

GUÍA



DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

GUÍA

DE PRÁCTICA

FARMACÉUTICA

EN LUPUS ERITEMATOSO

SISTÉMICO

COORDINADORAS:

Esther Ramírez Herráiz

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Princesa

Eva Tomero Muriel

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa

AUTORES:

Joaquín Borrás Blasco

Servicio de Farmacia. Hospital de Sagunto. Sagunto, Valencia

Cristina Capilla Montes

Servicio de Farmacia. Hospital del Sureste

Míriam Casellas Gibert

Servicio de Farmacia. Hospital Moisés Broggi. Sant Joan Despí, Barcelona

María Domínguez Guerra

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Orense

Isabel Fernández Martínez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena

Marta González Sevilla

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre

Piedad López Sánchez

Hospital General de Tomelloso

Emilio Monte Boquet

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Enrique Morales Ruiz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doce de Octubre

Tomás Palanques Pastor

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Arancha Pou Alonso

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada

Gregorio Romero Candel

Hospital General de Hellín

EDITA: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ISBN: 978-84-09-46915-4

DEPÓSITO LEGAL: M-5284-2023



ÍNDICE

CAPÍTULO 01:

- MODELO CMO EN EL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO (LES) PÁG. 5

CAPÍTULO 02:

- VISITA INICIAL PÁG. 13

CAPÍTULO 03:

- VISITA DE SEGUIMIENTO PÁG. 21

CAPÍTULO 04:

- ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN BASE
A LOS NIVELES DE ESTRATIFICACIÓN PÁG. 33

CAPÍTULO 05:

- CRITERIOS DE DERIVACIÓN Y FINALIZACIÓN .. PÁG. 47

ANEXO:

- NEFROPATÍA LÚPICA PÁG. 67

CAPÍTULO 01

MODELO CMO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Arancha Pou Alonso

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada

Isabel Fernández Martínez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena

1. INTRODUCCION A LA ENFERMEDAD

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune de carácter inflamatorio y afectación multisistémica que puede provocar daño irreversible por la propia enfermedad, las terapias utilizadas y las comorbilidades asociadas. El LES presenta un comportamiento clínico muy heterogéneo y puede afectar a cualquier órgano o sistema, aunque los más frecuentemente afectados son las articulaciones, la piel y los riñones.

La enfermedad es más frecuente en mujeres, presenta variaciones geográficas y étnicas. Existe evidencia de que los individuos de raza negra, hispanos y asiáticos padecen de forma más grave la enfermedad (mayor frecuencia de glomerulonefritis, mayor mortalidad y mayor daño acumulado) que las poblaciones caucásicas. Por ese motivo, la etnia debe ser un factor relevante para elegir la terapia más adecuada para cada paciente.

En España, su prevalencia se estima en 9 casos por cada 10.000 habitantes según el estudio EPISER sobre prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas, realizado por la Sociedad Española de Reumatología (SER). Aproximadamente del 70 al 90% de las personas con lupus son mujeres jóvenes en edad fértil, aunque también puede darse en la edad infantil, en hombres y mujeres mayores o ancianos, y hasta en recién nacidos.

La causa de la enfermedad suele ser desconocida, aunque existen evidencias concretas de la influencia de la genética, epigenética, factores ambientales, infecciones y determinados medicamentos (como hidralazina, procainamida e isoniazida, los cuales se han relacionado con síntomas del LES, cesando éstos tras la interrupción del medicamento).

Las manifestaciones clínicas del LES son heterogéneas y varían considerablemente entre pacientes. Pueden comenzar de forma brusca con fiebre, de modo similar a una infección repentina, o pueden aparecer de forma gradual, durante meses o años, con episodios (denominados brotes) de fiebre, sensación de malestar, astenia y pérdida de peso, alternando con periodos asintomáticos o con síntomas mínimos. La mayoría de las personas con lupus tienen síntomas que

afectan principalmente a la piel y las articulaciones, con un amplio espectro de grado de severidad. Sin embargo, también se observan síntomas órgano-específicos.

A continuación, se describen los síntomas de afectación orgánica más importantes y prevalentes:

- *Manifestaciones articulares como artritis o artralgias:* son los síntomas más frecuentes, presentes hasta en un 90% de los pacientes, la poliartritis suele afectar predominantemente a las manos.
- *Manifestaciones mucocutáneas* afectan al 80% de los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad, las más frecuentes son el eritema malar en mariposa, generalmente relacionado con fotosensibilidad, el lupus discoide, la alopecia y las úlceras orales habitualmente no dolorosas.
- *Fenómeno de Raynaud:* afecta hasta un 70% de los pacientes en el curso evolutivo del LES.
- *Manifestaciones renales:* aparecen hasta en un 30-70% de los pacientes con LES durante el curso de la enfermedad y pueden progresar a enfermedad renal terminal.
- *Otras manifestaciones:* hematológicas (anemia, trombopenias, linfopenias), neuropsiquiátricas (cefalea, depresión, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, ansiedad, disfunción cognitiva...), cardiovasculares (pericarditis, enfermedad arterial coronaria...), pulmonares (pleuritis, neumonitis intersticial, hipertensión pulmonar...) y síndrome antifosfolípido (asociado a trombosis y complicaciones en el embarazo).

En la práctica clínica, el diagnóstico se realiza considerando la combinación de síntomas, signos y alteraciones inmunológicas y descartando otras posibles enfermedades imitadoras. No existen hallazgos patognomónicos, lo que, asociado a la complejidad de la enfermedad, la heterogeneidad en su debut y las formas atípicas y oligosintomáticas puede explicar la dificultad para diagnosticar a los pacientes con LES en un estadio temprano (media de 9 meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad).

En los análisis de sangre es frecuente que el número de leucocitos, linfocitos y plaquetas esté más bajo de lo normal. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) puede ayudar al diagnóstico del LES ya que se encuentran presentes en la mayoría de los pacientes, aunque por sí solas no pueden confirmar un diagnóstico definitivo, puesto que estos anticuerpos también aparecen en otras enfermedades e incluso en personas sanas y por otro lado no todas las personas con lupus los presentan. Además, existen otros autoanticuerpos más específicos, como los llamados anticuerpos anti-DNA, anti-Sm o anticuerpos antifosfolípidos, así como la presencia de hipocomplementemia, cuya presencia permite confirmar el diagnóstico.

En cuanto al tratamiento del LES, depende del órgano afectado y del grado de actividad de la enfermedad. El objetivo es disminuir la actividad, es decir, disminuir la inflamación, para prevenir daño nuevo o adicional. Entre los tratamientos para el LES se encuentran: antipalúdicos como la hidroxicloroquina, el cual ha evidenciado una disminución de los brotes y del riesgo de muerte en pacientes con LES; antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para tratar los síntomas articulares leves; corticoides tópicos o sistémicos; inmunosupresores como la azatioprina, micofenolato mofetil y ciclofosfamida (entre otros) y las nuevas terapias biológicas como belimumab o rituximab, utilizados sobre todo cuando hay complicaciones graves de la enfermedad, especialmente en la afectación renal.

2. ATENCIÓN FARMACÉUTICA: ANTECEDENTES

La problemática asistencial en la atención a pacientes externos está evolucionando con rapidez y en los últimos años nos enfrentamos a tratamientos complejos, para patologías crónicas, que requieren de pacientes activos y formados. Uno de nuestros retos profesionales es la participación en este proceso de manera individualizada para la mejora de los resultados terapéuticos. Además, se ha evidenciado la necesidad de trabajar de manera coordinada entre niveles asistenciales y participar en un enfoque multidimensional en la relación con los pacientes.

Como respuesta a esta necesidad, se están desarrollando planes y estrategias en torno al paciente crónico, y surge la necesidad de actualizar el concepto de atención farmacéutica (AF). Esta nueva definición, se consensó por un grupo de trabajo compuesto por miembros de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) y farmacéuticos de diferentes ámbitos asistenciales (especializada, comunitaria y primaria), pertenecientes a diversas sociedades científicas farmacéuticas y médicas: "Actividad profesional por la cual el farmacéutico se vincula con el paciente (y/o cuidador) y el resto de profesionales sanitarios, para atender a este en función de sus necesidades, planteando las estrategias para alinear y alcanzar los objetivos a corto y medio/largo plazo en relación a la farmacoterapia e incorporando las nuevas tecnologías y medios disponibles para llevar a cabo una interacción continuada con el mismo, con el fin de mejorar los resultados en salud".

En el año 2014, la SEFH puso en marcha el Proyecto MAPEX (Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo), a través del cual se busca transformar el modelo de AF para atender y entender las necesidades individuales presentes y futuras del paciente, tanto en las líneas asistenciales como en las docentes e investigadoras y en las que el farmacéutico de hospital está involucrado a través de un enfoque colaborativo y participativo, con una visión anticipatoria y de planificación, que integra la educación sobre la enfermedad, el asesoramiento del paciente y la orientación motivacional, con el objetivo de contribuir de manera eficaz a la consecución de los resultados en salud, garantizando la sostenibilidad del sistema. El proyecto tiene como base situar al paciente como el eje pivotal de la actividad de la Farmacia Hospitalaria y entre las diversas iniciativas propuestas, se priorizó el desarrollo, implantación y evaluación de modelos de estratificación de pacientes para determinadas patologías y evaluar los beneficios clínicos de la AF en función de dicha estratificación.

En el año 2016, se publicó el "Modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria", que recoge todos los aspectos de las cualidades que definen este nuevo modelo de AF, dando respuesta a las necesidades actuales de los pacientes.

3. MODELO CMO

Esta nueva aportación del valor del farmacéutico en los programas de AF individualizada, ha generado el desarrollo del modelo conocido como CMO, en el que se identifican tres pilares fundamentales: Capacidad-Motivación-Oportunidad.

Este modelo describe los elementos clave y las actividades óptimas, según los pilares identificados, para que su desarrollo garantice los más altos niveles de calidad y excelencia en nuestra actividad profesional.

Las siglas del modelo CMO se corresponden con las tres cualidades básicas que definen este nuevo modelo de AF:

■ **C: Capacidad**

Se define como la posibilidad de atender y proveer de AF a todos los pacientes en función de sus necesidades. Estas necesidades irán mucho más allá de las meramente farmacoterapéuticas y se deberán entender y atender para establecer con los pacientes una relación integral y de manera continuada en el tiempo. La herramienta fundamental es el uso de modelos de estratificación. El objetivo principal de las herramientas de selección y estratificación de pacientes es identificar aquellos que se puedan beneficiar en mayor medida de las actuaciones de la AF, para obtener los mejores resultados en salud y establecer las intervenciones farmacéuticas más efectivas para orientarlas en función de las características específicas de cada paciente, diseñando un modelo de AF individualizado en función de la complejidad de la patología y la complejidad del propio paciente y del tratamiento.

■ **M: Motivación**

Se define como la capacidad para alinear objetivos a corto y largo plazo en relación con la farmacoterapia, como motor fundamental de la relación del farmacéutico hospitalario con los pacientes. Una de las principales líneas de trabajo de este nuevo modelo es el alineamiento con el resto de profesionales sanitarios que atienden al paciente para conseguir los objetivos de salud y el

adecuado control clínico, diseñando y llevando a cabo todas las intervenciones sanitarias necesarias acordes a la situación clínica y circunstancias propias del paciente.

El pilar fundamental de actuación es el paciente y su motivación. La entrevista clínica debe avanzar, dando paso a la realización de una entrevista motivacional, para ayudar al paciente a adquirir un compromiso en relación con la farmacoterapia para alcanzar la situación clínica ideal.

■ **O: Oportunidad**

Define como llevar a cabo acciones de AF más allá de la presencia física de los pacientes en las consultas de los hospitales y poder tomar decisiones en tiempo real que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos. Este replanteamiento sustituye a la clásica relación entre el paciente y el profesional, pasando de una relación paternalista a un modelo en el que el paciente quiere participar en la toma de decisiones sobre su salud, dando lugar a un paciente informado, empoderado o incluso experto, gracias a la transformación digital.

En este nuevo modelo también se incorporan conceptos y acciones relacionadas con la telefarmacia y el uso de las nuevas tecnologías de la información y comunicación (TIC), del aprendizaje y del conocimiento. Las TIC pueden transformar el modelo de AF y ser la herramienta clave para mejorar la calidad de la asistencia sanitaria, configurando un modelo asistencial más eficiente que integre al paciente, el farmacéutico y el resto de profesionales sanitarios.

4. BIBLIOGRAFÍA

Diagnóstico y tratamiento de lupus eritematoso mucocutáneo. CENETEC [consultado 15 de mayo de 2022]. Disponible en:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/533_GPC_Lupusmucocutxneo/GER_LupusEritematoso.pdf

- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. Actualización 2019 de las recomendaciones EULAR para el manejo del lupus eritematoso sistémico. *Annals of the Rheumatic Diseases* [página de inicio en Internet] 2019 [consultado el 15 de mayo de 2022];78(6):736–745. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/78/6/736>
- 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. NIPO: 680-15-083-4. <http://portal.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns>
- Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican college of rheumatology. *Reumatol Clín (Engl Ed)* [Internet]. 2019 [consultado el 15 de mayo de 2022];15(1):3-20. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-clinical-practice-guidelines-for-treatment-articulo-S2173574318301813>.
- Morillo Verdugo R, Calleja Hernández M, Robustillo Cortés María, Poveda Andrés J. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp*. 2020; 44 (4):158-162
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Proyecto MAPEX: Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al paciente externo. Junio 2015;1-46.
- Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo CMO en las consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Badalona: Euromedice Vivactis;2016.

CAPÍTULO 02



VISITA INICIAL

Piedad López Sánchez

Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Tomelloso

Gregorio Romero Candel

Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Hellín

1. OBJETIVOS DE LA VISITA INICIAL

La visita inicial en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos tiene lugar cuando un paciente va a comenzar, por primera vez, un tratamiento hospitalario de dispensación ambulatoria, en la Farmacia de Hospital.

Los objetivos de la visita inicial se basan en establecer un primer contacto con los pacientes para comenzar un plan individualizado de atención farmacéutica, en el que se establece una relación paciente/cuidador con el objetivo de conseguir un adecuado seguimiento farmacoterapéutico a través de información y educación basada en el autocuidado.

