amb una reducció en l'activitat de la malaltia sense ocasionar danys al fetus¹⁹ i amb una reducció del risc de bloqueig cardíac congènit (habitual en el lupus neonatal).²⁰

La toxicitat associada a l'ús d'antipalúdics és poc habitual i generalment lleu i reversible. Així, l'esdeveniment advers clínicament més rellevant –tot i la raresa (1 cas/1.000 pacients tractats amb hidroxicloroquina durant una mitjana de 10 anys– és la retinopatia, per tant recomanem una revisió oftalmològica prèvia a l'inici del tractament i una altra de posterior amb periodicitat anual;^{8, 14} també s'han reportat casos de maculopatia i de cardiomiopatia.^{8, 19}

2.4. Immunosupressors

Segons les recomanacions de la Lliga Europea contra el Reumatisme (EULAR), cal reservar el tracta-

ment amb fàrmacs immunosupressors als pacients que no responen al tractament amb antipalúdics ni glucocorticoides o als pacients en què no es pot reduir la dosi d'esteroides per sota de les que serien acceptables en un tractament crònic.¹³

El grup de fàrmacs immunosupressors per al tractament del LES inclou ciclofosfamida, micofenolat de mofetil, azatioprina i metotrexat, encara que cap d'ells no té la indicació per a LES a Espanya.⁸

• CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida és un agent alquilant que s'utilitza en casos de LES amb afectació orgànica greu, especialment en casos de nefropatia lúpica, vasculitis cerebral o hemorràgia alveolar.^{12,14} Les recomanacions de l'EULAR indiquen que la ciclofosfamida és l'únic tractament que ha demostrat efectivitat a llarg termini en pacients amb nefritis lúpica, tot i presentar un perfil d'esdeveniments adversos desfavorable.¹³ El darrer document de consens de la SEMI i de la Societat Espanyola de Nefrologia (SEN) recomana que el tractament d'inducció en pacients amb nefritis lúpica greu (classe III i IV) consisteixi en glucocorticoides més ciclofosfamida o micofenolat de mofetil.¹⁵

La pauta habitual de ciclofosfamida en pacients amb LES és de 750 mg/m²/mes en infusió intravenosa durant un període de 6 mesos;^{15, 21} però l'ús de ciclofosfamida està limitat per la seva toxicitat, ja que pot ocasionar cistitis hemorràgica, mielosupressió, augment del risc de neoplàsies i d'infeccions oportunistes, i infertilitat, la qual s'associa a la dosi i l'edat.^{8, 13}

• MICOFENOLAT DE MOFETIL

El micofenolat de mofetil (MMF) és un inhibidor de la síntesi de DNA, fet que evita la proliferació dels limfòcits B i T; està aprovat per a la profilaxi del rebuig agut en el trasplantament.

L'MMF ha demostrat una eficàcia, com a mínim, similar a la ciclofosfamida i un perfil de toxicitat més favorable en estudis a curt i mitjà terminis en pacients amb nefropatia lúpica;¹³ es recomana tant en el tractament d'inducció com en el tractament de manteniment de resposta en combinació amb glucocorticoides.¹⁵

La dosi inicial de MMF recomanada en el tractament d'inducció és d'1 g/dia per via oral (en 2 preses), que cal augmentar progressivament en 2 setmanes fins a dosis de 2-2,5 g/dia (en 2 o 3 preses diàries); la dosi de manteniment recomanada és d'1,5-2 g/dia, repartits en 2 preses.¹⁵ Generalment és ben tolerat, tot i que els esdeveniments adversos més habituals són nàusees, dolor abdominal i diarrea; també s'han descrit casos de leucopènia, infeccions oportunistes i aplàsia medul·lar.²⁰

• AZATIOPRINA

L'azatioprina és un anàleg de la purina que inhibeix la síntesi de DNA i per tant la proliferació limfocitària. S'utilitza habitualment en casos d'anèmia hemolítica greu i trombocitopènia,⁸ i per al manteniment de

la resposta en la nefropatia lúpica com a alternativa a MMF a dosis d'1,5-2 mg/kg/dia.¹⁵

Els esdeveniments adversos gastrointestinals (diarrea, nàusees, vòmits, úlceres orals, epigastràlgies) són habituals en els pacients tractats; també presenta toxicitat dosi-dependència medul·lar –habitualment leucopènia–, trombocitopènia i anèmia.²²