Por tanto, con la primera visita se pretenden conseguir los siguientes objetivos con el paciente:

- Que tenga unos conocimientos mínimos de su enfermedad, sus causas, posibles complicaciones y seguimiento.
- Que conozca el nuevo tratamiento que inicia y cuál es el objetivo que se desea conseguir (evitar futuros brotes, controlar un brote activo, tratar los síntomas, reducir y prevenir el daño de los órganos afectados).
- Conocer las expectativas del paciente respecto a su enfermedad y tratamiento.
- Que entienda los principales efectos adversos y cómo manejarlos, la vía y la forma de administración y las condiciones de conservación adecuadas.
- Que conozca la prestación de la atención farmacéutica y cómo está organizada, de manera que se vaya creando un vínculo apropiado que fomente la comunicación fluida entre farmacéutico-paciente.
- Que se corresponsabilice con el cumplimiento y entienda que una buena adherencia al plan farmacoterapéutico puede contribuir a la eficacia y seguridad del fármaco.
- Marcar objetivos para la siguiente visita (dudas, comentarios, inquietudes, cambios de medicación, mejorar el estilo de vida)

La visita inicial incluye registro de datos, validación del tratamiento, entrevista clínica y motivacional, y planificación de las consultas de seguimiento.

2. REGISTRO DE DATOS

Es fundamental disponer de un procedimiento de actuación coordinado con la consulta médica para la programación de la visita inicial con la consulta de Atención Farmacéutica, mediante el sistema de citación en consultas externas del hospital. De este modo, previamente a la primera entrevista de la visita de inicio, se puede consultar la información necesaria para el inicio del tratamiento del paciente.

Así, antes de la consulta de Atención Farmacéutica, se podrá disponer de información relevante como datos sociodemográficos (edad, sexo), antecedentes personales, diagnóstico, datos analíticos de actividad de la enfermedad, tratamientos previos y concomitantes y comorbilidades.

Los datos del paciente se pueden extraer de diferentes fuentes disponibles, tales como informes médicos, comités asesores, registro de pruebas complementarias e historia clínica (tanto de atención primaria como de especializada).

TABLA 1.
CONJUNTO DE DATOS A TENER EN CUENTA PREVIOS
AL INICIO DE TRATAMIENTO EN LA VISITA DE INICIO

Valoración Lupus	<ul style="list-style-type: none">■ Tipo de Lupus diagnosticado (Lupus eritematoso sistémico (LES), y tipos de lupus cutáneo (Lupus discoide, Lupus cutáneo subagudo)).■ Órganos afectados: articulaciones, piel, riñones, corazón, pulmones, cerebro y/o sistema hematológico y vascular.■ Situación clínica en el momento del inicio del fármaco (estabilidad, brote).■ Índices compuestos de actividad de la enfermedad antes del inicio del fármaco : SLEDAI (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure</i>), BILAG (<i>British Isles Lupus Assesment Group</i>), ECLAM (<i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i>).■ CLASI (<i>Erythematosus Disease Area and Severity Index</i>).
-----------------------------	---

<i>Estado de salud, índices de daño y calidad de vida</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>). ■ SLICC/ACR DI (<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index</i>). ■ LupusQoL (<i>Lupus Quality of Life</i>). ■ Dependiendo del tipo de lupus se pueden utilizar unas escalas u otras.
<i>Parámetros de laboratorio</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemograma completo (glóbulos rojos, blancos, plaquetas). ■ Bioquímica general (función renal y hepática, iones, albúmina). ■ Pruebas de coagulación. ■ Anticuerpos Antinucleares (ANA), Anticuerpos de doble cadena (anti-ADNdc) y ENAS (anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP) para el cribado del lupus. ■ Anticuerpos antifosfolípidos. ■ Sistemático y Sedimento de orina.

3. VALIDACIÓN DEL TRATAMIENTO

Una vez identificados los datos del paciente y su tratamiento, es necesario validar la adecuación del fármaco a la forma clínica de la enfermedad y a las características del paciente.

En las personas con LES activo, los intervalos de seguimiento deben estar ajustados a la situación clínica y son, por tanto, variables.

Si la enfermedad está en remisión clínica y analítica, se sugiere un seguimiento cada 6-12 meses, dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad, los órganos previamente afectos y la intensidad del tratamiento.

Se debe verificar la correcta prescripción del fármaco de acuerdo al principio activo, dosis, posología y vía de administración. También se deben valorar posibles incompatibilidades, contraindicaciones o interacciones con otros fármacos concomitantes.

Se debe verificar la realización de hemogramas de forma rutinaria para valorar la existencia de anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, tanto en el momento del diagnóstico del LES como en las visitas médicas sucesivas y bioquímica con especial atención a la función renal que puede afectarse hasta en el 50% de los pacientes y marca tanto el pronóstico como la gravedad de la enfermedad.

En el caso de existir algún tipo de discrepancia relativa a la prescripción, será necesario establecer contacto con el médico prescriptor previamente a la dispensación del tratamiento.

4. ENTREVISTA CLÍNICA Y ENTREVISTA MOTIVACIONAL

Los objetivos de la entrevista clínica con el paciente son:

- Identificar al paciente
- Crear y mantener la relación interpersonal
- Conocer las expectativas del paciente respecto a su enfermedad y tratamiento:
- Corresponsabilizar al paciente con el tratamiento
- Resolver las dudas del paciente referentes a su tratamiento

Durante la entrevista clínica se identifican aspectos del paciente sobre los que el FH debe incidir para llevar a cabo una óptima atención farmacéutica, ya que permitirá identificar y priorizar la actuación sobre pacientes con mayor riesgo (de incumplimiento terapéutico, de mayor incidencia de reacciones adversas, etc.).

Se recomienda que el objetivo terapéutico principal sea controlar la actividad lúpica clínica, evitando el daño irreversible o secundario tanto de la propia enfermedad (particularmente renal, neurológico y eventos cardiovasculares) como de los tratamientos, especialmente de los glucocorticoides (osteonecrosis,

fracturas osteoporóticas, diabetes mellitus, cataratas, etc.) y así minimizar el impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Se deben realizar consejos de estilo de vida: fotoprotección, abandono del tabaco, promoción del ejercicio, evitar sobrepeso y sedentarismo, dieta baja en grasas saturadas, etc.

Se debe informar verbalmente de la posología, forma de administración, conservación y posibles efectos adversos del fármaco prescrito, así como de cualquier otro aspecto de relevancia. La información verbal se puede reforzar con una hoja informativa del fármaco que se entrega al paciente. Además, es importante ofrecer un soporte de contacto (telefónico o por correo electrónico) para dudas y/o problemas que puedan surgir durante el tratamiento.

Si se informa adecuadamente a un paciente, será un colaborador activo en el proceso de su enfermedad, lo que le hará más responsable de la misma y de su tratamiento. Será capaz de tomar decisiones y comprenderá la importancia de ser adherente al tratamiento farmacológico.

El enfoque de la visita de inicio debe tener un componente motivacional. Desde el principio el paciente debe conocer la importancia del cumplimiento y la buena adherencia; el mantenimiento de unos hábitos saludables.

Durante la entrevista, el FH debe utilizar un lenguaje comprensible y adaptado al nivel de conocimiento del paciente, de manera que se asegure una buena comunicación con él/ella. De este modo se consigue:

- Fomentar una relación afable entre ambos.
- Resultar accesible, flexible y empático en lo relativo a cualquier duda que tenga el paciente sobre su tratamiento.
- Comprometer al paciente con el cumplimiento del tratamiento, haciéndole ver la importancia de la adherencia al mismo.
- Asegurar, en coordinación con el servicio de médico prescriptor, para evitar duplicidades y discrepancias, un buen entendimiento de la forma de administración del fármaco mediante educación con dispositivos de demostración, infografías, vídeos y otros soportes tecnológicos que haya disponibles para la educación.

- Conocer a la persona que administrará el fármaco (el propio paciente, una persona de su entorno cercano o profesionales de enfermería), para así saber a quién dirigirse en las explicaciones de la administración de los fármacos.

De manera sincronizada, la entrevista clínica debe ir acompañada de una entrevista motivacional. La motivación de los pacientes conseguirá disminuir los abandonos y mejorará el cumplimiento. En este contexto, los objetivos del tratamiento deben quedar claros, ser realistas y alcanzables.

Los principios generales de una entrevista motivacional son:

- Ser empático/a: para ofrecer respeto al paciente.
- Evitar situaciones conflictivas: para no crear desconfianza y construir una realidad donde la solución es posible.
- Trabajar la resistencia de los pacientes: para aumentar su confianza y generar cercanía. Es importante conocer sus expectativas.
- Promover la autoeficacia: poner en valor herramientas para el autocontrol..

Habrá que utilizar preguntas abiertas que permitan y animen a los pacientes a explicarse aumentando así la percepción del problema. También ofrecer una escucha reflexiva y destacar los aspectos positivos y apoyar lo dicho por ellos.

En toda conversación, además, deben existir afirmaciones automotivadoras.

En las siguientes visitas, será importante reforzar todos estos aspectos motivacionales y fortalecer el compromiso del paciente con el tratamiento.

5. PLAN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Es importante definir con el médico prescriptor los objetivos terapéuticos y consensuar distintos criterios como:

- Inicio de tratamiento.
- Consultas de seguimiento.

- Parámetros clínicos de seguimiento.
- Criterios de suspensión del tratamiento.
- Criterios de cambio de tratamiento: pauta y/o dosis.
- Pérdida del seguimiento del paciente.
- Reanudación del tratamiento.
- Embarazo y/o deseo gestacional.
- Comorbilidades asociadas al tratamiento, osteoporosis, cáncer, astenia.

6. BIBLIOGRAFÍA

Monte Boquet, E. et al. Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Proyecto MAPEX. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2018.

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 del SNS.

CAPÍTULO 03



VISITA DE SEGUIMIENTO

Cristina Capilla Montes

Servicio de Farmacia. Hospital del Sureste

María Domínguez Guerra

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Orense

1. OBJETIVO DE LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO

El proceso de atención farmacéutica contempla el seguimiento del paciente para valorar que se alcancen los objetivos terapéuticos, recoger datos de seguridad y resolver todas las dudas relacionadas con el tratamiento y cambios en el mismo. En la tabla 1. Se resumen los aspectos a tener en cuenta durante las visitas de seguimiento.

TABLA 1.
ASPECTOS EN LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO

Fecha de la visita	
Efectividad-validación farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> ■ Validación del objetivo terapéutico ■ Monitorización de las alteraciones en la analítica ■ Revisión del tratamiento integral y posibles cambios ■ Cálculo de la adherencia por registros de dispensación de farmacia
Entrevista con el paciente	
Dudas con respecto al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> ■ Datos de seguridad ■ Datos de adherencia (registro de dispensación de farmacia (RDF) y aplicar cuestionarios). ■ Revisión de la técnica de administración y conservación en domicilio
Información oral y/o escrita	
Registro de datos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dispensaciones lote y caducidad. ■ Registro en la Historia Clínica: incidentes y plan fármaco-terapéutico.
Evaluación del riesgo de morbilidad fármaco-terapéutica y estratificación	

2. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

2.1. EFECTIVIDAD

El objetivo de tratamiento debe ser conseguir la remisión de los síntomas y signos de la enfermedad o en caso de no ser posible, conseguir y mantener la mínima actividad de la enfermedad, la prevención del acúmulo de daño y la minimización de los efectos secundarios de los fármacos; así como la mejora de la calidad de vida. No hay datos disponibles en la literatura que sugieran una frecuencia óptima de evaluación clínica y de laboratorio en pacientes con LES. Se decide individualmente la necesidad de evaluar a los pacientes con enfermedad inactiva, en ausencia de daño orgánico y comorbilidades, cada 6-12 meses.

Los pacientes en los que se está reduciendo la terapia inmunosupresora deben ser monitorizados para evitar la reactivación de la enfermedad, especialmente aquellos con enfermedad renal, que puede reactivarse sin síntomas. En la tabla 2 se resumen los principales indicadores de actividad y daño acumulado en la enfermedad de LUPUS.

TABLA 2.
INDICADORES DE ACTIVIDAD EN LUPUS

Concepto que mide	Índices que lo miden. Año de publicación
Actividad en los últimos 10 días/4 semanas valorando manifestaciones clínicas en 9 órganos o sistemas y medidas de laboratorio de cara a decidir cambio de tratamiento en adultos.	<ul style="list-style-type: none">■ SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)1992 BILAG 2004 (British Isles Lupus Assessment Group Index)2005■ ECLAM (European Consensus Lupus Activity measurement). 1992 (también en población pediátrica)

Concepto que mide	Índices que lo miden. Año de publicación
Daño irreversible/acumulado producido en 12 sistemas (ocular, neuropsiquiátrico, renal...) en adultos.	<ul style="list-style-type: none"> ■ SLICC/ACR-DI (Systemic Lupus International Collaborating Aclinic/American College of Rheumatology-Damage Index). 1992 ■ LDIQ (Lupus Damage Index Questionnaire). 2010
Otros: Riesgo de disfunción renal adultos Actividad de la enfermedad durante la gestación	<ul style="list-style-type: none"> ■ RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease). 2004 ■ LAI-P (lupus activity index in pregnancy).1999

Los objetivos a alcanzar son:

- La **remisión completa**, definida como ausencia de actividad clínica sin uso de fármacos glucocorticoides (GC) e Inmunosupresores (IS). Alternativamente, por la dificultad de alcanzar este objetivo, la actividad de la enfermedad más baja posible, definida como:
 - SLEDAI ≤ 3 con antipalúdicos o
 - SLEDAI ≤ 4 , Physician Global Assesment (PGA) ≤ 1 con GC $\leq 7,5$ mg de prednisona y agentes IS bien tolerados.

Ambos índices muestran resultados comparables en relación con evitar el acúmulo de daño y la prevención de nuevos brotes.
- Minimización de los efectos secundarios de los medicamentos, así como mejora de la calidad de vida.
- En nefritis lúpica (NL), el objetivo de la terapia es conseguir la remisión renal completa (proteinuria < 500 mg/24 horas y aclaramiento de creatinina (CLCr) dentro del 10% desde el inicio), o al menos la remisión parcial ($\geq 50\%$ de reducción de la proteinuria). Después de la terapia de inducción, se

recomienda al menos 3 años de tratamiento inmunosupresor de mantenimiento para optimizar los resultados.

- El tratamiento de mantenimiento del lupus debe ponerse a la dosis más baja de GC necesaria para controlar la enfermedad y, si es posible, retirarse por completo.
- No se recomienda escalar el tratamiento en pacientes clínicamente asintomáticos basándose únicamente en la estabilidad o persistencia de actividad serológica, aunque en caso de aumento de esta actividad (aumento de los títulos de ADN anti-doble cadena (ds) acompañada de una disminución de las concentraciones séricas del complemento), requiere una monitorización más estrecha para reducir el riesgo de desarrollo de brotes y daño en otros órganos.
- Los pacientes pueden beneficiarse de belimumab cuando no se tiene capacidad para reducir gradualmente la dosis diaria de GC a niveles aceptables (máximo de 7,5 mg/día). Se debe valorar la interrupción del tratamiento con belimumab si no existe mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento.

2.2. CALIDAD DE VIDA EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD

Los factores que influyen negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), como la fatiga, el dolor y la depresión, también deben abordarse además del control de la actividad de la enfermedad y la prevención del daño. En la tabla 3 se resumen los principales indicadores que miden la calidad de vida en LES.

TABLA 3.
INDICADORES DE LA CALIDAD DE VIDA

<i>Concepto que mide</i>	<i>Indicadores publicados</i>
<i>Calidad de vida adultos</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ LupusPRO (Lupus patient reported outcome) ■ SF-36 (36-item Short-Form Health Survey) ■ SF-12 (12-item Short-Form Health Survey) ■ EQ-5D (European Quality Of Life) ■ RAI (Rheumatology Attitudes Index) ■ MD-HAQ (Multidimensional Health Assessment Questionnaire)
<i>Fatiga</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ FSS (Fatigue Severity Scale) ■ MAF (Multidimensional Assessment Of Fatigue) ■ FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue)

2.3. SEGURIDAD

El paciente debe conocer las principales reacciones adversas de los tratamientos que recibe, así como, las medidas para poder prevenirlas y manejarlas en caso de que se produzcan. Así mismo, es necesario el seguimiento periódico por parte de los profesionales sanitarios, para monitorizar tanto las reacciones adversas referidas por el paciente, como aquellas definidas por alteraciones analíticas (hemograma, bioquímica). De todas ellas podemos destacar:

- Alteraciones gastrointestinales, asociadas a diversos tratamientos: AINES, corticosteroides, metotrexato, antipalúdicos, biológicos (belimumab).
- Retinopatía por antipalúdicos (hidroxicloroquina).
- Infecciones, que en ocasiones pueden ser graves (corticosteroides, tratamientos inmunosupresores y biológicos).

- Trastornos psiquiátricos (1%), relacionados con belimumab, así como, con la administración de corticoides durante periodos de tiempo prolongados.
- Presencia de factores de riesgo cardio-vascular (diabetes o hipertensión asociada a la administración de glucocorticoides).

Es importante revisar que los pacientes tengan tratamiento para la prevención y alivio de los efectos secundarios. Ejemplo de ello son: uso de protector gástrico en pacientes tratados con AINES o corticoides o la administración de folatos en pacientes en tratamiento con metotrexato.

Existen otros aspectos a tener en cuenta relacionados con la seguridad:

- Interacciones entre los fármacos que el paciente recibe, tanto para el tratamiento del LES, como para otras patologías.
- Cumplimiento de los requisitos de vacunación, entre los que se incluye evitar el uso de vacunas vivas dentro de los 30 días anteriores a la administración de belimumab.
- Consideraciones relacionadas con el embarazo y la lactancia.

2.4. ADHERENCIA

La mala adherencia a los regímenes terapéuticos es un problema común en pacientes con enfermedades crónicas, incluido el lupus eritematoso sistémico (LES), y se asocia con un mayor riesgo de brotes, morbilidad, hospitalizaciones y desarrollo de formas graves. La falta de adherencia al tratamiento es multifactorial en la mayoría de los casos y varía según patrones no intencionales (fuertemente asociada con los determinantes sociales de la salud) o intencionales. Las tasas de incumplimiento en los pacientes con LES oscilan entre el 3 % y el 76 % según los métodos de evaluación, todos ellos sujetos a limitaciones.

Los métodos indirectos más empleados son los cuestionarios, como el Morisky Green y los métodos basados en el cálculo de la tasa de posesión de medicación. Teniendo en cuenta que esta información puede ser manipulada por el paciente y, por lo tanto, tener un sesgo importante.

Además, los métodos directos, como la medición no programada de las concentraciones del fármaco en sangre u orina, son interesantes pero a menudo

limitados por su falta de disponibilidad. Algunos centros determinan niveles de hidroxiquina (HCQ) en sangre, para diagnosticar la falta de adherencia en pacientes con LES. Dado que su vida media es de al menos 7 días, los niveles indetectables de HCQ en sangre significan que los pacientes no han tomado HCQ durante mucho tiempo.

Una vez superada la dificultad de diagnosticar la no adherencia, el siguiente gran reto es tratar de mejorarla, especialmente a largo plazo. Para ello deben establecerse estrategias individualizadas que permitan corregir los factores que la condicionan.

2.5. ADMINISTRACIÓN Y CONSERVACIÓN DE LOS MEDICAMENTO

Es importante comprobar que el paciente conozca la técnica de autoadministración del biológico, así como sus condiciones de conservación. Una única jeringa precargada o pluma precargada se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25°C por un periodo máximo de 12 horas. La jeringa o la pluma deben estar protegidas de la luz y deben ser desechadas si no se usan en un periodo de 12 horas.

3. ESTRATIFICACIÓN PACIENTES

Dada la heterogeneidad clínica del LES y el curso impredecible de la enfermedad, el enfoque terapéutico es muy variable y generalmente se guía por los síntomas predominantes, la afectación de órganos, la respuesta a la terapia previa, la actividad y la gravedad de la enfermedad.

El objetivo de la estratificación de los pacientes con LES es identificar aquellos pacientes que más se pueden beneficiar de determinadas intervenciones de Atención Farmacéutica para la obtención de mejores resultados en salud y establecer intervenciones orientadas a las características específicas de cada paciente.

La herramienta de estratificación del paciente con enfermedad inmunomediada (EI), elaborada por la SEFH en 2019, está disponible en el siguiente enlace: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>.

El modelo de estratificación de pacientes con LES contempla 23 variables, agrupadas en los siguientes apartados:

- **Variables demográficas:** Sexo, edad, peso, paciente embarazada o paciente con deseo de embarazo.
- **Variables sociosanitarias y del estado cognitivo y funcional:**
 - Hábitos de vida no saludables: alcohol y/o drogadicción, tabaquismo
 - Factores relacionados con el trato paciente-profesional: barreras de comunicación.
 - Soporte social, familiar y condiciones socioeconómicas.
 - Situación laboral.
 - Calidad de vida (LES: cuestionario *Short Form 36*).
 - Desórdenes mentales, deterioro cognitivo y dependencia funcional.
- **Variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios:**
 - Comorbilidades.
 - Multidisciplinariedad.
 - Número de hospitalizaciones y visitas a urgencias.
 - Actividad de la enfermedad. Variables específicas de LES: tasa de filtrado glomerular, niveles de creatinina sérica, presencia de proteinuria, niveles de complemento (C3 y C4), títulos de anticuerpos anti-dsDNA, presencia de dolor pleurítico, artralgias.
- **Variables relacionadas con el tratamiento:**
 - Paciente NAIVE a terapia de uso hospitalario.
 - Polimedicación.
 - Modificación del régimen regular de medicación en los últimos 6 meses.
 - Riesgo de la medicación.
 - Interacciones.
 - Intolerancias al tratamiento.
 - Falta de adherencia al tratamiento.
 - Medicamento sujeto a seguimiento adicional.

Cada una de las variables tiene asignada un peso y la suma de los mismos da la puntuación total (puntuación máxima del modelo 75). Según la puntuación alcanzada en la estratificación se clasificarán los pacientes en:

- **PRIORIDAD 1:** ≥ 31 o EMBARAZADAS o con deseo de embarazo*
- **PRIORIDAD 2:** de 18-30
- **PRIORIDAD 3:** ≤ 17

* Como excepción a la puntuación, las pacientes embarazadas o con deseo de embarazo se asignarán al nivel de prioridad 1, independientemente de la puntuación obtenida en el modelo de estratificación.

En cuanto a la frecuencia de estratificación, el modelo propone que la primera se realizará en la visita de inicio y/o primera visita de seguimiento, tras 3-4 meses de tratamiento, para valorar si se han alcanzado los objetivos terapéuticos. Posteriormente la periodicidad dependerá de la prioridad del paciente, tal como se recoge en la tabla 4.

TABLA 3.

PERIODICIDAD PARA VALORAR AL PACIENTE DE ACUERDO AL MODELO DE ESTRATIFICACIÓN DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS

Todos los pacientes	Al inicio del tratamiento
Pacientes prioridad 1	Periodicidad semestral
Pacientes prioridad 2	Periodicidad anual salvo que se cumpla alguna de las siguientes situaciones: a) Decisión del profesional b) Cuando exista algún cambio en el tratamiento de la EI.
Pacientes prioridad 3	En el caso de que se detecte la necesidad debido a: a) Decisión del profesional b) Cuando exista algún cambio en el tratamiento de la EI.

El modelo para enfermedades inmunomediadas no ha sido validado en pacientes pediátricos, por lo que en esta población se recomienda aplicar el *Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos Pediátricos de la SEFH*.

4. BIBLIOGRAFIA

- Mosca M, Tani C, Aringer M, 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 Jul;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19892750; PMCID: PMC2952401.
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:958-967.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-745.
- Índices de actividad, cuestionarios y otros instrumentos de medida en Reumatología, Disponible en:
<https://www.ser.es/profesionales/que-hacemos/investigacion/herramientas/catalina/>
- Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Leroux G, Marra, Morel D. N, Piette J. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Jun;27(3):329-40
- Prados-Moreno S, Sabio J. M, Pérez-Mármol J.M, Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez M.I. Adherence to treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jan 12;150(1):8-15.

Costedoat-Chalumeau N, Tamirou F, Piette J. Treatment adherence in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: time to focus on this important issue. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Sep 1;57(9):1507-1509.

Benlysta®. Ficha técnica. [Acceso Mayo 2022]. Disponible en:
www.cima.aemps.es

Hidroxiclороquina®. Ficha técnica. [Acceso Mayo 2022]. Disponible en:
www.cima.aemps.es

Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Proyecto MAPEX 2018. Disponible en:
<https://www.sefh.es/mapex/images/Modelo-de-Estratificacion-y-Atencion-Farmacautica-pacientes-enf-inmunomediadas.pdf>
[último acceso Mayo 2022]

CAPÍTULO 04

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN BASE A LOS NIVELES DE ESTRATIFICACIÓN

Tomás Palanques Pastor

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
Valencia

Emilio Monte Boquet

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
Valencia

1. OBJETIVO

Estratificando al paciente se establecen las intervenciones farmacéuticas más efectivas en función de las necesidades de cada persona. A continuación, se detallan las actuaciones farmacéuticas adaptadas al nivel de prioridad de cada paciente con lupus eritematoso sistémico (LES), dependiendo de su nivel de estratificación, para incrementar la efectividad, seguridad y eficiencia de los tratamientos contribuyendo a la obtención de mejores resultados en salud.

2. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

El Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inmunomediadas de la SEFH establece pautas de atención farmacéutica concretas, englobadas en tres grupos, en los que se describen intervenciones adaptadas a cada paciente según el nivel de prioridad al que pertenezca:

- Seguimiento farmacoterapéutico: revisión de la adecuación, efectividad, seguridad y adherencia de los tratamientos.
- Formación y educación al paciente: información sobre la medicación, apoyo a la tramitación administrativa de los tratamientos, fomento de la corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.
- Coordinación con el equipo asistencial: elaboración de protocolos, guías, docencia, unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios y niveles asistenciales, documentación/historia clínica compartida, etc.

Las actuaciones farmacéuticas son acumulativas, de manera que a los pacientes de prioridad 1 se les realizarán las propias de dicho nivel más las de prioridad 2 y prioridad 3 y se desarrollarán en el marco de la entrevista con el paciente/cuidador en un momento determinado, que puede coincidir o no con el acto de dispensación.

Se debe realizar una revaloración del modelo de estratificación según el nivel de prioridad:

- **Prioridad 1:** al menos semestralmente
- **Prioridad 2:** al menos anualmente, si no existen cambios significativos
- **Prioridad 3:** cuando existan cambios de tratamientos

Además, el farmacéutico de hospital podrá valorar una nueva estratificación de un paciente según su criterio profesional en el momento que considere.

En la tabla 1 se recogen las actuaciones de atención farmacéutica que requiere cada paciente en función de su nivel de estratificación, agrupadas en los tres ámbitos mencionados.

TABLA 1.
**ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA
EN EL PACIENTE CON LES**

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	
Revisión, validación y conciliación del tratamiento completo tanto para el LES como para la medicación concomitante (medicina alternativa, etc.).	Prioridad 3
Monitorización de todas las posibles interacciones, ofreciendo alternativas terapéuticas para la medicación concomitante.	Prioridad 3
Control de la adherencia y desarrollo de intervenciones específicas orientadas a mejorarla en pacientes con baja adherencia.	Prioridad 3
Seguimiento adaptado a las necesidades del paciente y al criterio del farmacéutico, favoreciendo el acto único.	Prioridad 3
Ajustes de dosis en función del estado del paciente.	Prioridad 3
Seguridad (reacciones adversas).	Prioridad 3
Monitorización de niveles séricos de fármacos biológicos.	Prioridad 3
Optimización de la terapia biológica.	Prioridad 3

TABLA 1.
ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA
EN EL PACIENTE CON LES

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	
Desarrollo de un plan de acción entre niveles asistenciales para abordar las reacciones adversas al tratamiento y para resolver incidencias, mediante la definición de vías rápidas de comunicación permanente.	Prioridad 1
Establecimiento de objetivos a corto plazo según el Modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria a criterio del farmacéutico.	Prioridad 1
FORMACIÓN Y EDUCACIÓN	
Promoción y evaluación continua de la adherencia y estrategias para mejorarla.	Prioridad 3
Información, oral y escrita, sobre su enfermedad y tratamiento, adaptada a las necesidades del paciente.	Prioridad 3
Resolución de dudas relacionadas con la enfermedad, el tratamiento (conservación, prevención y minimización de reacciones adversas, etc.).	Prioridad 3
Fomento de estilos de vida saludables.	Prioridad 3
Formación al paciente en la técnica de administración.	Prioridad 3
Fomento de un paciente activo e informado.	Prioridad 3
Proporción de recursos web y apps con fin informativo y de seguimiento de los pacientes mediante el uso de las nuevas tecnologías.	Prioridad 3
COORDINACIÓN	
Unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios implicados (médico y enfermería) y niveles asistenciales (atención especializada, primaria y farmacia hospitalaria), estableciendo un programa de actuación con todos los agentes implicados en el cuidado de un paciente tipo.	Prioridad 3
Participación del farmacéutico hospitalario en comités de biológicos.	Prioridad 3
Colaboración con asociaciones de pacientes.	Prioridad 3

TABLA 1.
ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA
EN EL PACIENTE CON LES

COORDINACIÓN	
Plan farmacoterapéutico personalizado.	Prioridad 3
Desarrollo de programas orientados a cumplir objetivos en relación con la farmacoterapia.	Prioridad 3
Coordinación con los Servicios Sociales o con los Servicios de Psicología y Psiquiatría del centro hospitalario.	Prioridad 2
Definición de actuaciones consensuadas específicas para cada paciente entre los diferentes profesionales sanitarios de todos los niveles asistenciales implicados, que se registren en la historia clínica del paciente.	Prioridad 2
Reuniones periódicas con el Servicio de Reumatología, Nefrología,...	Prioridad 1

3. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES DE PRIORIDAD 3

Las actuaciones farmacéuticas en el paciente en este nivel se realizan según criterio del farmacéutico hospitalario (FH), que valora la necesidad de intervenir, cuando exista algún cambio en el tratamiento del LES.