• METOTREXAT

El metotrexat és un anàleg de l'àcid fòlic que inhibeix la síntesi de purines i per tant de DNA i RNA; és d'utilitat principalment en el tractament de pacients sense afectació orgànica i amb manifestacions cutànies o artritis associades a LES, a fi de reduir la dosi de corticoides.^{8, 23, 24}

La pauta habitual de metotrexat en el tractament del LES és de 7,5-25 mg/setmana per via oral o intramuscular,^{8, 24} però es recomana associar-lo amb l'administració de 5 mg/setmana d'àcid fòlic per via oral, com a mínim, amb un dia de diferència entre els dos.⁸ Els principals esdeveniments adversos greus relacionats són mielosupressió, hepatotoxicitat i fibrosi pulmonar.⁸

3. TERÀPIES BIOLÒGIQUES

• BELIMUMAB

El belimumab és un anticòs monoclonal humà que s'uneix específicament a la forma soluble de la proteïna estimuladora de limfòcits B humana (BLyS) –una citocina clau en la supervivència i diferenciació cel·lular dels limfòcits B– sobreexpressada en els pacients amb LES i bloqueja així la unió amb el seu respectiu receptor en les cèl·lules B.²⁵

Es tracta del primer fàrmac biològic aprovat com a tractament específic del LES: l'any 2011 l'Agència Europea del Medicament (EMA) va aprovar belimumab sobre la base dels estudis de fase III BLISS 52 i BLISS 76 com a tractament adjuvant en pacients adults amb LES actiu, autoanticòs positius i un alt grau d'activitat de la malaltia, tot i el tractament estàndard.²⁵ En tots dos estudis, belimumab administrat a dosis de 10 mg/kg va ser superior al placebo en relació amb la taxa de resposta –definida mitjançant les puntuacions SELENA-SLEDAI i BILAG, i segons l'escala d'avaluació global per part del cos mèdic– a la setmana 52:

- BLISS 52: belimumab 10 mg/kg 58%; placebo 44%; OR = 1,55; IC95% = 1,10-2,19.
- BLISS 76: belimumab 10 mg/kg 43,2%; placebo 33,5%, $p = 0,017$ ^{26, 27} (en l'estudi BLISS 76, belimumab 10 mg/kg no va demostrar superioritat respecte al placebo a les 76 setmanes de seguiment).²⁷

L'anàlisi dels pacients inclosos amb una alta activitat de la malaltia va determinar una major magnitud de l'efecte de belimumab 10 mg/kg respecte al placebo.²⁸

No disposem de dades sobre els efectes de belimumab en pacients amb nefritis lúpica activa greu o lupus amb afectació activa greu de l'SNC, per la qual cosa no recomanem el tractament amb belimumab en aquestes condicions.²⁵

La pauta recomanada de belimumab és de 10 mg/kg els dies 0, 14 i 28, i posteriorment en intervals de 4 setmanes; si no hi ha milloria en el control de la malaltia després de 6 mesos de tractament, cal valorar la interrupció del tractament.²⁵ Generalment és ben tolerat, tot i que en els assajos clínics es va observar una incidència lleugerament superior d'infeccions, reaccions per la infusió i alteracions psiquiàtriques en els pacients tractats amb belimumab respecte dels tractats amb el placebo.^{26, 27} La taxa de mortalitat dels pacients tractats amb el fàrmac actiu també va ser lleugerament superior a la dels que van rebre el placebo, encara que en l'avaluació del medicament feta per l'EMA no es va identificar una causalitat directa atribuïble a belimumab.²⁹

Actualment, el Belimumab està sent avaluat dins del Programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament dels Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (PASF-TAC) del CatSalut.

• RITUXIMAB

El rituximab és un anticòs monoclonal quimèric que s'uneix específicament a l'antigen CD20, expressat principalment pels limfòcits B, i en promou la depleció mitjançant la citotoxicitat mediada per anticòs i pel complement.²⁰

Recentment s'han publicat 2 assajos clínics aleatoritzats de fase II/III en pacients amb nefritis lúpica³⁰ i en pacients amb LES moderat-greu sense afectació renal;³¹ cap dels 2 estudis va demostrar superioritat de rituximab respecte del placebo en relació amb les variables clíniques d'interès, tot i que una anàlisi *post hoc* suggereix una reducció en la incidència de brots greus de la malaltia en els pacients tractats amb rituximab.³¹ Aquests estudis presenten limitacions significatives que en redueixen la validesa i l'aplicabilitat.³²