3.1. ACTUACIONES FARMACÉUTICAS EN EL ÁMBITO DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

En cada visita de seguimiento se debe revisar la adecuación, efectividad y seguridad del tratamiento, teniendo en cuenta:

- Protocolos consensuados, guías de práctica clínica
- Tratamientos previos recibidos (analizando las causas de suspensión, falta de efectividad, intolerancia)

- Medicamentos concomitantes (revisión de interacciones, efectos adversos, adherencia), incluidos fármacos modificadores de los síntomas, automedicación y medicinas alternativas. Historial de alergias
- Comorbilidades (riesgo cardiovascular, obesidad)
- Precauciones y contraindicaciones al tratamiento pautado
- Ajuste de dosificación según parámetros analíticos y antropométricos
- Conveniencia (adecuación al estado físico, psicológico y estilo de vida del paciente)
- Eficiencia (de acuerdo con los criterios establecidos en la institución, informes de posicionamiento terapéutico)

En caso de detectar alguna incidencia relacionada con el tratamiento, el FH la trasladará al médico para consensuar las acciones a llevar a cabo.

La evaluación de la efectividad del tratamiento se realiza tal y como se ha detallado en el capítulo 3 de esta guía. En caso de detectar problemas en relación a la efectividad del tratamiento, se contactará con el reumatólogo para consensuar las actuaciones a llevar a cabo.

En caso de detección de posibles reacciones adversas, se debe verificar que el paciente cumple criterios para la derivación al reumatólogo y/o finalización de tratamiento y comprobar que no existe ninguna contraindicación al tratamiento del LES. Se deben registrar las posibles reacciones adversas.

Se debe reforzar periódicamente la importancia de la adherencia al tratamiento, haciendo hincapié en los beneficios que se espera obtener y el impacto negativo en la evolución de la enfermedad si no se mantiene una correcta adherencia. Es especialmente importante reforzar y hacer un seguimiento estrecho de la adherencia en pacientes jóvenes, fumadores y con enfermedad activa.




Durante las visitas de seguimiento, se realizará una evaluación continua de la adherencia del paciente al tratamiento utilizando al menos dos métodos, registro de dispensación y un cuestionario validado, tal como se ha comentado en el capítulo 3 de esta guía. Se deben analizar posibles factores relacionados



con la falta de adherencia en el contexto de la entrevista motivacional con el paciente y/o cuidador.

Se deben proponer medidas para mejorar la adherencia, empoderando al paciente con el apoyo del cuidador, teniendo en cuenta los factores modificadores de la adherencia dependientes de la enfermedad, del tratamiento, del sistema, del paciente y socioeconómicos. Se deben acordar con el paciente medidas que puedan mejorar la adherencia no intencionada (olvidos) e intencionada (creencias relacionadas con la relación beneficio-riesgo del tratamiento). En la tabla 2 se muestran, a modo de ejemplo, algunas aplicaciones móviles para la promoción de la adherencia.

TABLA 2.

APLICACIONES MÓVILES GRATUITAS PARA LA PROMOCIÓN
DE LA ADHERENCIA, DISPONIBLES PARA ANDROID E IOS

 <p>RecuerdaMed</p>	<p>Desarrollada por el Observatorio para la Seguridad del Paciente de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Permite establecer una alarma para recordar el momento de la toma y añadir avisos sobre alergias y fotografías de los medicamentos.</p>
 <p>MediSafe</p>	<p>Se trata de un "pastillero virtual" que se llena de pastillas cuando se escanea el código de barras de la caja del medicamento con la cámara de fotos del dispositivo móvil. Envía alertas de medicación al paciente. Permite realizar el seguimiento de las tomas desde otro dispositivo móvil. Permite la generación de informes de progreso, para mostrar al médico o al farmacéutico. Recordatorio de reposición: la aplicación manda una alarma cuando la medicación se está acabando.</p>
 <p>MyTherapy</p>	<p>Permite el registro de la toma de medicación, la duración de tratamiento, constantes vitales y síntomas. Entre sus funciones principales se encuentra el ajuste de los registros. Permite el registro de medicamentos escaneando el código de barras o introduciendo el nombre de los medicamentos. Además dispone de un listado de constantes para recabar y llevar a cabo un seguimiento.</p>

<p>Dosecast</p> 	<p>Cuenta con una gama de funciones de programación inteligente para los pacientes y la aplicación ajusta las notificaciones para que se adapten a la hora de acostarse de los usuarios y proporciona recordatorio. Además, rastrea cualquier cambio en la zona horaria y ajusta la programación en consecuencia. Dispone de una versión Premium, recomendada para pacientes que toman múltiples medicamentos o que administran tratamientos para varias personas.</p>
<p>Care4Today</p> 	<p>Además de proporcionar recordatorios de tomas de medicación, citas médicas o necesidad de reponer el medicamento, esta aplicación permite registrar información de salud (presión arterial, ejercicio, estado de ánimo...) y realiza un seguimiento de las mediciones registradas. Permite compartir gráficos y tendencias de los datos con profesionales de la salud. También proporciona información sobre la adherencia al tratamiento.</p>

3.2. ACTUACIONES FARMACÉUTICAS EN EL ÁMBITO DE LA FORMACIÓN Y EDUCACIÓN AL PACIENTE

Se debe informar a los pacientes de las propiedades farmacológicas de sus medicamentos, la duración del tratamiento, los beneficios que se esperan alcanzar (y cuándo se espera que empiecen a notarse), los posibles efectos secundarios y cómo manejarlos y la forma de administración del medicamento (manejo de dispositivos). También es importante informar al paciente acerca de cómo debe conservar el medicamento.

Se debe proporcionar información oral y escrita y la información proporcionada deberá estar adaptada al nivel de conocimiento que tiene el paciente para, posteriormente, resolver sus dudas.

Se desarrollarán acciones específicas de formación para reforzar aspectos críticos relacionados con el tratamiento y la enfermedad en coordinación con el Servicio de Reumatología.

Además de informar acerca del tratamiento, el FH debe aprovechar el seguimiento del paciente para fomentar estilos de vida saludables:


- Seguir una dieta equilibrada y variada, moderada en energía y grasas saturadas y limitada en sal, con una ingesta adecuada de fibra, ácidos grasos insaturados, vitaminas (principalmente A, B6, C, D y E) y polifenoles presentes en verduras, frutas, cereales, legumbres.
- Alentar a los pacientes a dejar de fumar y optimizar la presión arterial y el perfil lipídico para disminuir la morbilidad cardiovascular y mejorar el control de la enfermedad.
- Practicar ejercicio aeróbico de forma regular adaptado a las posibilidades, evitando el sedentarismo y el sobrepeso.
- Ser prudente con la exposición solar debido al riesgo incrementado de agravamiento de enfermedad y de cáncer de piel asociado a la inmunosupresión (ej. azatioprina).
- Desarrollar hábitos de vida que ayuden a reducir el estrés (ej. adaptación actividades diarias a estado físico y técnicas de relajación).

El FH puede detectar necesidades de los pacientes en materia de información y formación y sugerir recursos adaptados a sus necesidades formativas fomentando su participación en escuelas de pacientes y facilitando herramientas de acceso a información fiable y contrastada (webs de sociedades científicas, servicios médicos, farmacéuticos y enfermeros, asociaciones de pacientes, laboratorios farmacéuticos). En la tabla 3 se recogen algunos recursos que pueden ser de interés para pacientes. Dado el dinamismo de las fuentes de información para pacientes disponibles en la red, es recomendable que el FH revise y conozca el contenido de aquellas que considere más relevantes y que se las ofrezca a sus pacientes. También es importante que el FH anime a los pacientes a compartir con él cualquier recurso de información que consulten o hayan consultado para poder valorar su fiabilidad y la calidad y conveniencia de la información contenida.

TABLA 3.
RECURSOS DE INTERÉS PARA PACIENTES

SOCIEDADES CIENTÍFICAS	
Sociedad Española de Reumatología	www.ser.es
Fundación Española de Reumatología	https://infoeuma.com/enfermedades-reumaticas/lupus/
American College of Rheumatology	https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Lupus-Espanol
Sociedad Española de Medicina Interna	www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/lupus-eritematoso-sistemicos
ASOCIACIONES DE PACIENTES	
Federación Española de Lupus	www.felupus.org
ESCUELAS DE PACIENTES	
Escuela de Pacientes Rioja Salud	escuelapacientes.riojasalud.es/erc/educacion-pacientes/informacion-y-documentacion-de-interes/415-que-es-el-lupus-eritematoso-sistemicos
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS	
GlaxoSmithKline	pacientes.gsk.es/areasterapeuticas/lupus.html
ORGANISMOS	
Hospital Universitari Clínic de Barcelona	www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/lupus
Hospital Vall d'Hebron	hospital.vallhebron.com/es/asistencia/enfermedades/lupus
Hospital Universitari i Politècnic La Fe	www.lafe.san.gva.es/AreasyServicios/es/Reumatologia/Problemas-que-tratamos/Lupus-Eritematoso-Sistemicos.html
Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	cima.aemps.es/cima/publico/home.html

TABLA 3.
RECURSOS DE INTERÉS PARA PACIENTES

ORGANISMOS	
Hospital Universitari i Politècnic La Fe	www.lafe.san.gva.es/AreasyServicios/es/Reumatologia/Problemas-que-tratamos/Lupus-Eritematoso-Sistemo.html
Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	cima.aemps.es/cima/publico/home.html
OTROS	
Liga Reumatológica Española	lire.es
Lupus Foundation of America	www.lupus.org
Hablemos de Lupus	www.hablemosdelupus.org
Información de salud Medline Plus: Lupus eritematoso sistémico	medlineplus.gov/spanish/ency/article/000435.htm
Manual MSD: Lupus eritematoso sistémico (LES)	www.msmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-de-los-huesos,-articulaciones-y-m%C3%BAsculos/enfermedades-autoinmunitarias-del-tejido-conjuntivo/lupus-eritematoso-sist%C3%A9mico-les
APLICACIONES MÓVILES	
<i>Lupus: Causas, diagnóstico y tratamiento</i> App que ofrece información acerca del diagnóstico, las causas, los tipos, los signos y síntomas y el tratamiento del lupus.	
<i>LupusMinder</i> App desarrollada para ayudar a las personas lupus mediante el registro de los síntomas, las visitas sanitarias y los tratamientos.	

3.3. ACTUACIONES FARMACÉUTICAS EN EL ÁMBITO DE LA COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL

Se considera fundamental unificar criterios de tratamiento con los diferentes profesionales implicados en el seguimiento de pacientes con LES, a través de los comités y entre niveles asistenciales mediante el desarrollo de programas orientados a cumplir los objetivos de la farmacoterapia. Algunas actuaciones que se pueden poner en práctica son las siguientes:

- Individualización terapéutica, consensuando y seleccionando el tratamiento que mejor se adapte a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta la eficiencia de las diferentes alternativas disponibles. Además, se establecerá el compromiso en la revisión de resultados en el contexto de un plan farmacoterapéutico personalizado.
- Revisar los objetivos de la farmacoterapia estableciendo un circuito para la gestión y el abordaje de los objetivos no cumplidos con la medicación: interacciones, reacciones adversas, errores de medicación, adherencia, otros.
- Planificar la próxima visita a la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos en coordinación con otras citas que se le programen al paciente en el hospital.
- Coordinar con el equipo asistencial de atención primaria la necesidad de vacunación y de control de hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, hábito tabáquico).
- Facilitar el acceso del paciente a la consulta de atención farmacéutica mediante consultas telefónicas y/o mediante la utilización de tecnologías de la información y comunicación.

4. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES DE PRIORIDAD 2

Como se comentó anteriormente, estas actuaciones son acumulativas, de manera que a los pacientes de Prioridad 2 se le realizarán las propias de dicho nivel más las de Prioridad 3.

En los pacientes de Prioridad 2 se establecen las siguientes actuaciones añadidas:

4.1. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

- Se debe revisar, validar y conciliar el tratamiento completo tanto para el LES como para la medicación concomitante (incluida medicina alternativa, automedicación, etc.) en todas las visitas de seguimiento, además de en las visitas de inicio y/o cambio de tratamiento.

4.2. COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL

- Debe existir coordinación con los Servicios Sociales o con los Servicios de Psicología y Psiquiatría del centro hospitalario para el manejo complementario del paciente que lo necesite.
- Las actuaciones específicas a realizar en cada paciente entre los diferentes profesionales sanitarios de todos los niveles asistenciales implicados deben encontrarse definidas y consensuadas. Además, estas actuaciones deben registrarse en la historia clínica del paciente.

5. ACTUACIONES DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES DE PRIORIDAD 1

A los pacientes de Prioridad 1, se le realizarán las intervenciones propias de dicho nivel más las de Prioridad 2 y Prioridad 3.

En los pacientes de Prioridad 1 se establecen las siguientes actuaciones añadidas:

5.1. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

- Se debe desarrollar un plan de acción entre niveles asistenciales para abordar las reacciones adversas al tratamiento y para resolver incidencias, mediante la definición de vías rápidas de comunicación permanente.
- A criterio del FH, se pueden establecer objetivos a corto plazo, según el Modelo CMO, en las consultas externas de Farmacia Hospitalaria.

5.2. COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL

- Se deben realizar reuniones periódicas con el Servicio de Reumatología para la coordinación del equipo asistencial sobre indicadores de eficacia, eficiencia y adherencia del paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

Monte Boquet E, coordinador. Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2018.

Palanques Pastor T, Monte Boquet E. Atención farmacéutica en base a los niveles de estratificación. En: Merino Bohórquez V, Argüelles Arias F, coordinadores. Guía de práctica farmacéutica en enfermedad inflamatoria intestinal. 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2022. p. 37-53.

Aparicio-Soto M, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón-de-la-Lastra C. An update on diet and nutritional factors in systemic lupus erythematosus management. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):118-37. doi: 10.1017/S0954422417000026. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28294088.

CAPÍTULO 05

CRITERIOS DE DERIVACIÓN Y FINALIZACIÓN

Míriam Casellas Gibert

Servicio de Farmacia. Hospital Moisés Broggi. Sant Joan Despí,
Barcelona

Joaquín Borrás Blasco

Servicio de Farmacia. Hospital de Sagunto. Sagunto, Valencia

1. OBJETIVO

Este capítulo pretende identificar y definir los puntos críticos que, tras su valoración por el farmacéutico hospitalario, puedan requerir derivar al paciente a otros profesionales sanitarios que forman parte del equipo multidisciplinar asistencial que atiende al paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Los objetivos que aborda el capítulo son:

1. Establecer los criterios para derivar a un paciente con LES al especialista en cualquier momento del proceso: inicio, cambio, mantenimiento/seguimiento, finalización del tratamiento.
2. Establecer los criterios específicos para cada uno de los medicamentos biológicos e inmunosupresores en LES dispensados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.
3. Establecer los criterios de finalización/interrupción del tratamiento.

2. MOTIVOS DE DERIVACIÓN Y/O FINALIZACIÓN

Los criterios que pueden determinar la derivación y/o finalización al especialista pueden ser:

- Reacciones adversas a medicamentos (RAM)
- Contraindicaciones
- Alteraciones significativas por presencia de comorbilidades y/o Nuevos diagnósticos
- Situaciones especiales del paciente
- Adherencia al tratamiento farmacológico
- Interacciones farmacológicas
- Falta de respuesta al tratamiento

2.1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

Los efectos adversos asociados con las terapias biológicas e inmunosupresores son potencialmente serios, aunque hay que interpretarlos teniendo en cuenta los beneficios del tratamiento en el contexto del paciente.

Es necesaria una estrecha monitorización para manejar correctamente los efectos adversos asociados a este tipo de fármacos.

En este caso, los efectos adversos más frecuentes de **Belimumab** son:

- Infecciones: los pacientes con terapias biológicas presentan mayor incidencia de infecciones, sobre todo de vías respiratorias altas.
- Reacciones cutáneas: los tratamientos biológicos que requieren administración subcutánea presentan como reacción adversa frecuente la aparición de dolor, hinchazón, prurito en la zona de inyección.
- Toxicidad hematológica: Leucopenia
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad
- Trastornos psiquiátricos: depresión
- Trastornos del sistema nervioso: migraña
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor en las extremidades.

Los efectos adversos más frecuentes de **Micofenolato de mofetilo** (fármaco de uso común en LES, no aprobado en ficha técnica) son:

- Infecciones bacterianas, fúngicas y virales
- Toxicidad hematológica: anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: acidosis, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperpotasemia, hiperlipidemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, pérdida de peso.

- Trastornos psiquiátricos: estado confusional, depresión, insomnio, agitación, ansiedad, pensamiento anormal.
- Trastornos cardíacos: taquicardia
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, derrame pleural.
- Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, colitis, estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, dispepsia, esofagitis, flatulencias, náuseas, vómitos.
- Trastornos hepatobiliares: aumento de las enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina sérica y LDH, hepatitis, ictericia.
- Trastorno de la piel: acné, alopecia, erupción cutánea, hipertrofia cutánea.
- Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, debilidad muscular.
- Trastornos renales: aumento de la creatinina sérica, aumento de la urea sérica, hematuria, insuficiencia renal.
- Trastornos generales: astenia, escalofríos, edema, hernia, dolor, pirexia.

Los efectos adversos más frecuentes de anticalcineurínicos; **Ciclosporina** o **Tacrolimus** (fármacos de uso común en LES, no aprobados en ficha técnica) son:

- Toxicidad hematológica: leucopenia
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperlipidemia, hiperglicemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia.
- Trastornos del sistema nervioso: temblor, cefalea, convulsiones, parestesia.
- Trastornos vasculares: hipertensión arterial, rubor.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica.
- Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hirsutismo, acné, hipertrichosis

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, calambres musculares, dolor de las extremidades inferiores.
- Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, nefrotoxicidad aguda y crónica
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga.

Los efectos adversos más frecuentes de **Rituximab** (fármaco de uso común en LES, no aprobado en ficha técnica) son:

- Infecciones bacterianas, virales. Las más frecuentes son las infecciones del tracto respiratorio como bronquitis.
- Toxicidad hematológica: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción, alopecia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea.
- Exploraciones complementarias: hipogammaglobulinemia, especialmente relevante los niveles bajos de IgG por su asociación con mayor riesgo de infecciones.

Los efectos adversos más frecuentes de **Metotrexato** (fármaco de uso común en LES, no aprobado en ficha técnica) son:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, anemia, trombocitopenia.
- Trastornos del sistema nervioso: cefaleas, cansancio, somnolencia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial a menudo asociadas a eosinofilia. Los síntomas que indican una lesión pulmonar potencialmente grave (neumonitis intersticial) ocurren en las primeras semanas de tratamiento y son: tos seca no productiva, disnea y fiebre.

- Trastornos gastrointestinales: estomatitis, dispepsia, náuseas, pérdida de apetito, dolor abdominal, úlceras bucales, diarrea.
- Trastornos hepatobiliares: anomalías en función hepática (aumento de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, eritema, prurito.

En el caso de **Azatioprina** (fármaco de uso común en LES, no aprobado en ficha técnica) los efectos adversos a destacar son:

- Infecciones e infestaciones: infecciones virales, fúngicas y bacterianas en pacientes sometidos a trasplante que reciben azatioprina en combinación con otros inmunosupresores; infecciones asociadas a neutropenia.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia.
- Trastornos gastrointestinales: Náuseas y anorexia con vómitos ocasionales.

2.2. CONTRAINDICACIONES

Cualquiera de los fármacos que se detallan a continuación están contraindicados en el caso de que el paciente presente una infección activa.

Belimumab

La única contraindicación reportada en ficha técnica es la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (hidrocloruro de arginina, histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, polisorbato 80, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables).

Se desconoce el riesgo de utilizar belimumab en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Belimumab no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el potencial beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

Dado que los anticuerpos maternos (inmunoglobulinas G como el tipo de molécula de belimumab) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es ne-

cesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

MICOFENOLATO DE MOFETILO

- Hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes.
- Pacientes en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces.
- Mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo.
- No se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado.
- Mujeres en periodo de lactancia.

CICLOSPORINA

- Hipersensibilidad a la ciclosporina o a alguno de los excipientes.
- Combinación con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).
- Combinación con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida, p.ej. bosentán, dabigatrán etexilato y aliskirén.

TACRÓLIMUS

- Hipersensibilidad a la tacrólimus, a otros macrólidos o a alguno de los excipientes.
- Combinación con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

- Combinación con medicamentos inhibidores (teleprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, claritromicina) o inductores del CYP3A4 (rifampicina o rifabutin).

RITUXIMAB

- Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves y activas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.
- Hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl).
- Vacunación concurrente con vacunas de virus vivos.

METOTREXATO

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).
- Discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Infecciones graves, agudas o crónicas tales como tuberculosis, VIH u otros síndromes de inmunodeficiencia.
- Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida.
- Embarazo y lactancia.
- Vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados.

AZATIOPRINA

- Hipersensibilidad al principio activo azatioprina, 6-mercaptopurina (metabolito de la azatioprina) o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Infecciones graves
- Deterioro grave de la función hepática o de la función de la médula ósea.
- Pancreatitis.
- Cualquier vacuna viva especialmente BCG, viruela, fiebre amarilla.
- Embarazo a no ser que los beneficios superen a los riesgos.
- Lactancia.

2.3. ALTERACIONES SIGNIFICATIVAS POR PRESENCIA DE COMORBILIDADES Y/O NUEVOS DIAGNÓSTICOS

BELIMUMAB

Belimumab no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Los datos disponibles no respaldan la administración concomitante de rituximab con belimumab en pacientes con LES. Se debe tener precaución cuando belimumab se administra junto con otros tratamientos que actúan sobre las células B.

El mecanismo de acción de belimumab podría aumentar el riesgo de desarrollar infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Los reumatólogos deben tener precaución y evaluar cuidadosamente si se espera que los beneficios superen a los riesgos cuando consideren su uso en pacientes con antecedentes de infección recurrente.

Los pacientes que desarrollen una infección mientras se encuentren en tratamiento con belimumab han de ser estrechamente monitorizados y se debe, considerar cuidadosamente la interrupción del tratamiento inmunosupresor incluyendo belimumab hasta que la infección se resuelva.

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con LES tratados con belimumab. Los médicos deben prestar especial atención a los síntomas que sugieran LMP, que los pacientes puedan no reconocer (por ejemplo, síntomas y signos cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes con LES y en tratamiento con belimumab deben ser monitorizados para determinar la presencia de cualquiera de estos nuevos signos o síntomas o un empeoramiento de los mismos y, si estos aparecen, se debe considerar la derivación del paciente a un neurólogo y medidas diagnósticas adecuadas para la LMP. Si se sospecha LMP, además se debe suspender el tratamiento hasta que la LMP quede descartada.

Se han notificado trastornos psiquiátricos asociados al uso de belimumab. Los médicos deben valorar el riesgo de depresión y suicidio del paciente y su estado de salud mental antes de iniciar el tratamiento. Deben monitorizar el desarrollo de nuevos síntomas psiquiátricos o empeoramiento de los previos.

Por último, se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con belimumab en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia maligna.

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Se deben tener precauciones especiales de empleo de micofenolato de mofetilo en los pacientes con neoplasias, infecciones, trastornos de la sangre y del sistema inmunitario y trastornos severos gastrointestinales.

Además, los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato.

CICLOSPORINA

Las presentaciones endovenosas de ciclosporina contienen aceite de ricino polioxilo, el cual se ha informado que tras su administración intravenosa provoca reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden consistir en enrojecimiento de la cara y parte superior del tórax, y edema pulmonar no cardiogénico, con dificultad respiratoria aguda, disnea, sibilancias, cambios en la presión sanguínea y taquicardia. Por ello, es necesario tomar una precaución especial en aquellos pacientes que con anterioridad hayan recibido una inyección intravenosa o para perfusión con preparados que contienen aceite de ricino polioxilo (p.ej. una preparación que contiene Cremophor® EL), y en pacientes con predisposición alérgica.

Se deben tener precauciones especiales de empleo de ciclosporina en los pacientes con linfomas u otros cánceres, infecciones, toxicidad renal, hepatotoxicidad, población de edad avanzada, hipertensión, aumento de lípidos en sangre, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia.

Cabe destacar que se ha notificado que la ingesta concomitante de pomelo y zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de ciclosporina.

RITUXIMAB

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP tras el uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP.

Pueden aparecer reacciones relacionadas con la perfusión que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y otros mediadores químicos. La mayoría se presentan con síntomas como cefalea, prurito, dolor de garganta, enrojecimiento, urticaria, hipertensión y fiebre que por lo general revierten tras

disminuir la velocidad de perfusión o suspendiéndolas y administrando un anti-pirético, antihistamínico e incluso glucocorticoides. En caso de ser graves se debe suspender el tratamiento.

Se deben también monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia ya que se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter y fibrilación auricular, fallo cardíaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab.

Se deben realizar recuentos de sangre total de forma regular, incluyendo recuentos de neutrófilos y de plaquetas, durante el tratamiento con rituximab, ya que a pesar de no tener efecto mielosupresor, la experiencia clínica en pacientes con neutropenia o trombopenia severa es escasa.

En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con rituximab. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con rituximab que incluyeron hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado también casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal. En caso de que aparezcan tales reacciones con una sospecha de relación con rituximab, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

METOTREXATO

Antes de comenzar o reinstaurar el tratamiento tras un período de descanso se debe realizar un hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica y pruebas de la función renal. También se debe descartar hepatitis víricas activas, otras hepatopatías y enfermedad renal grave porque será contraindicación de su uso.

Durante el tratamiento, las pruebas de seguimiento analítico con hemograma y bioquímica hepato-renal deben ser como mínimo una vez al mes durante los

primeros meses hasta llegar a una dosis estable, y después cada tres meses. Se debe considerar un aumento de la frecuencia de los controles al aumentar la dosis.

Se debe insistir en evitar las bebidas alcohólicas para evitar hepatotoxicidad y confirmar contracepción eficaz

Se ha notificado que la administración concomitante de antagonistas del folato como trimetoprim/sulfametoxazol produce pancitopenia megaloblástica aguda en casos raros.

Durante el tratamiento con metotrexato se recomienda protección solar ya que pueden reaparecer dermatitis inducidas por la radiación y quemaduras solares (reacciones de memoria). Las lesiones psoriásicas pueden exacerbarse durante la radiación UV y la administración simultánea de metotrexato.

La eliminación del metotrexato se reduce en pacientes con distribución en un tercer espacio (ascitis, derrames pleurales). Dichos pacientes necesitan un control especialmente cuidadoso de la toxicidad, y requieren una reducción de la dosis o, en algunos casos, suspender la administración. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de iniciar el tratamiento con el metotrexato.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la suspensión del tratamiento.

AZATIOPRINA

Existen riesgos potenciales en la utilización de azatioprina, por consiguiente no debe ser prescrito a no ser que el paciente pueda estar monitorizado de manera adecuada para controlar los efectos tóxicos a lo largo de la duración del tratamiento. Se debe tener especial cuidado de vigilar la respuesta hematológica y reducir la dosis de mantenimiento al mínimo necesario para la respuesta clínica.

- Hay individuos con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la azatioprina y propensos a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con azatioprina.