Malgrat que el rituximab no té la indicació de LES i els assaigs clínics presenten resultats negatius, l'última guia de la SEMI sobre el maneig del LES n'esmenta l'ús *off-label* en casos d'anèmia hemolítica i de trombocitopènia greus, com a alternativa a azatioprina.⁸

La pauta de rituximab en el tractament de pacients amb LES no està definida; en els assaigs clínics es va administrar una dosi d'1 g els dies 1 i 15, repetint el cicle cada 24 setmanes.^{30,31} Els esdeveniments adversos més rellevants de rituximab són reaccions per infusió greus, infeccions oportunistes i leucoencefalopatia multifocal progressiva –molt poc freqüent però greu.³³

4. TRACTAMENTS EMERGENTS

Els avenços en el coneixement de les bases moleculars del LES han multiplicat els estudis de nous tractaments dirigits a les dianes moleculars clau en la patogènesi del LES. Actualment, diverses molècules com ara l'abatacept i l'atacept –entre d'altres– estan en diferents fases d'assaig clínic.²²

5. TRACTAMENTS ADJUVANTS

En funció del tractament farmacològic administrat i de la situació clínica del pacient, podem considerar

l'ús d'àcid acetilsalicílic a dosis baixes, calci i vitamina D, bisfosfonats, estatines i antihipertensius –incloent inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina–; els estrògens es poden utilitzar, però cal fer una avaluació dels riscos associats.¹³

Conclusions

L'objectiu del tractament del LES és controlar l'activitat de la malaltia i evitar tant com es pugui l'aparició de brots i el dany irreversible derivat de la malaltia.

Dins d'aquest tractament, les mesures no farmacològiques inclouen l'ús de protectors solars, el control dietètic, l'exercici físic, i evitar el consum de tabac i les situacions d'estress.

Pel que fa a la farmacoteràpia, actualment, no hi ha un tractament etiològic o curatiu definitiu per al LES, sinó simptomàtic per a les manifestacions d'aquesta malaltia, i globalment no es pot establir una pauta general de tractament, sinó que ha de ser flexible per adaptar-se en cada moment a la situació clínica del pacient, amb qui cal consensuar i avaluar beneficis i riscos. Així:

- Els AINE poden ser útils principalment en el tractament de les manifestacions musculoesquelètiques de la malaltia.
- Els glucocorticoides han estat la base del tractament del LES durant anys, tant en brots aguts com en el tractament a llarg termini, però la seva toxicitat en limita l'ús.
- Els antipalúdics es consideren d'elecció en la majoria de pacients amb LES, són efectius en la prevenció dels brots aguts de la malaltia i incrementen la supervivència dels pacients a llarg termini.
- Els immunosupressors (ciclofosfamida, MMF, metotrexat i azatioprina) se solen utilitzar en casos d'afectació orgànica greu, amb diferents graus d'efectivitat i seguretat.

Quant a la teràpia biològica:

- Belimumab està aprovat per al tractament de pacients amb LES actiu, autoanticòssos positius i alta activitat de la malaltia, però tot i ser el tractament estàndard no es recomana en pacients amb afectació renal o de l'SNC.
- Rituximab es pot utilitzar en indicació *off-label* en casos d'anèmia hemolítica i trombocitopènia greus.

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011;365(22):2110-21
2. Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. In: Pissetsky DS, Romain PL editors, UpToDate. Waltham, MA (US); 2011
3. Schur PH, Hahn BH. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Pissetsky DS, Romain PL, editors, UpToDate. Waltham, MA (US); 2011
4. Bartels CM. Systemic lupus erythematosus (SLE). New York, NY (US): Medscape Reference; 2011