- Datos limitados sugieren que la azatioprina no es beneficiosa en pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Por consiguiente, dado el metabolismo anormal de estos pacientes, no es prudente recomendar que reciban azatioprina.
- Debe monitorizarse cuidadosamente la coagulación cuando se administran agentes cumarínicos con azatioprina (ver sección 4.5).
- Se recomienda precaución durante la administración de azatioprina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. En estos pacientes se debe considerar la reducción de la dosis inicial y se debe vigilar estrechamente la respuesta hematológica.

3. SITUACIONES ESPECIALES DEL PACIENTE (USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA)

Tratamiento	Embarazo	Lactancia
BELIMUMAB	No se debe utilizar a menos que el beneficio supere el riesgo.	No se recomienda. IgG se excreta por leche materna.
MICOFENOLATO DE MOFETILO	Contraindicado	Contraindicado
CICLOSPORINA	No se recomienda. Mayor riesgo de parto prematuro. Alto contenido en etanol.	No se recomienda. La ciclosporina pasa a leche materna. Alto contenido en etanol de la formulación.
TACROLIMUS	Traviesa la placenta. Sólo si no existe ninguna alternativa más segura.	Contraindicado, se excreta por leche materna.

Tratamiento	Embarazo	Lactancia
RITUXIMAB	No se debe utilizar a menos que el beneficio supere el riesgo. IgG atraviesan la barrera placentaria.	Contraindicado durante el embarazo y los 12 meses siguientes.
METOTREXATO	Contraindicado	Contraindicado
AZATIOPRINA	No debe utilizarse durante el embarazo sin haber realizado una cuidadosa valoración de los riesgos y beneficios.	Contraindicado

4. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Una correcta adherencia al tratamiento farmacológico es uno de los factores que contribuye a alcanzar la eficacia del mismo. La no adherencia puede llevar a una valoración errónea de la eficacia al fármaco y dar lugar a un cambio de la estrategia terapéutica aumentando la dosis, acortando intervalos o asociando fármacos.

El farmacéutico hospitalario debe valorar el grado de adherencia por al menos dos métodos y detectar los factores pronósticos de incumplimiento en el paciente no adherente, revisando la conducta a adoptar ante el olvido de tomas de la medicación. Además, debe comunicar periódicamente al especialista el grado de adherencia de los pacientes en tratamiento con terapia biológica.

5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En cada visita tanto de inicio como de seguimiento es fundamental obtener la historia farmacoterapéutica (medicamentos con y sin receta, suplementos y

plantas medicinales), debiendo educar al paciente para que nos informe ante cualquier cambio (telefónicamente, telemáticamente o de forma presencial).

Las diferentes vías metabólicas que presentan los fármacos biológicos, en comparación con los de síntesis química, hacen que la probabilidad de que se produzcan interacciones directas sea pequeña. Sin embargo, se han realizado algunos estudios que demuestran que pueden interactuar de manera indirecta.

FÁRMACO	FÁRMACOS	OBSERVACIONES
Belimumab		No se han realizado estudios de interacción <i>in vivo</i> . No se puede excluir un riesgo de reducción indirecta de la actividad del CYP monitorizar los pacientes tratados con sustratos de CYP con un EMT, donde la dosis se ajuste individualmente (por ejemplo, con warfarina).
Micofenolato de mofetilo	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir, ganciclovir • Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBP) • Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos como ciprofloxacino, amoxicilina más ácido clavulánico, norfloxacino, metronidazol o cotrimoxazol) • Medicamentos que afectan a la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán) • Anticonceptivos orales • Rifampicina • Sevelamer • Tacrólimus • Vacunas de organismos vivos • Probenecid 	
Rituximab		Existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con este fármaco.

GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

FÁRMACO	FÁRMACOS	OBSERVACIONES
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P. • Fármacos que exhiben sinergia nefrotóxica. • Tacrolimus. • Lercanidipino (aumento del AUC de lercanidipino y de ciclosporina). <p>Esta combinación se debe administrar con precaución con un intervalo de 3 horas como mínimo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina: induce el metabolismo intestinal y hepático de la ciclosporina. Puede ser necesario aumentar la dosis de ciclosporina de 3 a 5 veces durante la coadministración. • Octreótida: disminuye la absorción oral de ciclosporina y puede ser necesario un aumento del 50% de la dosis de ciclosporina o un cambio a la administración intravenosa. 	<p>Ejemplos de fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina: Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina intravenosa, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán.</p> <p>Ejemplos de fármacos que aumentan los niveles de ciclosporina: nifedipino, metoclopramida, anticonceptivos orales, metilprednisolona (dosis elevada), allopurinol, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina, nefazodona, macrólidos, antifúngicos azólicos, verapamilo, telaprevir, amiodarona, danazol, diltiazem, imatinib.</p>
Metotrexato	<ul style="list-style-type: none"> • Óxido nítrico. • Fármacos hepatotóxicos (p. ej., leflunomida). • Fármacos hematotóxicos (p. ej., leflunomida, azatioprina, retinoides, sulfasalazina). • Antibióticos orales: tetraciclinas, el cloranfenicol y los antibióticos no absorbibles de amplio espectro. • Antibióticos: penicilinas, glucopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina. • Medicamentos con alta fijación a las proteínas plasmáticas: salicilatos, hipoglucémicos, diuréticos, sulfonamidas, difenilhidantoínas, tetraciclinas, cloranfenicol, ácido p-aminobenzoico y antiinflamatorios ácidos. • Probenecid, ácidos orgánicos débiles, pirazoles y antiinflamatorios no esteroideos. • Medicamentos que producen reacciones adversas en la médula ósea: sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, pirimetamina. • Medicamentos que provocan una carencia de folato: sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol. • Productos que contienen ácido fólico o ácido fólico. • Mercaptopurina. • Inhibidores de la bomba de protones. • Teofilina 	<p>También pueden interactuar el alcohol y las bebidas con cafeína o teofilina.</p>

FÁRMACO	FÁRMACOS	OBSERVACIONES
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> • Alopurinol, oxipurinol, tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa: tienen un efecto inhibitor sobre el metabolismo de azatioprina mediante el bloqueo de la enzima xantina oxidasa. • Febuxostat: puede prolongar la actividad de la azatioprina, lo que podría derivar en una mayor supresión de la médula ósea. No se recomienda la administración concomitante. • Bloqueantes neuromusculares: azatioprina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes como el curare, la d-tubocurarina y el pancuronio. • Otros inmunosupresores, tales como ciclosporina o tacrolimus debe considerarse que existe un mayor riesgo de inmunosupresión excesiva. • Infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn: pacientes en tratamiento con azatioprina experimentaron elevaciones transitorias de las concentraciones de 6-TGN (nucleótido de 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y descensos en el recuento leucocitario medio durante las primeras semanas después de la perfusión de infliximab, los cuales retornaron a los niveles previos al cabo de 3 meses. • Derivados de aminosalicilatos (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. 	<p>Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina y del acenocumarol al administrarse conjuntamente con azatioprina; por consiguiente, pueden ser necesarias dosis más altas del anticoagulante.</p> <p>Se pueden desarrollar anomalías hematológicas debido a la administración concomitante de azatioprina e inhibidores de la ECA.</p> <p>Se ha sugerido que la cimetidina y la indometacina pueden tener efectos mielosupresores que pueden potenciarse con la administración concomitante de azatioprina.</p> <p>Siempre que sea posible, se debe evitar la administración concomitante de agentes citostáticos o medicamentos que puedan tener un efecto mielosupresor, como la penicilamina. Existen informes clínicos contradictorios de interacciones entre la azatioprina y el cotrimoxazol que dan lugar a anomalías hematológicas graves.</p>

6. FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Es necesario derivar al reumatólogo cuando en las visitas de seguimiento de atención farmacéutica detectemos un fallo primario o secundario a la terapia biológica o sintética dirigida actual.

7. VISITA DE FINALIZACIÓN

La realización de una visita de finalización del tratamiento biológico o sintético dirigido debe realizarse mediante entrevista con el paciente y se deben tratar aspectos como:

- Fecha de finalización
- Motivo de finalización del tratamiento
- Historial farmacoterapéutico
- Fecha de reinicio si procede

Dependiendo del motivo de finalización o suspensión del tratamiento:

- Registro de la RAM y notificación en el Sistema Español de Farmaco-vigilancia (<https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>)
- Indicar la situación especial: embarazo, cirugía mayor electiva
- Adherencia
- Interacciones detectadas y su grado de significación clínica y resolución
- Falta de respuesta al tratamiento: fecha de derivación al reumatólogo.

8. BIBLIOGRAFÍA

BENLYSTA®. Ficha técnica. [Acceso mayo 2022]. Disponible en:
www.aemps.gob.es

METOJECT®. Ficha técnica. [Acceso mayo 2022]. Disponible en:
www.aemps.gob.es

SANDIMMUN®. Ficha técnica. [Acceso mayo 2022]. Disponible en:
www.aemps.gob.es

MABTHERA®. Ficha técnica. [Acceso mayo 2022]. Disponible en:
www.aemps.gob.es

CELLCEPT®. Ficha técnica. [Acceso mayo 2022]. Disponible en:
www.aemps.gob.es

IMMUFALK®. Ficha técnica. [Acceso mayo 2022]. Disponible en:
www.aemps.gob.es

PROTOCOLO BELIMUMAB (BENLYSTA 120 mg y 400 mg).
<http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hinmaculada/web/servicios/mi/FICHEROS/HOSPITAL%20DE%20DIA/PROTOCOLO%20BELIMUMAB.pdf>

Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica*. 2013;9(1);281-296.

Trujillo-Martín M, Fernández de Larrinoa I, Ruíz-Irastorza G, et al. Clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus: Recommendations for general clinical management. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(9):413.e1-14.

Otón T, Fernández Castro M, Silva Fernández L, et al. Terapia biológica en el lupus eritematoso sistémico. ¿Hay vida más allá del linfocito B?. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2011;12(2);50-52.

ANEXO



NEFROPATÍA LÚPICA

Enrique Morales Ruiz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doce de Octubre

Marta González Sevilla

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune heterogénea con una amplia gama de manifestaciones que pueden afectar prácticamente a cualquier órgano. El diagnóstico de LES se basa en el reconocimiento de los signos y síntomas característicos de la enfermedad asociado a unas pruebas complementarias sugestivas, después de descartar otras enfermedades que pudieran justificar también la sintomatología.

El LES es una enfermedad crónica autoinmune con depósitos de inmunocomplejos (IC) e infiltración de células inflamatorias en distintos tejidos del organismo, entre los que se incluye con frecuencia el riñón. La nefritis lúpica (NL) afecta a más de la mitad de los pacientes con LES. La NL se diagnostica en nuestro medio en mujeres en la tercera década de la vida y es la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria. Existe un predominio en la incidencia y en la gravedad de la NL en la población de raza negra e hispanos. Se caracteriza por un curso en el que se combinan exacerbaciones y remisiones clínicas y la presencia de autoanticuerpos en la sangre.

Su estudio es de gran interés, no sólo por su prevalencia sino por el enigma de muchos de sus mecanismos patogénicos y la necesidad de encontrar tratamientos selectivos y personalizados.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la afectación renal en el LES, agrupada en el término nefropatía lúpica aparece clínica o analíticamente en un buen número de pacientes, entre un 25% y un 75%, dependiendo de la población estudiada (edad, género, raza, región geográfica), criterios diagnósticos y búsqueda dirigida a detectar algún tipo de afectación renal. De hecho, si se hace biopsia renal en todos los pacientes con LES, alrededor del 90% presentan algún tipo de lesión. Según

los datos del Registro Español de Enfermedades Glomerulares, la NL es la tercera enfermedad renal biopsiada en adultos, con una prevalencia del 10% sobre todas las biopsias renales, y la primera entre las enfermedades glomerulares sistémicas.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas sistémicas suelen preceder a la clínica de los órganos afectados y consisten en molestias inespecíficas como malestar general, fiebre, astenia y anorexia. Habitualmente las manifestaciones sistémicas del LES preceden a la renales, pero en ocasiones no es así por lo que ante toda nefropatía aparentemente primaria o secundaria hay que descartar la presencia de NL y en todos los pacientes con LES se debe buscar algún tipo de afectación renal.

La NL representa una de las complicaciones más graves y frecuentes del LES. Su diagnóstico precoz es un elemento clave en el manejo de la enfermedad. Dado que la NL puede tener un comienzo asintomático en bastantes pacientes es recomendable una determinación periódica de sangre y orina para valorar función renal (creatinina sérica y filtrado glomerular renal), presencia anómala de proteinuria/albuminuria y sedimento urinario.

Estas manifestaciones pueden ir desde las anomalías urinarias asintomáticas hasta síndrome nefrótico florido con deterioro importante de la función renal y necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Aunque en general existe una correlación entre la gravedad y tipo de NL y sus manifestaciones analíticas, **figura 1**, no son raras las discordancias llamativas (por ejemplo, NL clase IV con escasa proteinuria y hematuria y función renal normal).

La proteinuria es la presentación clínica más usual y el síndrome nefrótico está presente hasta en un 25% de los pacientes con LES. La cuantía de la proteinuria constituye el marcador más importante para valorar el pronóstico y la eficacia

del tratamiento en un paciente con NL. La microhematuria aislada es infrecuente, pero la presencia de cilindros hemáticos y de proteinuria está asociada a formas graves de la NL (clase III y IV). La hipertensión arterial se presenta en el 20-50% de los casos en el momento del diagnóstico. Más del 50% de los pacientes presentan algún grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, suele estar asociado a las formas histológicas más graves, también con la aparición de trombos en los capilares glomerulares o una trombosis de la vena renal, aunque siempre es necesario descartar otras causas de fracaso renal agudo en estos pacientes (agentes nefrotóxicos, hipovolemia, infecciones sobreañadidas, etc).

4. DIAGNÓSTICO

El estudio de la biopsia renal en pacientes con sospecha de afectación renal es clave para confirmar el diagnóstico, planificar el tratamiento y establecer un pronóstico. Como de momento no se ha encontrado un biomarcador válido en sangre y orina, la biopsia renal sigue siendo el patrón oro en el diagnóstico y evaluación de la NL. La biopsia renal es necesaria para establecer el diagnóstico de NL y se recomienda su realización en pacientes con diagnóstico de LES que presenten anomalías urinarias persistentes no atribuibles a otras causas o deterioros inexplicados de la función renal, **figura 2**. Se recomienda la realización de biopsia renal en pacientes con LES y una proteinuria >0.5 g/día (P/Cr >0.5 g/g). La presencia de un sedimento activo (hematuria, leucocituria o cilindruria) y/o un deterioro inexplicado de la función renal sumado a la detección de proteinuria refuerza aún más la realización de biopsia. La indicación de biopsia renal en pacientes sin proteinuria pero que presentan un sedimento activo y/o deterioro inexplicado de función renal requiere un estudio cuidadoso previo para descartar causas distintas al LES.

Las lesiones renales en la NL no son estáticas y puede haber transiciones entre ellas, bien de forma espontánea o tras el tratamiento. Es fundamental destacar

que las lesiones renales del LES no son exclusivamente glomerulares, destacando en las nuevas clasificaciones el valor pronóstico de las lesiones túbulo-intersticiales y vasculares. La biopsia renal nos permite el diagnóstico de otro tipo de lesiones que no dependen del LES, así, se han descrito alteraciones derivadas de microangiopatía trombótica en los casos de síndrome antifosfolípido (SAP). También pueden aparecer lesiones de nefropatía diabética (en ocasiones por diabetes inducida por esteroides) o nefroangioesclerosis. La administración previa de ciertos fármacos (antibióticos, AINES, entre otros) puede provocar una nefritis intersticial aguda.

Un aspecto fundamental en la NL es disponer de una valoración homogénea de los criterios de respuesta clínica por las distintas sociedades, **tabla 1**.

El papel de las rebiopsias renales es un tema controvertido y que debe de ser individualizado de acuerdo con las características de cada caso, su respuesta al tratamiento y su evolución.

Aunque los datos histológicos son imprescindibles en la evaluación de la nefritis lúpica, es necesario recoger un mínimo de datos clínicos y analíticos, tanto en la fase inicial como en la de seguimiento. Dependiendo de las características de cada paciente y de la fase de la enfermedad, los parámetros y la frecuencia de su recogida deben individualizarse, teniendo en cuenta que el paciente va a requerir un seguimiento de por vida. La presencia de diversos anticuerpos es la característica de esta enfermedad. Los anticuerpos antinucleares (ANA) dirigidos a diferentes componentes nucleares se presentan en el 95% de los casos. El anticuerpo anti-ADN_d se encuentra en el 50-80% y el anti-sm en el 15-30% de los casos. Otros autoanticuerpos presentes en el LES son: anti-Ro (SS-A) en 25-60% de los casos, anti-La (SS-B) en 19-30%, anti-RNP en 15-30%, anti-C1q en el 15-55% y los anticuerpos antifosfolípidos hasta en el 40-60%. El síndrome antifosfolípido (SAF) secundario al LES puede presentarse hasta en el 15-20% de los pacientes y podría explicar una HTA de mal control o la aparición de un deterioro de la función renal. Entre los marcadores serológicos de actividad destacan tres: anti-ADN_n, C3 y C4.

Entre 10% y 50% de los pacientes con NL presentan recaídas y estas son más frecuentes entre los pacientes que alcanzan una remisión parcial sin llegar a la remisión completa. Aunque el riesgo de recaída es mayor en los primeros años tras un episodio de NL (sobre todo al reducir o suspender la inmunosupresión), pueden presentarse en cualquier momento de la evolución, incluso tras décadas de inactividad. Por este motivo se recomienda la realización de controles periódicos permanentes en cualquier paciente que haya sufrido una NL.

5. TRATAMIENTO GLOBALIZADO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

A la hora de tratar un paciente con NL debemos tener en cuenta medidas terapéuticas generalizadas además del tratamiento inmunosupresor. Las medidas generales implican cambios en los hábitos de vida y manejo de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo).

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona permiten el control de la presión arterial y confieren un efecto renoprotector por su efecto anti-proteinúrico. El objetivo en pacientes con NL es mantener la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg. Por otro lado, los nuevos antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides (finerenona, no comercializado en España actualmente) y los inhibidores de los SGLT2 podrán convertirse en una alternativa terapéutica en este tipo de pacientes por su papel cardio y nefroprotector.

La hiperlipidemia en pacientes con nefropatía lúpica puede estar en relación con un síndrome nefrótico, pero también puede reflejar el impacto de la dieta, la predisposición genética del paciente, o ser un efecto secundario al tratamiento recibido. Las estatinas, que ya han demostrado ser útiles en pacientes con artritis reumatoide, son la mejor opción, ya que, además de su capacidad para reducir las concentraciones de lípidos en suero, ayudan a mejorar la actividad del LES gracias a sus propiedades inmunomoduladoras.

Asimismo, el manejo de la salud ósea para la prevención de osteoporosis, las vacunaciones, la profilaxis antibiótica y la protección solar por el riesgo de cáncer son también estrategias que deben realizarse.

El uso de agentes antimaláricos se ha generalizado y se ha convertido en un elemento fundamental para manifestaciones articulares y dérmicas, así como el beneficio en el riesgo de recaídas y supervivencia de los pacientes independiente de la presencia de la NL. El antimalárico más empleado por mayor eficacia y menor toxicidad es la hidroxicloroquina (HXQ). Su administración reduce los brotes lúpicos e incrementa la supervivencia de pacientes con LES. También protege del daño irreversible de órganos, disminuye la pérdida de masa ósea, y reduce el riesgo de trombosis en pacientes con SAP. En pacientes con NL, la HXQ retrasa el inicio del daño renal, se asocia inversamente con el desarrollo de ERC estadio ≥ 3 , previene los brotes renales, prolonga la remisión durante el tratamiento concomitante con micofenolato de mofetilo (MMF) y mejora el pronóstico renal.

5.1. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE LA NL

Los objetivos del tratamiento de la NL son el control de la actividad de la enfermedad, disminuir el número de recaídas, evitar la toxicidad de los fármacos y del daño acumulado y mejorar la calidad de vida del paciente.

Las clases histológicas tipo III y IV son las formas más graves y por ello requerirán de un tratamiento intensivo en una etapa inicial y posteriormente una fase de mantenimiento para prevenir el daño renal acumulado y promover la reparación de las nefronas dañadas.

Algunos pacientes con NL focal o difusa pueden presentar microangiopatía trombótica concomitante (MAT). Las posibles causas de MAT en pacientes con LES incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) asociada al LES, la MAT mediada por el complemento y la nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. En general, el tratamiento de pacientes con NL y MAT concomitante debe incluir el manejo de la etiología subyacente de la MAT, así como el tratamiento de la NL, *figura 3*.

La atención farmacéutica individualizada integrando educación sobre la enfermedad y asesoramiento del paciente en el manejo de las terapias, autocuidado y orientación motivacional capacita a los pacientes a reducir o limitar el agravamiento de la enfermedad. En la validación de la adecuación del tratamiento inicial en estos pacientes se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Estado del paciente (gravedad y estado de la actividad inflamatoria).
- Características individuales del paciente (peso, comorbilidades, hábitos tóxicos tabaquismo, contraindicaciones, embarazo y lactancia).
- Indicaciones del tratamiento (indicaciones aprobadas, protocolos, guías de consenso y eficacia clínica).
- Posología y duración recomendada.
- Vías de administración.
- Precauciones de uso y conservación.
- Identificación de medicamentos que pueden interactuar con el tratamiento farmacológico actual o aumentar la toxicidad.
- Perfil de reacciones adversas.
- Preferencias del paciente en relación a su tratamiento y estilo de vida.
- Velocidad esperada de instauración del efecto.
- Disponibilidad y coste del tratamiento.
- Posibilidad de utilización de biosimilares.
- Medidas de apoyo al tratamiento.
- Situaciones clínicas especiales.

5.2. TRATAMIENTO INICIAL

Esta fase inicial implica la administración de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores potentes para lograr una respuesta renal clínica e inmunológica que prevenga la pérdida progresiva de nefronas y la enfermedad renal terminal. La duración de la terapia inicial no está bien establecida, aunque de forma orientativa se valora en un tiempo promedio de seis meses.

El objetivo de la terapia inmunosupresora es intentar conseguir una remisión completa con la resolución de la actividad inflamatoria e inmunológica.

La terapia con glucocorticoides en monoterapia no es adecuada, se ha demostrado que el tratamiento combinado con inmunosupresores, ya sea MMF o ciclofosfamida intravenosa (pauta Euro lupus), es más eficaz.

La elección de uno u otro inmunosupresor se basará en las características de los pacientes, así por ejemplo en pacientes en edad fértil con deseo de concebir se preferirá la terapia combinada con MMF, mientras que en pacientes con patologías gastrointestinales o con problemas de adherencia, la ciclofosfamida intravenosa puede ser la opción más adecuada. Para algunos pacientes que no pueden tolerar dosis adecuadas de MMF debido a efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal o diarrea), se puede sustituir el MMF por micofenolato de sodio con cubierta entérica (MPA).

Otras opciones alternativas de tratamiento para la terapia inicial incluyen el uso de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina, voclosporina: no comercializada en España), ya sea en monoterapia o en combinación con MMF/MPA, belimumab en combinación con MMF/MPA o ciclofosfamida y los anti-CD20 como el Rituximab u Obinutuzumab.

Los anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus) han demostrado una eficacia similar al tratamiento con micofenolato o ciclofosfamida en el tratamiento de inducción. La terapia combinada, triple terapia o "multitarget therapy" (glucocorticoides, micofenolato y anticalcineurínico) ha demostrado superioridad significativa frente a biterapia de corticosteroides y ciclofosfamida o corticoesteroides y micofenolato, en pacientes con nefritis lúpica clases III y IV. La triple terapia con voclosporina, glucocorticoides y micofenolato ha demostrado superioridad significativa frente a glucocorticoides y micofenolato para inducir remisión en pacientes con nefritis lúpica clases III y IV (con o sin clase V asociada) con una tasa de filtrado glomerular basal estimada igual o mayor a 45 mL/min/1.73m², permitiendo una reducción rápida en la dosis de los glucocorticoides.

Rituximab puede ser una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la NL refractaria al tratamiento de primera línea. Obinutuzumab, es otro fármaco anti-CD20 más selectivo que Rituximab, y del cual se ha evaluado su papel en la NL: se observaron mejores respuestas renales hasta la semana 104 en pacientes con NL que recibieron obinutuzumab más terapia estándar en comparación con la terapia estándar sola.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos (BlyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Belimumab, añadido a la terapia estándar de la NL, ha demostrado superioridad significativa frente a placebo para obtener mejoría de la NL, con un aceptable perfil de seguridad. Belimumab también ha demostrado eficacia para disminuir las manifestaciones clínicas extrarrenales del LES y prevenir recaídas.

5.3. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Una vez que se logra la respuesta renal, se administra un tratamiento inmunosupresor posterior menos agresivo y durante un tiempo prolongado con el objetivo de prevenir la aparición de nuevos brotes renales y continuar el tratamiento autoinmune de la enfermedad sistémica. La importancia de continuar con la terapia inmunosupresora después de la terapia inicial se destaca por el hecho de que hasta el 50% de los pacientes con NL focal o difusa recaen después de la reducción o el cese de la terapia inmunosupresora.

En los pacientes que logran una respuesta renal después de la terapia inmunosupresora inicial con MMF, se prefiere el tratamiento de mantenimiento con MMF, mientras que los pacientes que reciben una terapia de inducción con ciclofosfamida, el mantenimiento puede ser con MMF o azatioprina. El uso de azatioprina se recomienda en pacientes que contemplan el embarazo, ya que debe evitarse el MMF por asociarse con un mayor riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo.

El momento de inicio de la terapia de mantenimiento depende del régimen de terapia inicial utilizado (*ver tabla 2*). La duración de la misma no está bien establecida en la literatura, pero por lo general se recomienda una duración mínima

de tres años y, según algunos estudios, alcanzar los tres a cinco años ya que la mayoría de los brotes renales aparecen en los primeros cinco años posteriores al inicio del tratamiento. Con este fin, la duración de la terapia inmunosupresora debe individualizarse de acuerdo con el momento y la magnitud de la respuesta, la duración del mantenimiento sin exacerbaciones, la actividad extrarrenal del LES y las preferencias del paciente.

5.4. NEFROPATÍA LÚPICA RESISTENTE

El primer paso en el manejo del paciente sospechoso de ser resistente al tratamiento es evaluar la adecuación del régimen terapéutico del paciente y la adherencia a esta terapia inicial, ya que muchos casos de resistencia al tratamiento están relacionados con la falta de adherencia más que con la resistencia real a la terapia inmunosupresora. Aunque de forma rutinaria no se obtengan niveles de MMF/MPA en sangre al no haber umbrales establecidos, en este caso sí puede ser un método de confirmar la adherencia del paciente al tratamiento

Múltiples factores pueden contribuir a la falta de adherencia al tratamiento entre los pacientes con LES, incluidos los efectos adversos de los medicamentos, los determinantes sociales de la salud (p. ej., el estado socioeconómico), la incapacidad para pagar los medicamentos, la alfabetización en salud y el acceso. Si se determina que la falta de adherencia a la terapia probablemente contribuya a la falta de respuesta clínica del paciente a la terapia inmunosupresora, comenzamos tratando de comprender las razones de la falta de adherencia y adaptamos nuestro enfoque al paciente de forma individualizada. Por ejemplo, si la falta de cumplimiento se debe a efectos secundarios (como náuseas o diarrea), cambiaríamos a una terapia alternativa. Si el paciente tiene dificultad para recordar la toma de sus medicamentos, podemos sugerirle que use un pastillero/organizador, configure alarmas en su teléfono inteligente o cambie a un medicamento inyectable. Se debe reforzar periódicamente en las visitas de seguimiento la importancia de la adherencia al tratamiento, haciendo hincapié en los beneficios que se espera obtener y el impacto negativo en la evolución de la enfermedad si no se mantiene una adherencia adecuada.

En caso de tratarse de un paciente adherente al tratamiento y sin conseguir respuesta, debería cambiarse el esquema de tratamiento. Se prefiere tratar con el esquema terapéutico de inducción alternativo (micofenolato o ciclofosfamida, respectivamente). Y, en caso de resistencia a los regímenes de inducción, valorar tratamiento con rituximab.

6. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA NL

Los pacientes con LES tienen un elevado índice de morbilidad y mortalidad prematura, por diferentes motivos entre los que se encuentran infecciones intercurrentes, desarrollo de arteriosclerosis precoz, refractariedad a los tratamientos y gravedad de las lesiones en órganos diana. Aunque estas complicaciones han disminuido de forma notable en los últimos años, todavía la mortalidad a los 15 años del diagnóstico está entre 5 y 15%. Por tanto, aún quedan muchos objetivos por alcanzar de cara a mejorar la calidad y esperanza de vida. Sin duda, la afectación renal es, junto a la neurológica, el factor más determinante de todos los tipos de complicaciones. A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, la insuficiencia renal continúa siendo un problema no resuelto. Aproximadamente el 5-20% de los pacientes con NL evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica. Dado que la mayoría de los pacientes debutan en edades jóvenes o relativamente jóvenes es muy importante disponer de estrategias que eviten o retrasen el desarrollo de esta complicación.

Existe una enorme variabilidad en la tasa de enfermos con NL que evolucionan a enfermedad renal crónica (ERC) avanzada subsidiaria de terapia renal sustitutiva (7-70%; mediana del 20% a 10 años). Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de IRC podemos describir: 1) **La raza**, existe una importante variabilidad racial que puede condicionar la evolución de la nefritis lúpica. Es peor en la raza negra seguida de los hispanos y mejores resultados en la raza caucásica y china; 2) **El estado socioeconómico**, la pobreza es un

factor clave para el desarrollo del compromiso renal; 3) **Clasificación histológica**, los enfermos con formas proliferativas de nefritis lúpica (clase III, IV) evolucionan a la ERC avanzada con más frecuencia que los de clase V. Otros factores de riesgo son la presencia de fibrosis intersticial y el índice de cronicidad en la biopsia renal, se han objetivado como factores de riesgo independientes para el desarrollo de ERC avanzada.

7. SITUACIONES ESPECIALES EN LOS PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA

7.1. EMBARAZO O PUERPERIO

Aunque el pronóstico ha mejorado notablemente en los últimos años, el embarazo en mujeres con LES conlleva una mayor incidencia de abortos y partos prematuros, un peor pronóstico perinatal y neonatal, más episodios de preeclampsia y mayor mortalidad materna que en las mujeres sanas. Se evitará el uso de fármacos teratogénicos o con efectos negativos sobre la gestación (CCF, MMF, IECA o ARA-2). Si la paciente estaba recibiendo MMF y se queda embarazada debería sustituirse por AZA. Se recomienda el uso de aspirina a dosis bajas (100 mg/día) antes de la semana 12 en mujeres embarazadas con nefritis lúpica activa o en remisión, para disminuir el riesgo de preeclampsia y pérdidas fetales.

7.2. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

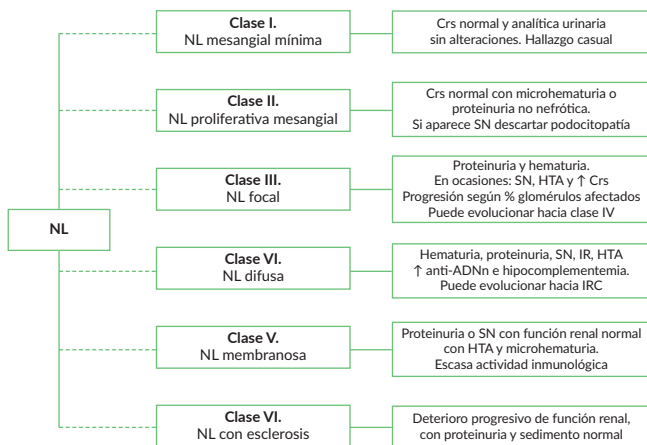
El SAF se define como la presencia de trombosis (arteriales, venosas y/o de pequeño vaso) y/o complicaciones obstétricas (abortos, muertes fetales y/o prematuridad debida a insuficiencia placentaria), junto con positividad mantenida de anticuerpos antifosfolípido: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-beta2-glicoproteína I. Dado el sustrato trombótico de la nefropatía asociada al SAF, sugerimos la anticoagulación mantenida en estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

Estamos viviendo una nueva era en el tratamiento de la NL con los avances de los nuevos inmunosupresores, esta situación permitirá realizar una medicina personalizada de los pacientes. Sin embargo, en este camino quedan todavía diversos aspectos por dilucidar, la búsqueda de nuevos biomarcadores analíticos e histológicos, el papel de la rebiopsia renal en la toma de decisiones terapéuticas, el abandono del tratamiento con corticoesteroides y el tiempo de tratamiento de la NL. La búsqueda de un score que incluya factores epidemiológicos, clínicos, biomarcadores séricos y urinarios y los hallazgos histológicos permitirá en un futuro realizar un tratamiento personalizado que garantice el control de la enfermedad, minimizar los efectos secundarios de los fármacos y mejorar la calidad de vida de los pacientes con NL.

FIGURA 1.

CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOLÓGICA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA



Crs: creatinina sérica; HTA: hipertensión arterial; SN: síndrome nefrótico; NL: nefropatía lúpica; IRC: insuficiencia renal crónica

FIGURA 2.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LESIÓN RENALEN EL PACIENTE CON LES

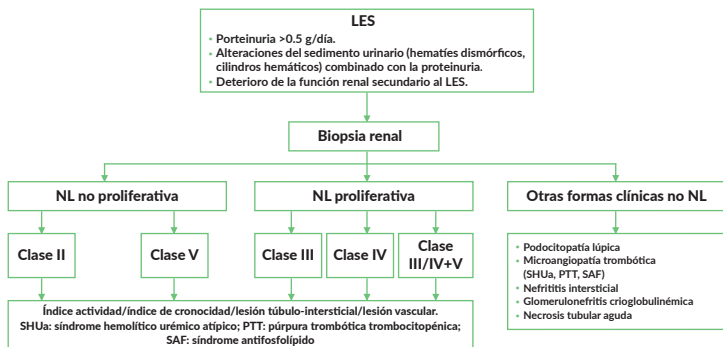


TABLA 1.

CRITERIOS DE RESPUESTA

Remisión completa	<ul style="list-style-type: none"> • Filtrado glomerular normal o un descenso <10% de los valores iniciales antes del brote. • Proteinuria <0,5 g/24 h. • Sedimento urinario inactivo (<5 hematíes, <5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos). • Albúmina sérica >3.5 g/d.
Remisión parcial	<ul style="list-style-type: none"> • Filtrado glomerular normal o un descenso <25% de los valores iniciales antes del brote, Pacientes con proteinuria basal >3,5 g/24 h un descenso de proteinuria <3,5 g/24 h. • Pacientes con proteinuria basal <3,5 g/24 h, reducción de la proteinuria en >50% Reducción de la hematuria (<10 hematíes x campo). • Albúmina sérica >3 g/d.
No respuesta	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de remisión completa o parcial.
Recaída	<ul style="list-style-type: none"> • Reparación o incremento de la hematuria (>15 hematíes x campo) con hematíes dismórficos o cilindros hemáticos. • Incremento sostenido de la proteinuria (>1 g/24 horas en pacientes con remisión completa o >50% de la proteinuria basal en pacientes con remisión parcial). Disminución del filtrado glomerular renal ≥25% no atribuible a otras cosa.

TABLA 2.
CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS USADOS EN NL

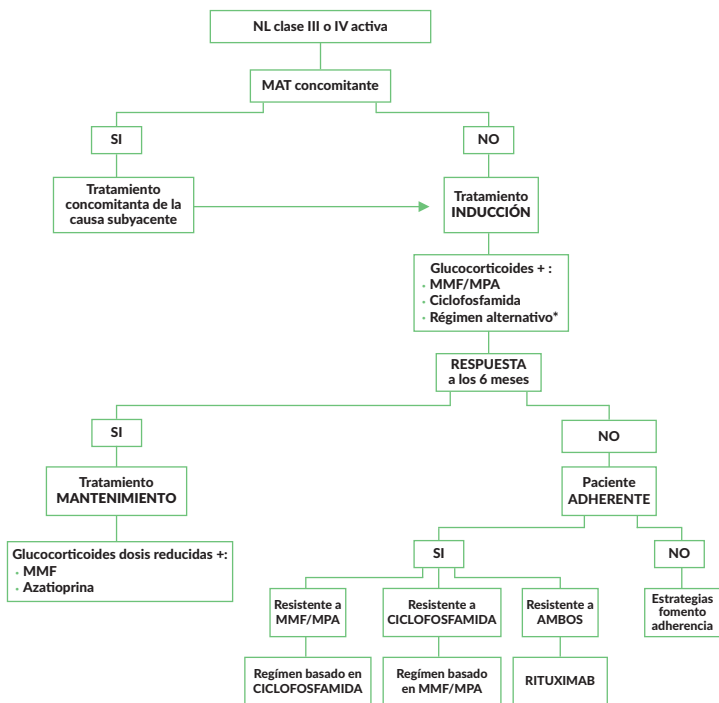
FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO	EFFECTOS ADVERSOS	OBSERVACIONES
GLUCOCORTICOIDES	Oral	Inducción 0,5-1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día de prednisona o equivalente) Mantenimiento 0,05-0,2 mg/kg/día (Máx 5 mg/día)	Aumento de peso, fragilidad y hematomas en la piel, osteoporosis, hiperglucemias, exacerbación o reactivación de infecciones, hipertensión arterial.	*En las formas graves se pueden utilizar bolos de metilprednisolona IV (250-1000 mg/día durante 1-3 días) al inicio y como terapia adyuvante en la fase de inducción. *Se recomienda el descenso de prednisona rápidamente hasta alcanzar dosis 5mg/día *Prevención ósea (suplementos Ca y Vit D + bifosfonatos)
MICOFENOLATO DE MOFETIL (MMF) ÁCIDO MICOFENÓLICO (MPA)	Oral	Inducción MMF: 2-3 g/12 h MPA: 720 mg/12 h Mantenimiento MMF: 500-1000 mg/12 h	Diarrea persistente, vómitos, dolor de cabeza, citopenias, infecciones, neoplasias	*Se prefiere micofenolato sódico en pacientes con intolerancia digestiva. *Se debe iniciar el mantenimiento tras 6 meses. *Precaución con las interacciones (antiácidos, suplementos minerales, colestiramina, anticonceptivos...).

GUÍA DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA

EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO	EFFECTOS ADVERSOS	OBSERVACIONES
CICLOFOSFAMIDA	Intravenosa	500 mg/14 días * 6 dosis Alternativa 0,5-1 g/m ² /mes durante 6-7 meses	Mielosupresión, infecciones, cistitis hemorrágica, náuseas y vómitos, malformaciones congénitas, esterilidad, aspermia o azoospermia y amenorrea.	*Se debe iniciar el tratamiento de mantenimiento entre 2 y 4 semanas después si: Leucocitos >3500 células/ μ L y ANC >1500 células/ μ L. *No sobrepasar dosis acumulada de 10 g. *Profilaxis Pneumocystis jirovecii. *Hidratación.
TACRÓLIMUS	Oral	1-2 mg/12 h y aumentar según respuesta		*Precaución en pacientes con ERC preexistente.
VOCLOSPORINA	Oral	100-200mg/12 h y aumentar según respuesta	Nefrotoxicidad, HTA, hirsutismo, parestesia	*Precaución en pacientes con ERC preexistente.
AZATIOPRINA	Oral	1,5-2 mg/kg/día (máximo 150- 200 mg/día)	Malestar general, náuseas, vómitos, diarrea, leucopenia	*Puede usarse en el embarazo. *Contraindicada en tratamiento con alopurinol/febuxostat.
BELIMUMAB	IV Subcutánea	400 mg/7 días * 4 dosis. Después, 200 mg/7 días.	Diarrea, náuseas, hipersensibilidad, infecciones, trastornos psiquiátricos	
RITUXIMAB	IV Subcutánea	375 mg/m ² / semanal * 4 dosis 1000 mg/14 días* 2 dosis	Reacciones infusionales, anemia, linfopenia, neutropenia, espasmos musculares, astenia, cefalea, infección tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio	

FIGURA 3.
TRATAMIENTO DE LA NL CLASE III O IV



MAT: Microangiopatía trombótica. **MMF:** micofenolato de mofetilo. **MPA:** micofenolato sódico.

* Terapias alternativas de inducción: MMF/MPA + inhibidor de la calcineurina (tacrolimus/voclosporina);
MMF/MPA + belimumab; ciclofosfamida + belimumab.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159.
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789-796.
- Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 76:265-281.
- Anders HJ, Loutan J, Bruchfeld A, et al. The management of lupus nephritis as proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO 2021. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Dec 9:gfab351. doi: 10.1093/ndt/gfab351.
- Stokes MB, D'Agati VD. Classification of Lupus Nephritis; Time for a Change? *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26(5):323-329.
- Ayoub I, Cassol C, Almaani S, Rovin B, Parikh SV. The Kidney Biopsy in Systemic Lupus Erythematosus: A View of the Past and a Vision of the Future. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26(5):360-368.
- Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron* 2021; 145(1):1-13.
- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):7.
- Malvar A, Alberton V, Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, Rovin BH. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int* 2020; 97(1):156-162.

- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. Actualización de 2019 de las recomendaciones de la Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) para el tratamiento de la nefritis lúpica. *Anales de las Enfermedades Reumáticas* 2020; 79: 713-723.
- Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Spanish Society of Internal Medicine (SEMI); Spanish Society of Nephrology (SEN). 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 (S.E.N.). *Nefrología* 2012; 32 Suppl 1:1-35.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100(4S): S1-S276.
- Silva Fernández L, Andréu Sánchez JL, Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica [Treatment of lupus nephritis]. *Reumatol Clin.* 2008 Jul;4(4):140-51.
- Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Sep;30(5):482-489.
- Zurita Gavilanes L, Costa Valarezo A. Rituximab in lupus nephritis: A non-systematic review. *Reumatol Clin.* 2016 Jul-Aug;12(4):210-5.
- Rafael-Vidal C, Altabás I, Pérez N, et al. Calcineurin and systemic lupus erythematosus: the rationale for using calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. 2021;22(3), 1263.
- Rovin BH, Onno Teng YK, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397:270-280.

- Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev.* 2019 May;18(5):510-518.
- Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct 6: annrheumdis-2021-220920.
- Parodis I, Houssiau FA. From sequential to combination and personalised therapy in lupus nephritis: moving towards a paradigm shift? *Ann Rheum Dis* 2021 Sep 14: annrheumdis-2021-221270.
- Anders HJ, Lei Y, Rovin BH. Induction and maintenance therapy of lupus nephritis: an obituary. *Kidney Int* 2021; 99(2):288-291.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117-1128.
- Benlysta®. Ficha técnica. [Acceso mayo 2022]. Disponible en: www.aemps.gob.es



PATROCINA

GSK