5. Lau CS, Mak A. The socioeconomic burden of SLE. Nat Rev Rheumatol. 2009 Jul;5(7):400-4
6. Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2009;48(3):281-4
7. Colangelo KJ, Pope JE, Peschken C. The minimally important difference for patient reported outcomes in systemic lupus erythematosus including the HAQ-DI, pain, fatigue, and SF-36. J Rheumatol. 2009;36(10):2231-7
8. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas. Lupus eritematoso sistémico 2011. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2011
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725
10. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2005;353(24):2550-8
11. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q J Med. 1993;86(7):447-58
12. Schur PH, Wallace DJ. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. In: Pissetsky DS, Romain PL, editors. UpToDate. Waltham, MA (US); 2011
13. Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195-205
14. Systemic lupus erythematosus - an update. Drug Ther Bull. 2011 Jul;49(7):81-4
15. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Nefrología. 2012;32 Suppl 1:1-35
16. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51(7):1145-53
17. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2012 Apr;42(2):145-53
18. Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. Nat Rev Nephrol. 2011 Oct 18;7(12):718-29
19. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):20-8
20. Lo MS, Tsokos GC. Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy. Ann N Y Acad Sci. 2012 Jan;1247:138-52
21. Petri M, Brodsky RA, Jones RJ, Gladstone D, Füllius M, Magder LS. High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: a prospective randomized trial. Arthritis Rheum. 2010 May;62(5):1487-93
22. Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. J Allergy Clin Immunol. 2011 Feb;127(2):303-12
23. Wong JM, Esdaile JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2005;14(2):101-5
24. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2008 Dec 15;59(12):1796-804
25. Benlysta 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citad al juny 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf
26. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9767):721-31
27. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918-30
28. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012
29. Benlysta. Assessment report [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citad al juny 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002015/WC500110152.pdf
30. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum. 2012 Apr;64(4):1215-26
31. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010 Jan;62(1):222-33
32. Ramos-Casals M, Díaz-Lagares C, Khamashta MA. Rituximab and lupus: good in real life, bad in controlled trials. Comment on the article by Lu et al. Arthritis Rheum. 2009 Sep 15;61(9):1281-2
33. MabThera 100 mg concentrado para solución para perfusión [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [citad al juny 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf

Taula 1. Criteris del Col·legi Americà de Reumatologia (ACR) per al diagnòstic de lupus eritematós sistèmic (actualització de 1997)¹⁰

CRITERI	DEFINICIÓ
Erupció malar	Eritema fix, pla o elevat, sobre l'eminència malar amb tendència a respectar els plecs nasolabials
Erupció discoide	Plaques eritematoses elevades amb escates queratòtiques i taps fol·liculars; de vegades amb retracció en lesions antigues
Fotosensibilitat	Erupció cutània que resulta d'una reacció anormal a la llum solar, segons història clínica o examen físic
Úlceres orals	Ulceració oral o nasofaríngia, habitualment indolora, observada per un clínic
Artritis	No erosiva en 2 o més articulacions perifèriques, caracteritzada per hipersensibilitat al tacte, tumefacció o embassament articular
Serositis	Pleuritis: història de dolor pleurític, fregament pleural o embassament pleural o, Pericarditis: documentada per electrocardiograma, fregament pericàrdic o embassament pericàrdic
Trastorns renals	Proteinúria persistent > 0,5 g/dia o superior a 3+ si no es quantifica, o Cilindres cel·lulars: eritròcits, hemoglobina, granulars, tubulars o mixtos
Trastorns neurològics	Convulsions: en absència de toxicitat medicamentosa i alteracions metabòliques conegudes com urèmia, cetoacidosis i alteracions electrolítiques, o Psicosi: en absència de toxicitat medicamentosa i alteracions metabòliques conegudes com urèmia, cetoacidosis i alteracions electrolítiques
Trastorns hematològics	Anèmia hemolítica amb reticulocitosi, o Leucopènia < 4.000/mm ³ en 2 ocasions o més, o Limfopènia < 1.500/mm ³ en 2 ocasions o més, o Trombocitopènia < 100.000/mm ³ en absència de toxicitat medicamentosa
Trastorns immunològics	Titulació anormal d'anticossos antiDNA natius, o Presència d'anticossos contra l'antigen nuclear Sm, o Trobada d'anticossos antifosfolípids: <ul style="list-style-type: none"> • nivells sèrics anormals d'anticossos anticardiolipina (IgG o IgM) • resultat positiu per a l'anticoagulant lúpic utilitzant una metodologia estàndard, o • resultat fals positiu durant un mínim de 6 mesos i confirmat per immobilització de <i>Treponema pallidum</i> o per la prova d'absorció d'anticossos fluorescents de treponema
Anticossos antinuclears	Titulació anormal d'anticossos antinuclears per immunofluorescència o prova equivalent en qualsevol moment i en absència de medicaments implicats

Data de redacció: **Juliol 2012**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2012 (I)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrdejós, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

